



À propos d'une série rétrospective de cancers du sein diagnostiqués auprès de patientes présentant une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2: traitement et suivi à long terme

Marie Artiguenave

► To cite this version:

Marie Artiguenave. À propos d'une série rétrospective de cancers du sein diagnostiqués auprès de patientes présentant une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2: traitement et suivi à long terme. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223886

HAL Id: dumas-01223886

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223886>

Submitted on 3 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2015

Thèse n°3079

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR en MÉDECINE
Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2015 par

Marie ARTIGUENAVE

née le 20 décembre 1983, à Auch (32)

À propos d'une série rétrospective de cancers du sein
diagnostiqués auprès de patientes présentant une mutation
constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2:
traitement et suivi à long terme

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI

Rapporteur

Monsieur le Professeur David CAMERON

Membres du jury

Monsieur le Professeur Claude HOCKÉ	Président du jury
Monsieur le Professeur Dominique DALLAY	Juré
Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIÈRES	Juré
Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI	Juré
Madame le Docteur Emmanuelle BAROUK-SIMONET	Jurée
Madame le Docteur Marion FOURNIER	Jurée

REMERCIEMENTS

À notre Président,

Monsieur le Professeur Claude HOCKÉ

Professeur des universités, Université de Bordeaux

Praticien hospitalier, service de gynécologie chirurgicale, médicale et médecine de la reproduction, Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Chef de service

Chef du pôle obstétrique, reproduction et gynécologie.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider ce jury.

Merci pour les précieux enseignements et conseils que vous nous avez prodigués durant notre formation, votre compétence est pour nous un exemple.

Soyez assuré de notre plus sincère gratitude.

Recevez ici le témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance.

À notre directeur,

Monsieur le Professeur Hervé BONNEFOI,

Professeur des universités, Université de Bordeaux

Praticien hospitalier, service d'oncologie médicale, Institut Bergonié

Chef de service

Directeur de la recherche, Institut Bergonié

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail, merci pour vos conseils et votre exigence.

J'ai profité d'un enseignement rigoureux sous votre direction, je tâcherai de mettre à profit vos enseignements en veillant à cultiver mon esprit critique.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

À notre rapporteur,

Monsieur le Professeur David CAMERON

Professeur d'université, Edinburgh University

Praticien hospitalier, Oncologie médicale, Edinburgh Cancer Research Centre

Chef de service

Vous m'honorez en acceptant d'être le garant de ce travail, je souhaite vous témoigner mon respect et ma reconnaissance.

À nos juges,

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Professeur des universités, Université de Bordeaux

Praticien hospitalier, gynécologie-obstétrique et reproduction, Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux

Chef de service

Vous m'avez soutenue dans les très différents projets que j'ai menés au cours de mon internat et grâce auxquels j'ai pu découvrir une autre pratique de la gynécologie obstétrique à l'autre bout du monde et une autre pratique de la médecine au cours de mon année de Master.

Merci pour votre bienveillance.

Vous avez accepté de juger cette thèse, soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIÈRES

Professeur des universités, Université de Bordeaux

Praticien hospitalier, service de chirurgie, Institut Bergonié

Directeur de la politique médicale, Institut Bergonié

J'ai eu la chance d'être interne dans votre service où vous nous avez chaleureusement accueillis et dispensé des enseignements précieux.

Merci pour votre bienveillance.

Vous avez accepté de juger cette thèse, je souhaite vous témoigner mon respect et ma reconnaissance.

Madame le Docteur Emmanuelle BAROUK-SIMONET

Praticien hospitalier, Unité d'oncogénétique, Institut Bergonié

Merci pour votre aide au cours de ce travail. Vous m'avez fourni le matériel indispensable pour mener cette étude.

Merci d'avoir pris du temps pour m'éclairer sur la pratique de l'oncogénétique à Bordeaux.

Vous avez accepté de juger cette thèse, soyez assurée de mon respect et de ma reconnaissance

Madame le Docteur Marion FOURNIER

Praticien Hospitalier, service de chirurgie, Institut Bergonié

J'ai eu le plaisir d'être ton interne, merci pour ton enseignement théorique et pratique, merci pour ta patience.

Merci pour tes conseils au cours de ce travail et le reste.

Tu as accepté de juger cette thèse je souhaite te témoigner mon respect et ma reconnaissance.

À ceux qui nous ont aidés à réaliser ce travail

Madame Véronique BROUSTE, service UREC, Institut Bergonié, merci pour votre aide et vos nombreuses explications

Madame le Docteur Nadine DOHOLLOU, service d'oncologie médicale, Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine

Madame le Docteur Nathalie BONICHON-LAMICHHANE, service d'oncologie-radiothérapie, Clinique Tivoli-Ducos

Madame Stéphanie LOUCHET, Institut Bergonié.

À ma famille,

Jérôme, merci pour ta présence à mes côtés et ton soutien sans faille. Merci pour la vie que nous menons ensemble.

Valentine, notre petite fille jolie.

Mes parents, merci pour tout, ma gratitude est immense.

Mes frères et sœurs, Paul et Élise, Julie et Olivier, Thomas et Jenny. Que le plaisir de nous retrouver reste intact.

Mes neveux, Joseph, Victor, Arsène et Simon.

Mes grands parents,

Ma grand-mère, que ta vie soit paisible à nos côtés.

Ceux qui nous ont quittés il y a peu, je regrette votre absence aujourd'hui.

À ma belle-famille,

Chantal et Jacques merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

Matthieu, Amélie-Laure et Antoine, merci pour votre amitié.

À mes amis,

Bénédicte, Sara et Camille pour votre amitié fidèle et votre présence depuis si longtemps.

Guillaume, pour ton amitié, que nous restions bien accordés.

Anne-Laure, Claire et Hélène, pour votre amitié, notre complicité qui dure.

Brice, Maëlle, Laure-Astrid, pour votre fidélité et votre indulgence.

Solène, pour tes encouragements de tous temps et en toutes circonstances.

Karen, pour ton amitié et ces années en musique.

Camille, pour ce retour la fac, et le reste.

Bérénice et Hugo, Sophie, Mathilde et Jean-Baptiste, Mireille, Amaury et Alice.

À tous les autres

À mes collègues externes et internes.

Aux internes de gynécologie Obstétrique.

À mes chefs de clinique, aux Praticiens Hospitaliers et Professeurs d'université, Dr Lajus, Dr Montuclard, Dr Laurent, merci pour vos précieux enseignements.

À l'équipe de la clinique Jean-Villar

Au Dr Lefèvre

À l'unité INSERM 916.

Aux sages-femmes, à toutes les équipes soignantes dans les services, au bloc opératoire, les assistantes médicales qui nous ont accueillis pendant toutes ces années, merci pour votre confiance et pour votre aide, merci pour votre indulgence et votre bienveillance.

Aux patientes...

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	14
I. GÈNES BRCA1 ET 2, IMPLICATIONS CLINIQUES D'UNE MUTATION CONSTITUTIONNELLE ET ONCOGÉNÉTIQUE	15
1 Mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 : généralités	15
2 Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques des tumeurs mammaires BRCA1 et BRCA2 mutées.....	16
2.1 Caractéristiques des tumeurs mammaires BRCA1.....	16
2.1.1 Caractéristiques histologiques.....	16
2.1.2 Caractéristiques immunohistochimiques	16
2.2 Caractéristiques des tumeurs mammaires BRCA2.....	17
2.2.1 Caractéristiques histologiques.....	17
2.2.2 Caractéristiques immunohistochimiques	17
3 Particularités cliniques des cancers du sein avec mutations constitutionnelles des gènes BRCA1 et BRCA2	18
3.1 Risque de rechute homolatérale.....	18
3.2 Risque de cancer mammaire controlatéral	18
3.3 Pronostic des cancers mammaires pour les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2	19
4 Unités d'oncogénétique.....	19
4.1 Définition et activité	19
4.2 Indication du dépistage des femmes à haut risque héréditaire	20
4.3 BRCAPRO, BOADICEA, IBIS	21
4.4 En pratique à Bordeaux.....	22
5 Prise en charge prophylactique dans le contexte de mutation BRCA1 et BRCA2	23
5.1 Annexeomie bilatérale prophylactique	23
5.2 Chirurgie "prophylactique" du sein controlatéral	23
5.3 Hormonothérapie préventive	24
II. TRAVAIL ORIGINAL.....	25

1	Introduction	25
2	Patientes et méthodes	25
2.1	Schéma de l'étude et critères d'éligibilité	25
2.2	Recueil des données cliniques et anatomopathologiques.....	26
2.3	Recueil des données thérapeutiques	26
2.4	Analyses oncogénétiques.....	26
2.5	Objectifs	28
2.6	Définition des critères de jugement	28
2.7	Analyse statistique	29
3	Résultats.....	31
3.1	Population étudiée.....	31
3.2	Description de la pathologie initiale	31
3.3	Prise en charge thérapeutique	32
3.4	Consultation en oncogénétique	33
3.5	Traitement prophylactique	34
3.6	Suivi	35
3.7	Risque de rechute homolatérale après traitement conservateur	35
3.8	Intervalle sans rechute locorégionale	35
3.9	Risque de cancer du sein controlatéral en fonction du temps.....	35
3.10	Intervalle sans cancer du sein	36
3.11	Intervalle sans métastase à distance.....	36
3.12	Survie spécifique liée au cancer mammaire	36
4	Discussion	38
4.1	Caractéristiques de la population	38
4.2	Traitements à visée curative.....	38
4.3	Consultation d'oncogénétique	38
4.4	Chirurgie prophylactique	39
4.4.1	Annexectomie bilatérale	39

4.4.2	Mastectomie prophylactique	39
4.5	Risque de rechute locale après traitement conservateur	41
4.5.1	Fréquence du risque	41
4.5.2	Existe-t-il un sur risque de rechute locale pour les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou 2 ?.....	42
4.5.3	Facteurs prédictifs de survenue d'une rechute locale	43
4.6	Risque de cancer controlatéral	44
4.6.1	Fréquence du risque de cancer controlatéral	44
4.6.2	Effet de l'annexectomie bilatérale prophylactique et du traitement préventif par Tamoxifène	44
4.6.3	Facteurs prédictifs de survenue d'un cancer controlatéral	46
4.7	Intervalle sans métastase à distance.....	49
4.8	Survie spécifique liée au cancer mammaire	50
4.9	Perspectives.....	50
4.10	Création d'un comité de concertation multidisciplinaire.....	51
FIGURES ET TABLEAUX		54
Figures.....		54
Tableaux		73
CONCLUSION		84
BIBLIOGRAPHIE.....		85
Annexe : Cahier de recueil de données.....		98
Annexe : Classification TNM et classification de l'UICC.....		103
Annexe : Recommandations de l'INCa 2009 pour les stratégies de réduction du risque de second cancer des patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2 –Extrait		105
RÉSUMÉ.....		109
Serment d'Hippocrate.....		111

TABLE DES FIGURES :

Figure 1: Distribution du nombre de consultations en oncogénétique par ville en 2013 (Inca)	54
Figure 2: Pourcentage de mutations des gènes BRCA1/2 identifiées, nombre de cas index testés et nombre de cas index porteurs d'une mutation de BRCA1/2	55
Figure 3: Critères d'éligibilité	56
Figure 4: Délai entre le diagnostic de cancer et la première consultation en oncogénétique en fonction du temps	57
Figure 5: Risque de rechute homolatérale après traitement conservateur en fonction du temps	58
Figure 6: Intervalle sans rechute locorégionale	59
Figure 7: Risque d'apparition d'un cancer du sein controlatéral	60
Figure 8: Intervalle sans cancer du sein	61
Figure 9: Intervalle sans métastase à distance	62
Figure 10: Intervalle sans métastase à distance en fonction du stade pT	63
Figure 11: Survie spécifique liée au cancer du sein	64
Figure 12: Répartition par année du nombre de mastectomies controlatérales prophylactiques effectuées	65
Figure 13: Estimation de l'incidence des rechutes locales en premier évènement après traitement conservateur en fonction de l'administration d'une chimiothérapie	66
Figure 14: Risque de rechute homolatérale en fonction du traitement par radiothérapie	67
Figure 15: Comparaison du risque de rechute homolatérale entre les patientes mutées BRCA1/2 et les cas sporadiques de cancer du sein- méta analyse	68
Figure 16: Risque de cancer controlatéral en fonction de l'âge des patientes	69
Figure 17: Survie sans cancer controlatéral en fonction de la réalisation d'une annexectomie bilatérale/ traitement par Tamoxifène	70
Figure 18: Risque de rechute du cancer mammaire pour les patientes traitées par Tamoxifène pendant au moins 5 ans en fonction de la positivité des récepteurs hormonaux	71
Figure 19: Déroulement des consultations d'oncogénétique pour les patientes chez lesquelles un test génétique est effectué	72

TABLE DES TABLEAUX :

Tableau 1: Scores de Manchester (D. G. R. Evans et al. 2009) et d'Eisinger (Eisinger et al. 2006).....	73
Tableau 2: Caractéristiques cliniques des patientes	74
Tableau 3: type de traitements reçus lors du premier cancer mammaire	75
Tableau 4: nombre et/ou type des évènements*.....	76
Tableau 5: Analyse univariée des facteurs de risque de cancer controlatéral	77
Tableau 6: Analyse univariée des facteurs prédictifs des évènements pris en compte dans le calcul de l'intervalle sans cancer du sein	78
Tableau 7: analyse univariée des facteurs prédictifs de métastase à distance	79
Tableau 8: Analyse univariée des facteurs prédictifs de survie spécifique	80
Tableau 9: Risque de rechute homolatérale après traitement conservateur	81
Tableau 10: Risque de cancer controlatéral pour les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2	82
Tableau 11: Risque cumulé de cancer controlatéral à 5 et 10 ans - Malone et al. 2010.....	83

LISTE DES ABREVIATIONS :

- ADN : Acide Désoxyribo Nucléique
- ARC : attaché de recherche clinique
- ASCO : American society of clinical oncology
- BCFI : breast cancer free interval
- BCSS : breast cancer specific survival
- BRCA1 BRCA2 : BReast Cancer 1, BReast Cancer 2
- BOADICEA : Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm
- CMC : cancer mammaire controlatéral
- CSP : code santé publique
- DATECAN : Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trial
- dHPLC : Denaturing High Performance Liquid Chromatography
- dNTP : désoxy N triphosphate : mélange des quatre désoxyribonucléotides triphosphate (adénine, cytosine, guanine, thymine)
- DRFI : distant relaps free interval
- EMBRACE : Epidemiological Study of Familial Breast Cancer
- EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- HR : Hazard ratio
- IC : Intervalle de confiance
- IBIS : International Breast Cancer Intervention Study
- INCa : institut national du cancer
- NGS : next generation sequencing
- NSABP-P1 : National Surgical Adjuvant Breast and bowel Project-Part 1
- OR : odds ratio
- PCR : polymerase chain reaction
- PPS : projet personnalisé de soin
- PROSE : Prevention and Observation of Surgical Endpoints Study Group
- RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
- RE : Récepteur aux oestrogènes
- RH : Récepteurs hormonaux
- RP : Récepteurs à la progestérone
- SBR : grade de Scarf Bloom Richardson
- STEEP : Standardized Definitions for Efficacy EndPoints in Adjuvant Breast Cancer Trials
- TNM : stade Tumor Node Metastasis (tumeur, ganglions lymphatiques, métastase)
- TRC : technicien en recherche clinique
- UICC : Union for International Cancer Control

INTRODUCTION

Environ 5 à 10% des cancers du sein seraient liés à une altération génétique autosomique dominante (Emery 2001). Parmi ces cancers 30 à 50% seraient dus à une mutation délétère de BRCA1 ou BRCA2 (McClain et al. 2005). Dans ces cas la transmission se fait avec une forte pénétrance (Williams et Anderson 1984).

Pour les patientes présentant un cancer du sein et une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2, ou une forte présomption clinique de mutation, plusieurs questions se posent quant à la prise en charge du cancer du sein et font l'objet de controverses : Quel est le risque de rechute locale après un traitement conservateur? Quel est le risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral? Quel est le risque d'apparition de métastases à distance?

Afin de contribuer à répondre à ces 3 questions nous avons décidé de réaliser une étude retrospective de 1993 à 2013 à partir de la liste prospective des patientes ayant présenté un cancer du sein et porteuses d'une mutation constitutionnelle de BRCA1/2 de l'unité d'oncogénétique de l'institut Bergonié.

De plus nous avons décidé de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs de rechute locale, de cancer du sein controlatéral et de rechute à distance.

Après une première partie de présentation générale des données de la littérature concernant les cancers du sein chez les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA 1 et 2, nous présenterons dans une deuxième partie notre travail original et mettrons en perspective nos résultats avec ceux publiés dans la littérature.

I. GÈNES BRCA1 ET 2, IMPLICATIONS CLINIQUES D'UNE MUTATION CONSTITUTIONNELLE ET ONCOGÉNÉTIQUE

1 Mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 : généralités

BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs de tumeur, intervenant dans la régulation du cycle cellulaire et la réparation des cassures double brin d'ADN.

C'est l'étude de familles présentant une récurrence de cancers du sein qui a permis l'identification en 1990 de mutations du chromosome 17, au niveau de la bande 21 du bras long (Hall et al. 1990, 21, S. A. Narod et al. 1991). Cette zone sera ensuite identifiée comme étant le gène BRCA1, il sera cloné en 1994 (Miki et al. 1994). L'étude de familles comprenant des cas de cancers du sein chez des hommes permettra ensuite d'identifier le gène BRCA2 (Stratton et al. 1994, Wooster et al. 1994), qui sera cloné en 1995. Depuis, plus d'un millier de mutations ont été répertoriées pour ces gènes, ces mutations conduisant à la production de protéines tronquées et donc inactives.

Pour les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2, de 20 à 30 ans, le risque cumulé à 70 ans de présenter un cancer mammaire est de 65% pour BRCA1 et 49% pour BRCA2, contre 10% dans la population générale (A. Antoniou et al. 2003). Par ailleurs, chez ces femmes le diagnostic de cancer du sein survient à un âge plus jeune que pour les cas sporadiques (Easton et al. 1993).

L'existence d'une mutation constitutive des gènes BRCA1 ou BRCA2 est associée à l'augmentation du risque de survenue d'une néoplasie ovarienne avec un risque à 70 ans de 39% pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 11% pour BRCA2 (A. Antoniou et al. 2003, Zhang et al. 2011, King et al. 2003). La mutation des gènes BRCA 1/2 est également associée, pour les hommes mutés, à une augmentation du risque de cancer prostatique et pour les femmes et les hommes mutés l'augmentation du risque de cancer pancréatique (Moran et al. 2012).

2 Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques des tumeurs mammaires BRCA1 et BRCA2 mutées

2.1 Caractéristiques des tumeurs mammaires BRCA1

2.1.1 Caractéristiques histologiques

Le type histologique le plus fréquent dans le cas d'une mutation constitutionnelle du gène BRCA1 est le même que pour les cas de cancers sporadiques, il s'agit principalement de carcinomes canaux iniltrants, dans 74% des cas. La répartition entre les autres types histologiques est sensiblement la même, cependant il existe chez les patientes porteuses de la mutation BRCA1 une sur-représentation du type médullaire (Consortium 1997).

Les tumeurs malignes mammaires font l'objet d'une classification histopronostique selon la classification de Scarff-Bloom-Richardson modifiée par Elston et Ellis (Elston et Ellis 1991). Les tumeurs associées à une mutation BRCA1 sont plus fréquemment peu différenciées, de grade SBR modifié 3 dans une proportion variant de 66 à 100% des cas selon les séries (Consortium 1997, Honrado, Benítez, et Palacios 2006, Armes et al. 1998).

Selon cette même classification, l'index mitotique est généralement plus élevé pour les tumeurs associées à une mutation BRCA1 (Honrado, Benítez, et Palacios 2006, Palacios et al. 2003).

2.1.2 Caractéristiques immunohistochimiques

Récepteurs hormonaux

Les tumeurs associées à une mutation de BRCA1 expriment peu les récepteurs aux œstrogènes (RE) (Jóhannsson et al. 1997, Karp et al. 1997): 17% des cancers du sein auprès de patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 sont RE positives alors que la proportion est de 64% dans les cancers sporadiques (Noguchi et al. 1999). Les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2, présentant un premier cancer mammaire après 50 ans ont plus fréquemment une positivité des récepteurs aux œstrogènes que les patientes plus jeunes (Tung et al. 2010).

De plus, lorsque l'on considère les tumeurs sporadiques de grade SBR modifié 3 et les tumeurs BRCA1 mutées de même grade, les tumeurs sporadiques expriment plus souvent les récepteurs aux œstrogènes (Foulkes et al. 2004).

Comme pour l'expression des récepteurs aux œstrogènes, l'expression des récepteurs à la progestérone est plus faible dans les cas de cancer associé aux mutations de BRCA1 (Sunil R. Lakhani et al. 2002, Eerola et al. 2005a).

Surexpression de HER2

La surexpression du gène HER2 est constatée dans 20 à 30% des cas de cancer sporadique (Chacón et Costanzo 2010). Elle est très rare, voir absente dans les séries de patientes présentant une mutation de BRCA1 (Palacios et al. 2003, Sunil R. Lakhani et al. 2002, Grushko et al. 2002, Adem et al. 2004, 2).

Phénotype

Les tumeurs associées à une mutation BRCA1 sont généralement de phénotype basal, ou triple négatif, avec un index mitotique élevé et un envahissement ganglionnaire plus fréquent (Brekelmans et al. 2007, Jóhannsson et al. 1997, S. R. Lakhani et al. 1998).

2.2 Caractéristiques des tumeurs mammaires BRCA2

2.2.1 Caractéristiques histologiques

Le type histologique le plus fréquent pour les tumeurs associées à la mutation de BRCA2 est également le carcinome canalaire infiltrant (Consortium 1997, Sunil R. Lakhani et al. 2002, S. R. Lakhani et al. 1998, Agnarsson et al. 1998). L'index mitotique est plus élevé pour les tumeurs BRCA2 que pour les cas sporadiques (Agnarsson et al. 1998, Lynch et al. 1998) avec un grade histopronostique SBR modifié plus souvent intermédiaire ou élevé pour les tumeurs des patientes portant une mutation constitutionnelle du gène BRCA2 (Palacios et al. 2003, S. R. Lakhani et al. 1998, Agnarsson et al. 1998, Lynch et al. 1998).

2.2.2 Caractéristiques immunohistochimiques

Récepteurs hormonaux

Les tumeurs BRCA2 mutées expriment plus fréquemment les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone que les tumeurs BRCA1 mutées et avec une fréquence semblable à celle des cancers du sein sporadiques (Armes et al. 1998, van der Groep, van der Wall, et van Diest 2011, Eerola et al. 2005b, Bane et al. 2007).

Surexpression de HER2

A l'instar des tumeurs BRCA1, il n'existe qu'une très faible proportion de surexpression d'HER2 dans les tumeurs BRCA2 (Sunil R. Lakhani et al. 2002, Adem et al. 2004, Palacios et al. 2005).

Phénotype

Le profil phénotypique des tumeurs BRCA2 mutées est généralement de type luminal. Ce profil est semblable aux cancers sporadiques, cependant le grade histopronostique SBR est plus souvent élevé (S. R. Lakhani et al. 1998, Sunil R. Lakhani et al. 2002, Agnarsson et al. 1998).

3 Particularités cliniques des cancers du sein avec mutations constitutionnelles des gènes BRCA1 et BRCA2

3.1 Risque de rechute homolatérale

Le risque de rechute dans le même sein est sujet à controverses (Alpert et Haffty 2004). Plusieurs études retrouvent un risque de rechute homolatérale plus élevée en cas de traitement conservateur, notamment à partir de la 5^{ème} année de suivi, par rapport aux patientes non mutées (Haffty et al. 2002a, Seynaeve et al. 2004). Le groupe de Rotterdam estime que le risque de récurrence homolatérale passe de 9.5% à 21% pour les patientes mutées, il précise qu'à 5 ans du diagnostic le risque passe de 7% à 14% puis à 10 ans de 16% à 30%. A contrario, plusieurs études retrouvent un risque de récurrence équivalent entre les patientes mutées et celles présentant une tumeur sporadique (L. J. Pierce et al. 2000, Brekelmans et al. 2007), Kirova et al. ne retrouvent pas d'augmentation des récurrences homolatérales après un suivi médian sur 9 ans de 131 patientes traitées de façon conservatrice (Kirova et al. 2005). Cette même équipe retrouve que l'âge au diagnostic de cancer serait le facteur de risque de récurrence le plus important, que les patientes soient ou non porteuses d'une mutation BRCA (Kirova et al. 2010), nous discuterons ce point dans le chapitre II.4.5.3

3.2 Risque de cancer mammaire controlatéral

Pour les patientes porteuses d'une mutation, le risque de cancer controlatéral, est de 2 à 3% par an pour une femme de 30 à 50 ans. Le risque cumulé de bilatéralisation est de 37% entre 30 et 50 ans et de 52.3% de 30 à 70 ans (Consortium 1999, Nilsson et al. 2014, Malone et al. 2010, Graeser et al. 2009, Kelly Metcalfe et al. 2004). Le cancer controlatéral survient ainsi plus souvent chez les patientes dont l'âge au diagnostic de cancer initial est le plus jeune (Chung et al. 2012). Par ailleurs, certaines équipes retrouvent un bénéfice de l'annexectomie bilatérale prophylactique sur la survenue du cancer du sein controlatéral (Kelly Metcalfe et al. 2004; Mavaddat et al. 2013) nous développerons ces points dans les chapitres II.4.4.1 et II.4.6.3.

3.3 Pronostic des cancers mammaires pour les patientes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2

Les données publiées sont contradictoires (Liebens et al. 2007, Rennert et al. 2007, Verhoog et al. 1998). Robson et al. précisent que l'intégration de la chimiothérapie dans la séquence thérapeutique des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2, rend la survie globale comparable à celle des femmes présentant un cancer mammaire sporadique (M. E. Robson et al. 2004), Brekelmans et al. en 2007 ne retrouvent également pas de différence de pronostic avec les cancers sporadiques.

Deux études prospectives plus récentes ne retrouvent pas de réduction de la survie globale des patientes mutées BRCA1 ou BRCA2 (Huzarski et al. 2013, Goodwin et al. 2012).

Pour les tumeurs mammaires associées à une mutation de BRCA1/2, les facteurs pronostiques sont la taille tumorale, le statut ganglionnaire (Brekelmans et al. 2006) et l'âge de survenue de la tumeur mammaire initialement traitée (Kirova et al. 2005).

4 Unités d'oncogénétique

4.1 Définition et activité

L'ouverture des premiers services d'oncogénétique a été impulsée par la découverte en 1990 de mutations du gène BRCA1 pouvant favoriser la survenue de cancers mammaires. L'association des cliniciens et des biologistes a permis de créer en 1993 le service d'oncogénétique principal d'Aquitaine à l'institut Bergonié.

Ce service comptait un oncogénéticien de 1993 à 2007 puis 2 oncogénéticiens à partir de 2007 et 3 depuis 2013.

Ce service a pour missions d'identifier une prédisposition héréditaire de cancer d'un patient atteint (dit « cas index »), de mettre à la disposition du patient les moyens techniques pour effectuer l'analyse génétique ciblée qui permettra ou non de mettre en évidence l'altération de certains gènes et d'élaborer les modalités de prise en charge de la famille du patient quel que soit le résultat des analyses génétiques obtenu.

Le dernier rapport d'activité des services d'oncogénétique en France métropolitaine et DOM-TOM précise que le nombre de consultations annuelles ne cesse d'augmenter (+11% par rapport à 2012), en 2013 elles s'élèvent à 48 434.

Concernant les consultations dans le cadre du syndrome sein-ovaire, 32 039 consultations ont été effectuées. Un test génétique a été effectué pour 8 902 cas index ainsi que 3 774

apparentés. 884 cas index ont présenté une altération des gènes BRCA1/2 ainsi que 1 535 apparentés.

Le délai médian entre la survenue d'un cancer mammaire et la réalisation du test génétique est de 33.4 semaines, nous le préciserons dans le chapitre II.4.3.

Il existe cependant un processus de prise en charge rapide lorsque les cliniciens estiment que le résultat d'une recherche de mutation des gènes BRCA1 et 2 est susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique (par exemple pour les patientes en rechute métastatique auxquelles il est possible de proposer un traitement par inhibiteurs de PARP, voir chapitre II.4.9).

Cette prise en charge exceptionnelle permet de réduire le délai de réalisation du test génétique à 7 jours et d'obtenir un résultat en 56 jours en moyenne. En France, en 2013, 4% des cas index ont bénéficié de cette prise en charge (Inca, Blin, et Nowak 2014).

La médiane nationale du nombre de consultations pour 100 000 habitants dédiées au syndrome sein ovaire est de 47. À Bordeaux le taux est de 29/100 000 Habitants (Figure 1, p. 54).

Selon ce même rapport, le taux d'identification de mutations pour le syndrome sein-ovaire pour les cas index est de 9.9% sur la France. Il est de 17% pour le centre de lutte contre le cancer de Bordeaux. (Figure 2, p. 55)

4.2 Indication du dépistage des femmes à haut risque héréditaire

En France, un rapport d'experts a été rédigé en 1998 afin de définir les éléments d'orientation d'un patient en consultation d'oncogénétique (Eisinger et al. 1998).

L'élaboration d'un score a ensuite été effectuée par Eisinger et al. (Eisinger et al. 2006) (Score d'Eisinger : Tableau 1, p. 73), permettant d'indiquer ou non la réalisation d'une analyse génétique du patient. Ces recommandations concernent les pratiques en France. Une revue des pratiques françaises en 2011 précise que ce score est utilisé dans 93% des cas (Bonaïti et al. 2011) par les oncogénéticiens, auquel s'ajoute l'âge précoce du diagnostic initial de cancer mammaire (Partridge et al. 2014, Golshan et al. 2006). L'Inca a rédigé un rapport en 2009 précisant que le score d'Eisinger manquait de sensibilité puisque estimée à 50% (Bonaiti-Pellie, Nadine Andrieu, et Avreux 2009) notamment pour les familles de faible effectif.

Le score de Manchester (Tableau 1, p. 73) intègre quant à lui le type histologique tumoral mammaire dans le calcul de probabilité de mutation des gènes BRCA1/2 (D. G. R. Evans et al. 2009). Plusieurs études retrouvent en effet une augmentation de la prévalence des mutations constitutionnelles du gène BRCA1 dans les populations de patientes ayant présenté une tumeur mammaire "triple négatif" (Muendlein et al. 2015, Villarreal-Garza et al. 2015), avec un risque supérieur à 10% pour les patientes de moins de 50 ans (Robertson et al. 2012), pouvant aller jusqu'à 29% pour les patientes de moins de 35 ans (Lidereau et al. 2000). Ce score n'est pas utilisé de façon systématique en France (Bonaïti et al. 2011).

Une histoire familiale de cancer évocatrice représente un élément décisif dans l'indication de la consultation d'oncogénétique (Kelly Metcalfe et al. 2010, Parmigiani, Berry, et Aguilar 1998) mais l'absence d'antécédents familiaux de cancer peut être trompeuse dans les familles de faible effectif (Armes et al. 1998, Malone KE et al. 1998, Fodor et al. 1998, Warner et al. 1999).

Certains proposent une consultation d'oncogénétique pour les patientes de moins de 35 ans (Partridge et al. 2014) puisqu'il semble exister dans cette population environ 15% de mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 (Golshan et al. 2006).

En France en 2014, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'adresser les patientes en consultation d'oncogénétique lorsque le calcul du score d'Eisinger est supérieur ou égal à 3, l'évaluation du risque et l'indication de dépistage génétique est ensuite laissée à l'oncogénéticien (HAS et al. 2014).

4.3 BRCAPRO, BOADICEA, IBIS

Il s'agit des 3 récents logiciels de calcul du risque de mutation constitutionnelle de BRCA1 et BRCA2.

Le logiciel BRCAPRO, développé à partir de 1998, permet de calculer automatiquement un risque de mutation BRCA en fonction de la généalogie du cas d'après les lois de Mendel, avec une sensibilité de 85% (Berry et al. 2002). Ce logiciel permet de calculer le risque d'être porteur d'une mutation BRCA, mais permet également, pour la dernière version, de calculer pour une patiente en consultation le risque d'évènement mammaire en fonction du délai spécifié par l'onco-généticien (à 10 ans, à 20 ans).

On peut ainsi estimer :

- Le risque de développer un cancer du sein pour une femme indemne
- Le risque de cancer controlatéral pour une patiente ayant présenté un cancer du sein

-Le risque de cancer ovarien pour une femme indemne (Mazzola et al. 2015)

Le logiciel ou modèle BOADICEA a été développé en 2002 (A. C. Antoniou et al. 2004). Il fonctionne selon le même principe, en tenant compte du type histologique de la tumeur.

Le logiciel IBIS est le plus récent, date de 2004 et intègre un "troisième gène" de prédisposition au cancer mammaire. Ce "troisième gène" représente les autres gènes putatifs à transmission autosomique dominante, mais à pénétrance plus faible que BRCA1 et BRCA2 qui expliqueraient les autres cas d'agrégation familiale de néoplasies mammaires.

BOADICEA et IBIS permettent d'intégrer la présence d'une mutation BRCA dans le calcul du risque de cancer mammaire (De Pauw et al. 2009).

Une étude des familles canadiennes francophones retrouve que l'algorithme BOADICEA est plus adapté dans cette population que l'algorithme BRCAPRO (Antonis C. Antoniou et al. 2006). Fischer et al ont étudié en 2013 plus de 7 350 familles allemandes en comparant BRCAPRO, BOADICEA et IBIS et retrouvent de meilleures performances pour BRCAPRO et BOADICEA pour motiver la réalisation d'un test génétique. L'aire sous la courbe ROC est augmentée en utilisant l'algorithme BOADICEA lorsque les données histologiques sont intégrées par rapport aux autres algorithmes ($p < 0.001$) (Fischer et al. 2013).

4.4 En pratique à Bordeaux

Les onco-généticiens utilisent le score d'Eisinger (indication de test génétique si score ≥ 4), auquel s'ajoutent les indications suivantes :

- 3 cas de cancer mammaire au 1^{er} ou 2nd degré quel que soit l'âge
- 1 cas de cancer mammaire avant ou à 36 ans
- 1 cancer ovarien avant 70 ans ou quel que soit l'âge si il s'agit d'un adénocarcinome sévère de haut grade
- Association cancer du pancréas et 2 cancers du sein ou 1 cancer de l'ovaire.

Le type tumoral est également pris en compte et constitue une indication de recherche de mutation BRCA1 :

- en cas de tumeur de phénotype triple négatif et de grade 3 chez une femme de moins de 50 ans
- en cas de cancer de type médullaire, quel que soit l'âge de la patiente.

L'utilisation de l'algorithme BOADICEA est une aide lorsqu'il existe dans une famille un contexte génétique fortement évocateur d'une mutation constitutive de BRCA1 ou BRCA2 mais qu'aucun cas index ne peut donner son consentement en vue d'une analyse. Une

surveillance rapprochée, dite « as if » sera mise en place pour un risque de mutation supérieur à 20% et un traitement chirurgical prophylactique peut être proposé si le risque est supérieur à 30%.

5 Prise en charge prophylactique dans le contexte de mutation BRCA1 et BRCA2

5.1 Annexeomie bilatérale prophylactique

Pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2, les études sont unanimes sur l'intérêt de l'annexeomie bilatérale prophylactique vis à vis de la diminution du risque de néoplasie ovarienne, avec un risque abaissé d'au moins 90% (Kauff et al. 2008, Timothy R. Rebbeck et al. 2002, Finch et al. 2006, Domchek et al. 2006). Cette annexeomie bilatérale prophylactique pourrait également diminuer de 43% à 85% le risque de cancer mammaire pour les femmes mutées BRCA1 et de 72% pour les femmes mutées BRCA2 (Kauff et al. 2008, T. R. Rebbeck et al. 1999). En 2005, le groupe de recherche PROSE suggère dans une étude prospective sur 462 femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 que l'annexeomie bilatérale prophylactique accompagnée d'un traitement hormonal substitutif prévient la survenue des cancers mammaires par rapport aux patientes n'ayant pas eu d'annexeomie bilatérale (Timothy R. Rebbeck et al. 2005).

Concernant les patientes mutées ayant eu un cancer du sein, dans une étude prospective sur 978 patientes porteuses de la mutation du gène BRCA1 et 909 du gène BRCA2, débutée en 1998 au Royaume Uni (cohorte EMBRACE), Mavaddat et al. retrouvent un bénéfice de l'annexeomie bilatérale prophylactique sur la survenue d'une récurrence ou un cancer mammaire contralatéral auprès des patientes mutées BRCA1 principalement (Mavaddat et al. 2013). Cette réduction du risque d'évènement mammaire chez des patientes ayant déjà présenté un cancer mammaire est également constatée dans plusieurs autres études, (Kelly Metcalfe et al. 2004, Domchek et al. 2006, Andrea Eisen et al. 2005), à plus forte raison si cette annexeomie a été réalisée avant 40 ans, (K. Metcalfe et al. 2011a, Mavaddat et al. 2013).

A Bordeaux l'annexeomie prophylactique est proposée à partir de l'âge de 40 ans pour les patientes et pour les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 et à partir de l'âge de 45 ans pour les patientes et les femmes porteuses de la mutation du gène BRCA2.

5.2 Chirurgie "prophylactique" du sein contralatéral

Concernant la prophylaxie mammaire, on sait que les patientes porteuses d'une mutation BRCA ont un risque augmenté de cancer du sein contralatéral (Consortium 1999, Nilsson et al. 2014, Malone et al. 2010, Graeser et al. 2009, K. A. Metcalfe, Lubinski, et al. 2008).

La réalisation d'une mastectomie controlatérale est protectrice dans plus de 90% des cas (Yi et al. 2009, van Sprundel et al. 2005, Kaas et al. 2010). Une étude allemande précise que la mastectomie controlatérale permet de diminuer le risque de cancer controlatéral uniquement en l'absence d'annexectomie bilatérale prophylactique et que seule l'annexectomie bilatérale semble avoir un bénéfice sur la survie (van Sprundel et al. 2005). Nous discuterons ce point dans le chapitre II.4.4.2.

5.3 Hormonothérapie préventive

La chimioprévention par Tamoxifène diminue le risque de cancer mammaire en prévention primaire pour les femmes à haut risque de cancer (B. Fisher et al. 1998, Bernard Fisher et al. 2005, Cuzick et al. 2015). En 2013 l'ASCO recommande la prise de Tamoxifène aux femmes de 35 ans ou plus et pour une durée de 5 ans dans la prévention des tumeurs mammaires exprimant les récepteurs hormonaux en cas de haut risque de cancer mammaire (Visvanathan et al. 2013).

En prévention secondaire, le traitement par Tamoxifène permet de diminuer le risque de cancer controlatéral chez les patientes mutées BRCA1 et 2 ayant présenté une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux (S A Narod et al. 2000, Gronwald et al. 2014), d'autres études suggèrent que l'hormonothérapie préventive pourrait diminuer le risque de cancer controlatéral même en absence de récepteurs hormonaux positifs (Phillips et al. 2013; Gronwald et al. 2014) nous rediscuterons de cette mesure dans le chapitre II.4.6.

II. TRAVAIL ORIGINAL

À propos d'une série rétrospective de cancers du sein diagnostiqués auprès de patientes présentant une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2: traitement et suivi à long terme

1 Introduction

En 2015, lorsqu'une patiente présente une néoplasie mammaire à un âge jeune, de phénotype triple négatif, ou dans un contexte familial de néoplasie mammaire, la possibilité d'une mutation constitutive des gènes BRCA1 ou 2 est évoquée. Il est possible d'obtenir rapidement un conseil en oncogénétique ainsi qu'une recherche de mutation BRCA1/2. Dans d'autres cas la patiente est déjà connue comme porteuse d'une mutation.

Se posent alors les questions de la prise en charge thérapeutique notamment la décision d'un traitement conservateur ou d'une mastectomie, de la proposition d'un traitement prophylactique du sein controlatéral d'emblée ou différé, et d'une annexectomie bilatérale prophylactique.

Nous proposons au travers de cette étude de répondre à 4 questions :

1. Quel est le risque de rechute locale après un traitement conservateur?
2. Quel est le risque de survenue d'un cancer du sein controlatéral?
3. Quel est le risque d'apparition de métastase à distance?
4. Existe t'il des facteurs permettant de prédire ces différents risques (rechute locale, cancer du sein controlatéral, métastases à distance)?

2 Patientes et méthodes

2.1 Schéma de l'étude et critères d'éligibilité

Nous avons sélectionné les cas à partir de la base de données prospective de l'unité d'oncogénétique de l'institut Bergonié pour la période 1993-2013, qui concerne les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2 et ayant présenté un cancer du sein.

Nous avons sélectionné les cas correspondant aux critères suivants: diagnostic d'un cancer du sein invasif avant le diagnostic d'un autre type de cancer (cancer non mammaire); identification d'une mutation des gènes BRCA1 ou 2 après le diagnostic initial de cancer du sein; absence de métastase à distance lors du diagnostic de cancer du sein. Nous avons exclu de cette étude les patientes ayant présenté un cancer du sein in situ ou un cancer mammaire bilatéral d'emblée.

2.2 Recueil des données cliniques et anatomopathologiques

Les données cliniques ont été collectées sur un cahier d'observation (voir annexe p. 98) dans trois établissements de soin à Bordeaux (Institut Bergonié, Clinique Tivoli-Ducos, Polyclinique Bordeaux-Nord Aquitaine) ayant pris en charge tout ou partie du traitement des patientes. Ces données ont ensuite été enregistrées dans une base de données (MEDLOG) à l'institut Bergonié.

L'analyse anatomopathologique de la tumeur primaire a été réalisée dans deux laboratoires à Bordeaux. Nous n'avons pas effectué de relecture centralisée. Nous avons eu accès à tous les comptes rendus anatomopathologiques et nous avons reporté les informations suivantes sur le cahier d'observation : taille tumorale, nombre de ganglions examinés, nombre de ganglions envahis, type histologique, grade histopronostique SBR modifié, Index mitotique, récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, statut HER2. Les récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone) étaient mesurés initialement par méthode biochimique et sont mesurés depuis plusieurs années par méthode immunohistochimique. La recherche d'une surexpression ou amplification de l'oncogène HER2 est effectuée en routine depuis 2001 par méthode immunohistochimique et/ou par technique d'hybridation in situ. Les cas sont définis comme positif ou négatif selon les critères de la Société Française d'anatomopathologie.

2.3 Recueil des données thérapeutiques

Dans le cahier de recueil nous avons précisé la séquence thérapeutique (chirurgie première ou chimiothérapie première), puis lorsqu'un traitement chirurgical a été effectué, nous avons reporté sur le cahier d'observation : les dates d'interventions, le type de traitement reçu. Pour les traitements de chimiothérapie: date du J1, nombre de cycles administrés et type de chimiothérapie reçue. Pour l'hormonothérapie nous avons noté la date de début de traitement, la durée et le type de traitement reçu. Nous avons également enregistré l'information concernant l'administration d'Herceptine en situation adjuvante. Pour la radiothérapie nous avons précisé sa place dans la séquence thérapeutique.

Concernant la chirurgie prophylactique, nous avons noté la date d'intervention et le type d'intervention (mastectomie prophylactique controlatérale, tubo annexectomie, fimbriectomie seule).

2.4 Analyses oncogénétiques

Les méthodes d'identification des mutations constitutionnelles ont bien évolué depuis les années 1990, elles ont été effectuées par les techniques suivantes :

Test de troncature protéique : ce test permet d'identifier la synthèse de protéines plus courtes, à partir de l'ADN de la patiente.

Électrophorèse des protéines en condition dénaturante: En utilisant le sodium dodécyl sulfate (SDS) les protéines vont perdre leur structure en 3 dimensions, ainsi elles pourront être comparées seulement par leur masse moléculaire

Le séquençage a été réalisé par les techniques suivantes (par ordre chronologique) après extraction de l'ADN du patient selon un protocole incluant le phénol-chloroforme après lyse cellulaire.

Chromatographie liquide à haute performance en conditions dénaturantes (dHPLC) :

Les séquences BRCA1 et BRCA2 ont été amplifiées par PCR (Polymerase chain reaction). Lorsqu'il existe une mutation du gène BRCA1 ou BRCA2, des mésappariements entre la séquence du patient et la séquence sauvage vont former des hétéroduplexes. La dHPLC permet de séparer les homoduplexes des hétéroduplexes par élution.

Une nouvelle PCR est réalisée pour les variants obtenus, et le séquençage est effectué à l'aide de didéoxynucléotides marqués au fluorochrome (4 nucléotides marqués par un type de fluorochrome chacun) selon la méthode de Sanger.

Le séquençage des exons se fait sur un séquenceur capillaire automatique (ABI 3130, Applied Biosystems), avec le Kit Big dye terminator sequencing (Applied Biosystem). La détection est faite au moyen d'un fluorimètre, une fois que les fluorochromes ont été excités par un laser argon. Les électrophorégrammes obtenus sont analysés à l'aide du logiciel Sequence Analysis (Applied Biosystems), puis alignés et comparés à la séquence génomique de référence à l'aide du logiciel SeqScape (Applied Biosystems).

Séquençage EMMA-Enhanced mismatch mutation analysis (Fluigent) :

Cette méthode élaborée par l'Institut Curie repose également sur l'analyse des hétéroduplexes obtenus lors de la première PCR.

Dans ce protocole, les hétéroduplexes sont sélectionnés par une électrophorèse capillaire, le séquençage est ensuite réalisé comme précédemment avec le séquenceur automatique et le kit Big dye terminator sequencing (Applied Biosystem).

Séquençage nouvelle génération (NGS) ou séquençage massif en parallèle :

Il s'agit d'un séquençage en temps réel d'un fragment d'ADN.

A Bergonié, le séquençage NGS est effectué à l'aide du séquenceur MiSeq (Illumina)

L'ADN génomique est fragmenté en petites séquences. Une ligation d'adaptateurs est effectuée aux 2 extrémités des séquences, toutes les séquences possèdent les mêmes adaptateurs, de sorte que, l'étape d'amplification par PCR est faite en un seul temps pour toutes les séquences différentes. On réalise ensuite une capture des séquences d'intérêt via des oligonucléotides de type « sauvage ». La PCR est ensuite effectuée sur un support plan

(flow cell : puce de séquençage). Le même support est ensuite utilisé pour la réaction de séquençage par synthèse en ajoutant les didéoxynucléotides marqués au fluorochrome.

Le protocole de l'étude a été validé par le collège de recherche de l'Institut Bergonié (Institutional review board).

2.5 Objectifs

1. Description de la population et des traitements
2. Calcul du risque de rechute homolatérale après traitement conservateur en fonction du temps
3. Calcul du risque de cancer du sein controlatéral en fonction du temps
4. Calcul de l'intervalle sans cancer du sein
5. Calcul de l'intervalle sans métastase du cancer du sein
6. Calcul de la survie spécifique due au cancer du sein
7. Identification des facteurs prédictifs du risque de rechute locale, controlatérale, et de métastase à distance.

2.6 Définition des critères de jugement

Rechute mammaire homolatérale invasive ou in situ après un traitement chirurgical conservateur

L'évènement considéré consiste en la survenue d'une rechute dans le même sein après un traitement conservateur (premier évènement).

Intervalle sans rechute locorégionale

Il s'agit de la durée de vie, débutant au diagnostic anatomopathologique initial du cancer du sein, jusqu'au diagnostic d'un cancer invasif du parenchyme homolatéral, du lit opératoire, ou pariétal. La rechute peut être ganglionnaire, dans ce cas elle peut être axillaire, mammaire interne ou sous-clavière homolatérale. Cet intervalle concerne toutes les patientes de l'étude, quel que soit le type de traitement chirurgical initial.

Cancer mammaire controlatéral

L'évènement considéré consiste en la survenue d'un cancer invasif et/ou in situ au niveau du sein controlatéral (premier évènement) après le diagnostic de la tumeur mammaire initiale.

Intervalle sans métastase à distance (en anglais "Distant recurrence-free interval" ou DRFI)

Il s'agit de la durée entre le diagnostic anatomopathologique initial de cancer mammaire et l'apparition d'une ou plusieurs métastases à distance.

Intervalle sans cancer mammaire (en anglais "Breast cancer-free interval" ou BCFI)

Il s'agit de la durée de vie entre le diagnostic anatomopathologique initial du cancer du sein et le diagnostic d'un cancer invasif ou in situ homolatéral, d'une rechute régionale, d'une rechute à distance, d'un cancer invasif ou in situ controlatéral, ou du décès lié au cancer du sein.

Les définitions de l'intervalle sans métastase à distance (DRFI) et de l'intervalle sans cancer mammaire (BCFI) correspondent aux définitions du système STEEP (Hudis et al. 2007)) et du groupe de travail DATECAN (Gourgou-Bourgade et al. 2015).

Survie spécifique liée au cancer mammaire (en anglais "Breast cancer-specific survival" ou BCSS)

Il s'agit de la durée du diagnostic anatomopathologique jusqu'au décès lié au cancer du sein. Les décès qui ne sont pas dus au cancer du sein ne sont pas pris en compte dans cette analyse.

Afin d'éviter la multiplication des acronymes, nous utiliserons dans le texte ci-dessous les acronymes anglo-saxons DRFI, BCFI et BCSS.

2.7 Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites en termes de valeurs extrêmes et de médianes. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de proportions.

Les intervalles (DMFI et BCFI) et la survie (BCSS) ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier et les médianes ont été reportées avec un intervalle de confiance à 95%.

Mesure du risque de rechute homolatérale de cancer après un traitement conservateur en fonction du temps: par définition, cette rechute pour être considérée comme un évènement ne doit pas avoir été précédée par un diagnostic de cancer du sein controlatéral ou par un diagnostic de métastase. En cas d'apparition comme premier évènement d'un cancer du sein controlatéral, d'une rechute régionale ou de métastases, les patientes sont censurées à la date de survenue de cet évènement. En cas de décès les patientes sont censurées à la date de décès ou en l'absence d'évènement à la date de dernière consultation.

Mesure du risque de cancer mammaire controlatéral en fonction du temps : si le diagnostic de cancer controlatéral est posé dans les 6 mois après le premier cancer mammaire, on parle alors de cancer synchrone et non de cancer controlatéral (critère d'exclusion dans cette étude). En cas d'apparition comme premier évènement d'une rechute locale, ou d'une métastase, les patientes sont censurées à la date de cet évènement. En cas de réalisation d'une mastectomie prophylactique, les patientes sont censurées à la date de la chirurgie. En

cas de décès les patientes sont censurées à la date de décès ou en l'absence d'évènement à la date de dernière consultation.

Nous avons analysé la valeur prédictive potentielle vis à vis du risque de rechute locorégionale, controlatérale et de métastase à distance des paramètres suivants: statut hormonal, âge lors du diagnostic, stade tumoral clinique, stade ganglionnaire clinique, grade histopronostique SBR, statut des récepteurs hormonaux, type de mutation, type de traitement chirurgical et chimiothérapie. Des analyses univariées ont été réalisées à partir de modèle des risques proportionnels de Cox après vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques

3 Résultats

3.1 Population étudiée

La base de donnée a permis d'identifier 141 patientes présentant un cancer du sein invasif et une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2; 38 patientes ont été exclues pour les raisons suivantes : antécédent de cancer autre avant le cancer mammaire (n=19), cancer bilatéral d'emblée (n=8), cancer mammaire in situ (n=9) et cancer métastatique d'emblée (n=2).

Nous avons inclus 103 patientes dans cette étude (Figure 3, p. 56). Les caractéristiques des patientes sont détaillées dans le Tableau 2 (p. 74). L'âge médian lors du diagnostic initial de néoplasie mammaire est de 39.1 ans (23.9-67.7). Les patientes BRCA1 mutées sont plus jeunes au diagnostic initial de cancer ($p<0.05$) avec un âge médian de 38.0 ans contre 40.7 ans pour le groupe BRCA2.

3.2 Description de la pathologie initiale

Les caractéristiques tumorales sont détaillées dans le tableau 2 (p. 74).

Il s'agissait d'un stade T2 dans 45.6% (47/103) des cas, le stade ganglionnaire clinique était N0 dans 70.9% (73/103) des cas

Le type histologique est le carcinome canalaire infiltrant dans 96.1% (99/103) des cas, les autres types sont le carcinome lobulaire infiltrant dans 2.9% (3/103) des cas et il existe 1 (1%) cas de carcinome médullaire dans la série.

La tumeur est de grade histopronostic SBR III dans 68% (70/103) des cas, aucune tumeur de grade I n'a été répertoriée et le grade n'est pas précisé dans 1.9% (2/103) des dossiers. Le grade SBR est plus souvent égal à 3 pour les patientes mutées BRCA1 ($p=0.05$) L'index mitotique est connu pour 51 patientes BRCA1 et 24 patientes BRCA2, dans ces cas il est élevé dans 72.5% (IC 99% :58.0-87.0) des cas pour BRCA1 et 26% (IC 99% :4.8-47.2) des cas pour BRCA2.

Concernant les récepteurs hormonaux, 61.2% (63/103) des tumeurs ne possèdent ni récepteur aux œstrogènes, ni récepteur à la progestérone. Pour la population BRCA2 74.3% (IC 99% :57.1-91.4) des tumeurs expriment les récepteurs hormonaux contre 20.6% (IC 99% :9.2-32.0) dans la population BRCA1.

La surexpression de l'oncogène HER2 est recherchée dans 60.2% (62/103) des tumeurs. Il y a une surexpression de l'oncogène dans 4.8% (5/62) des cas.

En cas de chirurgie première, la taille tumorale correspond à un stade pT1 dans 73% (51/70) des cas et pT2 dans 24.3% (17/70), elle n'est pas précisée dans 2.7% (2/70) des cas. Pour ces patientes, il n'existe pas d'envahissement ganglionnaire dans 62.8% (44/70) des cas. Pour 14.3% (10/70) des patientes la tumeur est multifocale.

En cas de chirurgie après traitement neo-adjuvant, 27.2% (28/103) des patientes ont eu une chirurgie dans un second ou troisième temps thérapeutique. Pour ces patientes la taille tumorale sur la pièce opératoire est un stade pT0 dans 46.4% (33/28) des cas, pT1 dans 42.9% (12/28) des cas et pT2 dans 10.7% (3/28) des cas. Ces patientes sont N0 dans 75% (22/28) des cas.

3.3 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patientes est détaillée dans le Tableau 3 (p. 75).

Sur le plan chirurgical, 68% (70/103) des patientes ont eu une chirurgie première, 27.2% (28/103) ont eu une chirurgie après traitement neo-adjuvant et 4.8% (5/103) des patientes n'ont pas eu de chirurgie dans le cadre d'une étude prospective (Mauriac et al. 1991).

Un traitement conservateur a été effectué dans 67% (69/103) des cas et une mastectomie a été réalisée dans 28.2% (29/103) des cas.

Sur le plan axillaire, 7.8% (8/103) des patientes ont bénéficié de la technique du ganglion sentinelle et 88.3% (91/103) ont eu un curage axillaire.

Une patiente (1%) a eu un curage axillaire en absence de traitement chirurgical mammaire.

Une chimiothérapie a été administrée à 89.4% (92/103) des patientes, en néoadjuvant dans 31.1% (32/103) des cas, en adjuvant dans 29.1% (30/103) des cas et dans 1% (1/103) en néoadjuvant et adjuvant. Le nombre de cycles administrés varie entre 4 et 9 et 73.8% (76/103) des patientes ont eu 6 cures de chimiothérapie.

L'Herceptine a été administrée à 2.9% (4/103) des patientes.

Une hormonothérapie a été conduite pour 30.1% (31/103) des patientes. La durée du traitement varie de 1.5 à 9.7 ans et 58% (18/31) des patientes traitées ont eu un traitement d'une durée de 5 ans ou plus.

La radiothérapie a été effectuée pour 92.2% (95/103) des patientes.

3.4 Consultation en oncogénétique

Motif de consultation

L'anamnèse familiale de tumeurs du spectre BRCA est l'un des 2 motifs principaux de consultation dans 87.4% (90/103) des cas.

L'âge au diagnostic initial de cancer mammaire est l'un des 2 principaux motifs de consultation pour 29.1% (30/103) des patientes, l'âge médian est de 33.8 ans pour ces patientes contre 40.2 ans pour les autres patientes.

Une mutation BRCA1 ou 2 familiale était connue avant la première consultation en oncogénétique pour 7.8% (8/103) des patientes.

Par ailleurs, la consultation d'oncogénétique a été effectuée après une première rechute dans 25.2% (26/103) des cas : cancer controlatéral dans 13.6% (14/103) des cas, rechute locale dans 3.9% (4/103) des cas, métastases dans 2.9% (3/103) des cas, cancer ovarien dans 4.8% (5/103) des cas.

Pour une (1%) patiente, la consultation d'oncogénétique a été effectuée après la survenue d'un cancer controlatéral suivi d'une récurrence homolatérale.

Le délai médian entre le cancer initial et la première consultation en oncogénétique est 25 mois (0.6-242.8). Une fois la consultation effectuée la mutation a été mise en évidence dans un délai médian de 13.9 mois (2.5-249.6). Nous constatons que le délai de recours à la consultation d'oncogénétique diminue en fonction de la date de diagnostic du cancer (Figure 4, p. 57)

Au terme de la consultation d'oncogénétique, la prédisposition génétique évoquée est la mutation BRCA dans 100% (103/103) des cas.

Mise en évidence de la mutation

L'intervalle médian entre le diagnostic de tumeur mammaire et la mise en évidence de la mutation BRCA est de 50.2 mois (2.5-249.6).

Pour les patientes ayant présenté une rechute mammaire ou un cancer mammaire controlatéral (43/103), 48.8% (21/43) avaient déjà eu une consultation d'oncogénétique :

- o 27.9% (12/43) connaissaient leur statut BRCA
- o 7.0% (3/43) attendaient le résultat de la recherche de mutation
- o 9.3% (4/43) ont accepté de faire la recherche de mutation après la survenue de la rechute

- o 4.6% (2/43) avaient eu une première recherche de mutation qui n'avait pas permis de mettre en évidence la mutation et une nouvelle recherche a été effectuée avec un délai de 9 et 11 ans entre les 2 recherches.

Dans l'échantillon, 66% (IC99% :0.55-0.77) des patientes sont porteuses d'une mutation de BRCA1 et 34% (IC99% :0.23-0.45) des patientes une mutation BRCA2.

3.5 Traitement prophylactique

Prophylaxie mammaire

Une mastectomie contralatérale prophylactique a été effectuée auprès de 23.3% (24/103) des patientes. Ce traitement a été réalisé d'emblée auprès d'une seule patiente (4.2%).

Lors de mastectomies prophylactiques différées, le délai médian entre le diagnostic initial de cancer et l'intervention est de 39.7 mois (6.5-236.5). Toutes les patientes ayant eu une mastectomie contralatérale prophylactique ont eu une reconstruction mammaire immédiate.

La durée médiane de suivi après la mastectomie prophylactique est de 26.4 mois.

Annexectomie bilatérale

Ce geste a été effectué auprès de 51.5% (53/103) des patientes.

Le délai médian entre le cancer mammaire initial et la réalisation de l'annexectomie prophylactique est de 61.1 mois. L'âge médian des patientes lors de cette annexectomie prophylactique est de 45.7 ans.

Parmi les 53 patientes ayant eu une annexectomie prophylactique, 15 (28.3%) avaient déjà présenté un cancer contralatéral et 7 (13.2%) patientes ont eu ce traitement en même temps ou après une mastectomie prophylactique contralatérale.

Pour 10.7% (11/103) des patientes une annexectomie et une mastectomie contralatérale prophylactique ont été effectuées, ces patientes n'ont présenté aucun évènement au décours.

Les traitements prophylactiques sont détaillés dans le Tableau 3 (p. 75).

3.6 Suivi

Au moment de l'analyse, 84.5% (87/103) des patientes sont en vie.

La médiane de suivi de la série est de 116.8 mois (IC95% :107.1-141.1). Le nombre et/ou le type d'évènements pris en compte pour chaque analyse ci-dessous est rapporté dans le Tableau 4 (p. 76).

3.7 Risque de rechute homolatérale après traitement conservateur

Huit patientes ont présenté une rechute locale. Le risque de cancer du sein homolatéral après traitement conservateur est de 8.4% (IC 95%: 3.6-19.0) à 5 ans et de 10.4% (IC95%: 4.8-21.9) à 10 ans (Figure 5, p 58)

Le délai d'apparition des rechutes homolatérales est de 57.6 mois (17.4-235.6)

La recherche de facteurs prédictifs de rechute locale n'a pas été réalisée du fait du faible nombre d'évènements (8/74)

3.8 Intervalle sans rechute locorégionale

L'intervalle sans rechute locorégionale est de 93.9% (IC 95% : 85.9-97.42) à 5 ans et de 90.7% (IC95% : 81.4-95.5) à 10 ans (Figure 6, p. 59).

Nous avons analysé la valeur prédictive potentielle des paramètres suivants: statut hormonal, âge lors du diagnostic, stade tumoral clinique, stade ganglionnaire clinique, grade histopronostique SBR, statut des récepteurs hormonaux, type de mutation. Aucun de ces facteurs n'est corrélé avec une augmentation du risque de rechute locorégionale.

3.9 Risque de cancer du sein controlatéral en fonction du temps

Sur un total de 102 patientes (1 patiente ayant eu une mastectomie prophylactique controlatérale d'emblée) 24.3% (25/102) des patientes ont présenté un cancer du sein controlatéral.

Le risque est de 10% (IC95% :5.1-19.1) à 5 ans et de 32.8% (IC95% :21.8-47.4) à 10 ans (Figure 7, p. 60).

Le délai médian par rapport au diagnostic initial de tumeur mammaire est de 88.1 mois (23.1-222).

Aucun des facteurs évalués ne permet de prédire une augmentation du risque de cancer controlatéral après analyse univariée (Tableau 5, p. 77). Le risque de cancer controlatéral semble moins important auprès des patientes porteuses d'une mutation de BRCA2

($p=0.075$) : à 10 ans, la survie sans cancer controlatéral pour les patientes mutées BRCA1 est de 60.8% (IC95%: 42.3-75.0) et de 78.4% (IC95%: 51.5-91.5) pour les patientes mutées BRCA2.

3.10 Intervalle sans cancer du sein

Le nombre d'évènements pris en compte est de 43.

La médiane de survie sans cancer du sein est de 153.6 mois (IC95% :108.8-22.1).

La survie sans cancer du sein à 5 ans est de 78.4% (IC95% :68.7-85.3) et à 10 ans elle est de 57% (IC95% :44.8-67.5) (Figure 8, p. 61).

Aucun des facteurs évalués ne permet de prédire une diminution de l'intervalle sans cancer du sein après analyse univariée (Tableau 6, p. 78).

3.11 Intervalle sans métastase à distance

Huit patientes ont présenté des métastases à distance.

La probabilité de survie sans métastase est de 93% (IC95% :85.8-96.6) à 5 ans et de 82% (IC95% :70.9-89.1) à 10 ans (Figure 9, p. 62).

Le délai médian de survenue des métastases est de 62.1 mois (13.8 à 167.8).

Nous n'avons pas retrouvé de facteur prédictif de risque de métastase à distance (Tableau 7, p. 79).

En analyse uni variée, pour les patientes ayant eu un traitement chirurgical initial ($n=70$), la taille tumorale semble avoir un impact sur la survie sans métastase à distance. Le pronostic est meilleur pour les patientes prises en charges pour une tumeur pT1 ($p=0.02$).

Pour les patientes pT1 la survie sans métastase à 5 ans est de 96% (IC95% :85.1-99.0) alors que pour les patientes pT2 la survie est de 82.4% (IC95% :54.7-93.9) (Figure 10, p. 63).

3.12 Survie spécifique liée au cancer mammaire

Au total 16 patientes sont décédées : 11 (10.7%) des suites du cancer du sein, 4 (4.8%) des suites d'un autre cancer (3 d'un cancer de l'ovaire et 1 d'un carcinome adénoïde kystique de la parotide) et 1 patiente est décédée d'embolie pulmonaire (1.0%). Pour l'analyse de la survie spécifique, seuls les décès liés au cancer du sein sont pris en compte (11/16).

La survie spécifique à 5 ans est de 97% (IC95% :90.8-99.5) et à 10 ans 87.8% (IC95% :77.4-93.6) (Figure 11, p. 64).

Aucun des facteurs évalués ne permet de prédire une diminution de la survie spécifique après analyse univariée (Tableau 8, p. 80)

4 Discussion

4.1 Caractéristiques de la population

Dans notre série, les patientes porteuses de la mutation du gène BRCA1 ont plus souvent un grade SBR égal à 3 (78.8%) que les patientes mutées BRCA2 (51.4%) ($p=0.05$) et ont un index mitotique plus souvent égal à 3 (72.5%) que les patientes mutées BRCA2 (18.2%) ($p=0.01$).

Concernant les récepteurs hormonaux, nous retrouvons conformément à ce qui a été décrit, que les tumeurs BRCA1 expriment nettement moins ces récepteurs que les tumeurs BRCA2 ($p=0.001$).

On retrouve également une faible surexpression de l'oncogène HER2 pour les tumeurs BRCA1 et BRCA2.

4.2 Traitements à visée curative

La prise en charge des patientes a été effectuée sans connaître le statut des gènes BRCA1 et BRCA2. Les patientes ont reçu un traitement adapté aux recommandations en vigueur. Une patiente a bénéficié d'un traitement prophylactique mammaire dans le même temps opératoire dans la mesure où la consultation d'oncogénétique avait été effectuée et que cette patiente était à haut risque de mutation constitutionnelle du gène BRCA1 (apparentée d'un cas index porteur d'une mutation constitutionnelle de BRCA1).

4.3 Consultation en oncogénétique

Dans notre étude le délai médian entre le diagnostic de la tumeur mammaire initiale et la première consultation en oncogénétique est de 2.1 ans, ce qui est plus long que ce qui est rapporté dans la littérature. Cependant, l'étude débute peu après l'ouverture des premiers services d'oncogénétique, alors que les mutations BRCA1 et 2 viennent d'être identifiées, en conséquence les patientes étaient certainement moins vite orientées vers cette consultation par leur oncologue ou gynécologue traitant. Nous constatons que le délai de recours à la consultation d'oncogénétique diminue en fonction de la date de diagnostic du cancer (Figure 4, p. 57). Ainsi, à partir de 2005 ce délai a nettement diminué et à partir de 2010, le délai médian est de 28 semaines devenant inférieur au délai médian en France en 2013 (33.4 semaines).

4.4 Chirurgie prophylactique

4.4.1 Annexeomie bilatérale

Dans notre série, une annexeomie prophylactique a été réalisée auprès de plus de 50% des patientes. Cependant notre étude ne permet pas d'évaluer l'impact de ce geste sur la réduction du risque d'événements liés au cancer du sein (dont le risque de cancer controlatéral). En effet l'ovariectomie a été réalisée dans un certain nombre de cas après une rechute et dans d'autres cas avec une mastectomie prophylactique (dans le même temps ou avant l'ovariectomie). Aucune patiente n'a présenté de néoplasie ovarienne dans le groupe des patientes ayant eu l'annexeomie alors que 12.8% (6/47) des patientes non traitées en ont présenté une.

Depuis 1999, l'effet de l'annexeomie prophylactique auprès des femmes et des patientes porteuses d'une mutation constitutive des gènes BRCA1/2 est fortement suggéré. Cette intervention diminue le risque de survenue de cancer du sein pour les patientes indemnes de pathologie et diminue le risque de rechute mammaire pour les patientes ayant déjà présenté un cancer du sein (T. R. Rebbeck et al. 1999, Andrea Eisen et al. 2005, K. A. Metcalfe, Lubinski, et al. 2008, Mavaddat et al. 2013). Nous discuterons les données de la littérature concernant l'impact de l'ovariectomie prophylactique sur les différents événements liés au cancer du sein dans les paragraphes II.4.5.3 et II.4.6.2.

4.4.2 Mastectomie prophylactique

Dans notre étude, 24 patientes ont eu une mastectomie controlatérale prophylactique. Le petit nombre de patientes et le recul médian relativement court par rapport à cette intervention (un peu plus de 2 ans) ne permet pas d'estimer l'effet de cette mesure (Figure 12, p. 65).

Dans la littérature, nous avons vu qu'elle permet de diminuer l'incidence des cancers controlatéraux de plus de 90 à 95% (Hartmann et al. 1999, Meijers-Heijboer et al. 2001). Le groupe d'étude PROSE retrouve un risque de 0.2%/patiente/an de risque de cancer controlatéral après mastectomie prophylactique sur 6.4 ans de suivi (Timothy R. Rebbeck et al. 2004) alors qu'une équipe de Rotterdam ne retrouve aucun cas de cancer controlatéral à 4.5 ans de suivi chez 236 patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2 (Heemskerk-Gerritsen et al. 2007).

Nous discuterons le lien éventuel entre cette mesure et la survie dans le paragraphe 4.8.

Il existe des disparités dans la pratique de ce traitement selon les régions du monde, démontrées dans plusieurs études, avec un taux de patientes traitées atteignant 50% aux

états unis alors qu'il est calculé à 5% en Europe (K. A. Metcalfe, Birenbaum-Carmeli, et al. 2008). Metcalfe et al ajoutent que le recours à la mastectomie augmente nettement lorsque le diagnostic de mutation est fait en cours de traitement d'une néoplasie mammaire (K. A. Metcalfe, Lubinski, et al. 2008). D'autres études confirment cette tendance (Schwartz et al. 2004, Stoller et Corsetti 2005).

Ardern-Jones et al ont réalisé une étude rétrospective sur la réalisation du conseil génétique pour les patientes de moins de 40 ans, concomitamment à la prise en charge de leur première ou unique néoplasie mammaire. Ces patientes ainsi que les oncologues et chirurgiens inclus dans l'étude reconnaissent majoritairement que l'émotion du diagnostic de cancer, du traitement, des conséquences d'une mutation BRCA, étaient trop fortes pour la prise d'une décision réfléchie et que dans la mesure où le diagnostic de mutation ne modifiait pas le traitement initial, le conseil génétique pouvait être réalisé au décours du traitement (Ardern-Jones, Kenen, et Eeles 2005).

La procédure de mastectomie prophylactique-reconstruction peut par ailleurs être difficile pour les patientes, avec des complications péri-opératoires fréquentes et un résultat esthétique pouvant ne pas convenir aux patientes. Heemskerk-Gerritsen et al mentionnent un taux de complications approchant 50%, dont 71% de réinterventions. Ces réinterventions sont dues dans 36% des cas à un résultat esthétique estimé non satisfaisant (Heemskerk-Gerritsen et al. 2007). Une autre étude plus récente auprès de patientes ayant opté pour la réalisation d'une mastectomie avec/sans reconstruction retrouve un avis plutôt mitigé à court terme sur la réalisation de la reconstruction après mastectomie, du fait de la proportion élevée des réinterventions non prévues (Boughey et al. 2015) mais la satisfaction à long terme après une mastectomie reconstruction chez les patientes à haut risque génétique de cancer mammaire contralatéral est plutôt bonne à condition que les patientes aient été bien informées sur les risques opératoires et la possibilité de reprise chirurgicale, avec un suivi médical rapproché (Wasteson et al. 2011, Bresser et al. 2006).

Une étude s'est intéressée aux patientes à haut risque de néoplasie mammaire (antécédant de néoplasie mammaire invasive dans un contexte familial évocateur) qui ont choisi de réaliser une mastectomie prophylactique sans reconstruction mammaire et ont répondu à 2 questionnaires de satisfaction : le 1^{er} à 10 ans de l'intervention et le 2nd à 20 ans de l'intervention (n=267). Pour ces patientes, le taux de satisfaction à long terme est de plus de 80% (Frost et al. 2011).

Dans ces conditions, il est essentiel de laisser aux patientes le temps de la réflexion après avoir eu le maximum d'informations sur les conséquences d'une mastectomie prophylactique et sur la reconstruction mammaire (Koslow et al. 2013).

4.5 Risque de rechute locale après traitement conservateur

Il a été montré qu'un traitement conservateur optimal ne nuit pas à la survie des patientes présentant un cancer de stade précoce et porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2 (Haffty et al. 2002b, Valachis, Nearchou, et Lind 2014).

Nous limiterons cette discussion aux patientes ayant eu un traitement conservateur.

4.5.1 Fréquence du risque

Dans la population générale, l'essai EORTC10801 retrouvait un risque de rechute locale après traitement conservateur pour une population de patientes présentant une tumeur mammaire de stade 1 ou 2 de 11.8% (IC 95% :0.085-0.151) à 5 ans et de 19.7% (IC 95% :0.154-0.240) à 10 ans (Dongen et al. 2000), cette étude concernait des patientes prises en charge dans les années 80 avec une part plus importante de patientes n'ayant pas eu de radiothérapie (246/448 : 59.4%) ou de chimiothérapie (303/448 : 67.6%). Dans une étude récente à propos de 3 595 cas sporadiques de tumeurs mammaires de même stade traitées de façon conservatrice J. Jobsen et al. en 2014 estiment la survie à 5 ans à 98.2% et à 10 ans 95.3%.

Dans notre étude sur des patientes porteuses d'une mutation constitutive des gènes BRCA1/2, le risque de rechute à 10 ans est de 10.4%. Les données de plusieurs études rapportées dans la littérature sur des populations de patientes mutées BRCA1/2 retrouvent le même risque, elles sont résumées dans la seconde partie du Tableau 9 (p. 81).

Néanmoins certaines séries font état de taux de rechute significativement augmenté pour les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1/2 par rapport aux cas de cancer sporadiques (Haffty et al. 2002b; Seynaeve et al. 2004) Nous avons résumé les données concernant ces études dans la première partie du Tableau 9 (p. 81). L'absence de traitement systémique par chimiothérapie pourrait expliquer cette différence. En effet une étude australienne, à partir du registre des cancers du sein familiaux « Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer » sur 302 patientes mutées BRCA1/2 et ayant reçu un traitement conservateur, retrouve un risque de rechute locale sans chimiothérapie de 16.5% à 10 ans alors qu'il est de 8.1% chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante; avec un Hazard Ratio=5.4 (2.3–13.3) pour les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie (Figure 13, p. 66). Le traitement par chimiothérapie semble diminuer le risque de rechute homolatérale (Lori J. Pierce et al. 2010).

4.5.2 Existe-t-il un sur risque de rechute locale pour les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou 2 ?

Haffty et al en 2002 retrouvent une augmentation du risque de rechute homolatérale pour les patientes porteuses de la mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2. Dans cette étude rétrospective, 46% des patientes mutées n'avaient pas eu de chimiothérapie, et aucune des patientes n'avait eu au cours du suivi d'hormonothérapie ou d'annexectomie bilatérale prophylactique, bien qu'il y ait dans l'effectif des patientes dont la tumeur initiale présentait des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone (14%). Dans la mesure où l'annexectomie permet de diminuer le risque de rechute homolatérale, ainsi que le traitement par Tamoxifène, la prise en charge des patientes dans cette étude peut expliquer la différence avec les cas de cancer mammaire sporadiques concernant le risque de rechute homolatérale.

En 2004 Seynaeve et al ont étudié rétrospectivement 87 patientes à haut risque héréditaire, dont 26 patientes mutées BRCA1 et BRCA2, comparées à 174 contrôles. Ils retrouvent sur une durée de suivi de 6 ans une augmentation du risque de cancer homolatéral après chirurgie conservatrice. Dans cette étude, 76.9% (20/26) des patientes mutées BRCA1/2 avaient un envahissement ganglionnaire initial, et seulement 5 sur 26 (19.2%) patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, ceci pouvant expliquer le taux important de rechute.

En effet, on sait que l'apport de la chimiothérapie est majeur dans le schéma des traitements conservateur sur la diminution du risque de récurrence (Berry et al. 2005, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 1998), ce d'autant plus que les tumeurs des patientes mutées sont potentiellement chimiosensibles (Steven A. Narod et al. 2013, A. Eisen et al. 2015).

Ainsi, Robson et al confirment sur une cohorte de 496 patientes mutées suivies sur 116 mois que l'administration d'une chimiothérapie pour les patientes mutées BRCA1 réduit la mortalité par cancer du sein ainsi que le risque de rechute homolatérale qui est alors semblable aux cas sporadiques (M. E. Robson et al. 2004).

En 2011, Kelly Metcalfe et al. étudient, sur une cohorte de 396 patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 et traitées de façon conservatrice d'un cancer du sein invasif suivies sur 10.5 ans, l'influence du type de traitement adjuvant reçu sur le risque de rechute locale (chimiothérapie, radiothérapie, castration chimique ou chirurgicale). Ils confirment l'efficacité de la chimiothérapie et de la radiothérapie (Figure 14, p. 67) sur la survenue d'une rechute homolatérale. Cette étude ne montrait par ailleurs pas de différence entre les patientes BRCA1 et BRCA2. Le risque de rechute dans le même sein était calculé à 5.8%

(IC 95% :3.2-8.4%) à 5 ans et 12.9% (IC 95% :8.7-17.1%) à 10 ans, soit un risque de 1.2% par an.

Une récente méta analyse (Valachis, Nearchou, et Lind 2014) suggère qu'il n'existe pas de différence entre les patientes mutées BRCA et les cas sporadiques en ce qui concerne la rechute dans le sein initialement traité (Figure 15, p. 68). Cependant cette analyse regroupe des études plutôt hétérogènes, certaines comparent des patientes mutées ayant eu un traitement conservateur avec des contrôles, d'autres comparent un traitement conservateur avec un traitement par mastectomie et la réalisation d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie ne sont pas précisées.

Pour les patientes mutées BRCA1 ou 2, il existe probablement une plus forte radiosensibilité, mais l'irradiation thérapeutique dans le cadre du traitement conservateur ne semble pas favoriser la survenue de cancer radio-induit ou les rechutes homolatérales (Shanley et al. 2006, Bernier et Poortmans 2015), certains auteurs mettent cependant en garde sur les effets à long terme de la radiothérapie, en particulier chez les très jeunes femmes (<35 ans), pour lesquelles le recul n'est pas encore suffisant (Drooger et al. 2015).

En conséquence, il semble que le risque de rechute sur le même sein pour les patientes traitées de façon conservatrice ne soit pas différent de celui des patientes non mutées, dans la mesure où ses patientes ont reçu un traitement adjuvant (chimiothérapie et radiothérapie) (Ho et al. 2012, L. J. Lee et al. 2011, Haffty et al. 2006).

4.5.3 Facteurs prédictifs de survenue d'une rechute locale

Dans notre série nous ne mettons pas en évidence de facteur de risque de rechute locale.

Dans la littérature, l'âge jeune au diagnostic de cancer semble être le seul facteur de risque de rechute du côté atteint pour les cancers de stade précoce chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 (Ribnikar et al. 2015, Kirova et al. 2010, Menes et al. 2015), il s'agit probablement d'un facteur de risque indépendant de la mutation de BRCA1 ou BRCA2 puisque c'est également un facteur de risque de rechute homolatérale du cancer du sein pour les cancers de type sporadique (J. J. Jobsen, van der Palen, et Meerwaldt 2001, Komoike et al. 2006, H.-B. Lee et Han 2014).

Par ailleurs, l'administration d'une chimiothérapie, la réalisation de la radiothérapie et la réalisation d'une annexectomie semblent être des facteurs protecteurs vis-à-vis de la rechute locale (M. E. Robson et al. 2004; Kelly Metcalfe et al. 2011; Steven A. Narod et al. 2013; Valachis, Nearchou, et Lind 2014).

4.6 Risque de cancer controlatéral

4.6.1 Fréquence du risque de cancer controlatéral

Dans notre série, le risque de survenue d'un cancer controlatéral est de 32.8% à 10 ans. Les taux rapportés dans la littérature varient de 16 à 29.5% (Kelly Metcalfe et al. 2004; Brekelmans et al. 2006; Brekelmans et al. 2007; Malone et al. 2010; Kelly Metcalfe et al. 2011). Nous avons résumé les données disponibles dans le Tableau 10 (p. 82).

Ce risque est multiplié par un facteur de 3 à 5 par rapport aux cancers du sein sporadiques.

Lorsque les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 sont comparées avec les patientes non mutées, le taux de cancer controlatéral est beaucoup plus important. L'équipe de Rotterdam (Brekelmans et al. 2006) compare 170 patientes mutées BRCA1 à 446 contrôles, et retrouve une augmentation du risque avec un Hazard ratio = 4.98 (2.79–8.91).

Plusieurs études ont comparé le risque de survenue d'un cancer controlatéral entre les patientes ayant une mutation de BRCA1 et celles ayant une mutation de BRCA2 (Brekelmans et al. 2007; Malone et al. 2010, K. Metcalfe et al. 2011), ces études confirment le taux élevé de cancer controlatéraux et ne retrouvent pas de différence entre BRCA1 et BRCA2. La tendance non significative relevée dans notre série est probablement liée au hasard.

4.6.2 Effet de l'annexectomie bilatérale prophylactique et du traitement préventif par Tamoxifène

Annexectomie bilatérale prophylactique

L'équipe de Metcalfe en 2004 retrouve une réduction importante du risque de cancer controlatéral chez patientes mutées ayant eu une annexectomie prophylactique ou un traitement par Tamoxifène ($p=0.002$) (Figure 17, p. 70).

Ces données sont confirmées par les travaux de la même équipe en 2011, auprès de 810 patientes ayant présenté un cancer du sein de stade I ou II. Sur les 810 patientes, 354 ont eu une annexectomie bilatérale dans l'année qui suivait le diagnostic de cancer du sein. Ce traitement semble diminuer le risque de cancer controlatéral avec un $RR=0.48$ (IC95% : 0.27-0.82 ; $p=0.002$). Lorsque l'étude est effectuée par groupe d'âge (<50 ans et ≥ 50 ans) le risque de cancer controlatéral est diminué après la réalisation d'une annexectomie bilatérale seulement auprès des patientes de moins de 50 ans ($RR 0.39$; IC 95% : 0.23–0.67; $p=0.0006$). Au delà de 50 ans, il ne semble plus exister d'effet protecteur vis-à-vis du cancer mammaire ($RR 0.90$; IC 95% : 0.30–2.64; $p=0.84$) (K. Metcalfe et al. 2011b).

Une étude issue de la cohorte prospective britannique des patientes porteuses de la mutation du gène BRCA1 et BRCA2, débutée en 1998 (cohorte EMBRACE) auprès des patientes ayant présenté un cancer du sein invasif unilatéral (n=651), retrouve une réduction significative du risque de cancer controlatéral après annexectomie bilatérale pour les patientes mutées BRCA2 (HR = 0.16, IC95%=0.04-0.66; p=0.01), mais seulement une tendance à la réduction du risque pour les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 (HR=0.52, IC95%=0.24-1.13; p=0.10). Cependant, l'effet protecteur existe pour les patientes porteuses de la mutation BRCA1 lorsque l'on s'intéresse aux patientes ayant eu l'annexectomie prophylactique avant l'âge de 45 ans (HR=0.38, IC95%=0.13-1.13, p=0.08) (Mavaddat et al. 2013).

Traitement préventif par Tamoxifène

« The Hereditary Breast Cancer Clinical Study group » (Groupe d'étude clinique sur les cancers du sein héréditaires) a évalué le traitement par Tamoxifène dans une étude cas-témoin appariés incluant 1 504 patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2 et 1 093 patientes « contrôle ». L'effet du Tamoxifène a été étudié en fonction de la durée du traitement (moins de 1 an, 1 à 4 ans et plus de 5 ans). Au total, 331 patientes ont eu un traitement par Tamoxifène (22%); parmi elles, 84 (25%) ont eu un traitement de 4 ans ou plus. Pour les patientes ayant suivi 1 an ou plus de traitement, le risque de cancer controlatéral était diminué (OR=0.37 (IC 95%: 0.20-0.69; p=0.001) comparé aux patientes n'ayant pas eu de Tamoxifène. Dans cette étude, l'expression des récepteurs hormonaux par la tumeur initialement traitée n'était pas précisée (Gronwald et al. 2014).

En 2013, une analyse a été réalisée à partir d'un regroupement de cohortes internationales : « International BRCA1 and BRCA2 Carrier Cohort Study », « Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer » et « Breast Cancer Family Registry » (Phillips et al. 2013). Les patientes éligibles étaient porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 et BRCA2 ayant présenté un cancer du sein unilatéral. Certaines données de cette étude étaient prospective (1 083 patientes/2 471). L'analyse a été effectuée après ajustement par année et âge au diagnostic, pays de prise en charge et réalisation d'une annexectomie bilatérale. Au total, 2 471 patientes mutées ont été intégrées, 837 patientes ont eu un traitement par Tamoxifène après un premier cancer du sein. Il semble exister un effet protecteur du Tamoxifène, indépendamment du gène muté (BRCA1 ou BRCA2) et indépendamment de la positivité des récepteurs hormonaux sur la tumeur initiale, bien que cette donnée soit manquante pour plus de 50% des patientes (Figure 18, p. 71).

Concernant les données prospectives, le Tamoxifène ne montre pas de réduction suffisamment significative du risque de cancer controlatéral, mais la puissance de l'analyse n'est pas suffisante pour remettre en cause les résultats obtenus sur le groupe de patientes étudié rétrospectivement.

4.6.3 Facteurs prédictifs de survenue d'un cancer controlatéral

Dans notre série nous n'avons pas identifié de facteur prédictif de cancer controlatéral.

Dans la littérature, l'âge est un facteur déterminant pour le risque de cancer controlatéral.

L'âge

K. Metcalfe et al. en 2011, sur une cohorte de 498 patientes mutées BRCA1, 300 patientes mutées BRCA2 et 12 patientes ayant les 2 mutations avec un suivi de 11.1 ans estiment que les femmes âgées de 50 ans ou plus lors du diagnostic de cancer du sein avaient un risque de présenter un cancer controlatéral significativement plus faible que les patientes de moins de 40 ans (RR 0.47; IC95% :0.47-0.82; p=0.008).

Une étude du consortium allemand pour les cancers héréditaires du sein et de l'ovaire arrive également à la même conclusion dans une vaste étude rétrospective sur 1 042 patientes à haut risque de mutation de BRCA1 et BRCA2 (patientes présentant un cancer mammaire invasif avec un cas index familial de mutation BRCA1/2). La population a été étudiée par groupes d'âge (Groupe1 : <40 ans, Groupe2 : 40-50 ans et Groupe3 : >50 ans) et le temps d'observation entre le premier cancer, jusqu'au cancer controlatéral ou la date de censure était de 7.2 ans. Il est retrouvé une augmentation du risque de cancer controlatéral pour les patientes de moins de 40 ans et à haut risque de mutation BRCA1, avec un risque à 25 ans de 62.9% (IC95% :50.4%-75.4%), contre 43.7% (IC95% : 24.9%-62.5%) pour les patientes de 40 à 50 ans et de 19.6% (IC95% :5.3%-33.9%) pour les plus de 50 ans (p < 0.001) (Graeser et al. 2009).

Une très récente étude menée à Manchester, sur 506 patientes mutées BRCA1 et 505 patientes BRCA2, avec un suivi médian de 7.2 ans retrouve également un risque de cancer controlatéral plus important pour les patientes âgées de moins de 40 ans par rapport à celles de plus de 50 ans (p=0.017) avec un risque cumulé de cancer controlatéral à 20 ans de respectivement 55.4% contre 36.4%. Cette différence est encore plus marquée pour les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 (Figure 16, p. 69) (Basu et al. 2015).

En 2010, une étude du risque de cancer controlatéral sur les patientes incluses dans la cohorte internationale WECARE (Malone et al. 2010), soit 2 112 patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2 et un groupe contrôle de 52 236 patientes. Le risque relatif de cancer controlatéral semble être 4.5 fois supérieur pour les patientes porteuses d'une mutation BRCA1/2 et les auteurs retrouvent une diminution du risque à 5

ans et à 10 ans en fonction de l'âge des patientes au premier cancer mammaire, et cela indépendamment du type de traitement reçu et de l'éthnicité (Tableau 11, p. 83)

La réalisation d'une mastectomie prophylactique controlatérale

Non avons vu précédemment que la mastectomie controlatérale prophylactique réduisait le risque de cancer controlatéral à 5 à 0% selon les séries. Cependant, comme nous l'avons déjà évoqué l'impact de cette mesure sur la survie spécifique liée au cancer du sein est moins évident, avec des résultats contradictoires.

L'équipe de Rotterdam a réalisé 2 études en 2006 et 2007. La première étude, rétrospective, concerne 170 patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 et 446 patientes « contrôle », suivies sur 5.1 ans. La réalisation de la mastectomie ne modifie pas la survie spécifique (HR=1.39 (IC 95% :0.47–4.13) p=0.56) cependant, dans cette étude l'effectif du sous groupe concerné est plutôt faible (14/26 patientes) et la chronologie de l'intervention par rapport au premier cancer ou la durée de suivi après la mastectomie prophylactique ne sont pas précisées. La seconde étude en 2007 retrouve également une absence d'effet sur la survie spécifique liée au cancer du sein (HR 0.98 (IC 95% :0.50–1.91), p=0.96), là encore la chronologie et la durée de suivi ne sont pas précisées (Brekelmans et al. 2006, 2007).

En 2010 la Cochrane publie une méta-analyse (Lostumbo, Carbine, et Wallace 2010) intégrant 39 études et 7384 femmes à haut risque de cancer du sein ayant eu une mastectomie bilatérale prophylactique, ou une mastectomie controlatérale après un cancer du sein unilatéral. Les résultats de cette analyse ne permettent pas d'affirmer d'effet de la mastectomie controlatérale sur la survie du fait des nombreux biais retrouvés dans les études sélectionnées (taux d'abandon, absence de contrôle, absence d'ajustement par stade/type de traitement).

D'autres études, plus récentes, retrouvent un effet bénéfique de la mastectomie controlatérale sur la survie spécifique liée au cancer du sein :

En 2013, Une équipe de l'hôpital universitaire de Manchester réalise une étude rétrospective sur 718 patientes porteuses de la mutation du gène BRCA1 ou BRCA2, un groupe de 105 patientes ayant opté pour la mastectomie controlatérale prophylactique et l'autre groupe de 613 patientes n'ayant pas eu de mastectomie controlatérale. La médiane de survie pour les patientes ayant eu la chirurgie prophylactique mammaire est de 9.7 ans et le suivi post opératoire est de 7.2 ans. Dans ce groupe, 77% des patientes ont eu la chirurgie dans les 3 ans qui suivaient le cancer unilatéral. Pour les autres patientes le suivi est de 8.6 ans. Pour éviter les facteurs de confusion, des sous groupes de patientes ont été déterminés, les patientes qui ont eu une annexectomie bilatérale prophylactique seule et celles qui ont eu les

2 interventions prophylactiques. Cette étude retrouve que la mastectomie contralatérale prophylactique est un facteur d'augmentation de la survie spécifique indépendamment de la réalisation d'une annexectomie bilatérale prophylactique [HR=0.42 (IC 95% :0.21–0.85) $p = 0.016$]. L'annexectomie bilatérale est également un facteur indépendant d'augmentation de la survie spécifique liée au cancer du sein dans cette étude ($p = 0.004$) (D Gareth R Evans et al. 2013)

En 2014, Metcalfe et al ont étudié une population de 390 femmes ayant présenté un cancer du sein, appartenant à des familles de cas index de mutation BRCA1 ou BRCA2. Deux cent neuf patientes ont eu une mastectomie unilatérale thérapeutique et 181 en plus de la mastectomie du sein atteint, une mastectomie contralatérale prophylactique. Dans cette étude, est retrouvée une augmentation de la survie spécifique liée au cancer du sein dans le groupe ayant eu une mastectomie bilatérale (HR=0.52 (IC 95% :0.29-0.93) $p=0.03$). Nous remarquons que la plupart des décès par cancer du sein sont survenus au cours de la première décennie: 59 décès attribuables au cancer du sein au cours des 10 premières années et 20 au cours de la seconde décennie. Ainsi, la réduction de la mortalité liée au cancer du sein associée à la mastectomie bilatérale était statistiquement significative seulement au cours de la deuxième décennie, mais pas au cours de la première décennie : HR=0.65 (IC 95% :0.34-1.22) $p=0.18$. Enfin, une analyse en sous-groupes appariés sur le score de propension a générée une association non significative entre mastectomie bilatérale et augmentation de la survie spécifique liée au cancer du sein, que ce soit sur la totalité de l'étude, la première ou la seconde décennie ($p=0.08$). De plus, l'étude a été réalisée sur un groupe de patientes ayant un très fort risque de mutation constitutionnelle de BRCA1/2, or l'analyse limitée aux patientes pour lesquelles les mutations constitutionnelles de BRCA1 ou BRCA2 ont été confirmées ensuite n'a pas abouti au même effet de la mastectomie bilatérale sur la survie spécifique sur la durée de l'étude (HR=0.55 (IC 95% :0.27-1.13) $p=0.10$). Il est par ailleurs regrettable de ne pas avoir dans cette étude le calcul du risque de métastase à distance, qui est bien corrélé à la survie spécifique liée au cancer du sein dans la mesure où un décès par cancer mammaire est systématiquement précédé par la survenue de métastases. Il existe également un important facteur de confusion, la réalisation de l'annexectomie (plus de 50% des patientes ayant également eu une mastectomie bilatérale). Enfin, cette étude ne prend pas en compte les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur, bien qu'il s'agisse de la prise en charge la plus courante dans la prise en charge des cancers du sein de stade précoce, y compris pour les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2.

Les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1/2 ont au cours de la vie un risque environ 5 fois supérieur de présenter un cancer dans les 2 seins. Ce risque

de cancer du sein est également augmenté pour les patientes ayant présenté un cancer du sein sporadique, étant donné que premiers et seconds cancers ne sont pas deux événements indépendants (S. A. Narod et al. 2014). Cependant, le fait d'être porteur d'une mutation constitutionnelle de BRCA1/2, induit un risque quatre à cinq fois supérieur de développer un cancer du sein controlatéral par rapport aux patientes ne portant pas la mutation. Compte tenu de ce mauvais pronostic lié à la mutation des gènes BRCA1/2, l'absence de tissu mammaire après une mastectomie controlatérale devrait se traduire par une réduction des décès par cancer du sein, or, il est difficile de conclure formellement à un effet ou non de la mastectomie controlatérale prophylactique au regard des études actuelles, peut être que des études prospectives futures permettront d'avoir plus de certitudes sur ce point bien qu'il demeurera toujours un certain degré de biais dans la mesure ou une étude randomisée ne sera jamais réalisée.

Les cliniciens sont donc dans une situation contradictoire, où la proposition d'un traitement conservateur est faite dès que possible sur un sein malade, mais en cas de mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2 un traitement radical est proposé sur un sein non malade.

Radiothérapie lors du premier cancer du sein unilatéral

Pour les patientes ayant eu une radiothérapie dans le cadre du traitement initial du cancer mammaire, plusieurs études ont montré qu'elle n'aurait pas d'influence sur la survenue d'un cancer controlatéral (Bernstein et al. 2013, Hoening et al. 2008, Lori J. Pierce et al. 2010, 20).

4.7 Intervalle sans métastase à distance

Dans notre étude nous retrouvons la même survie sans métastase à distance que ce qui est donné dans la littérature pour des patientes ayant reçu le même type de traitement (Bonadona et al. 2006; Goodwin et al. 2012)

Nous avons identifié un facteur de risque de réduction de la survie sans métastase, pour les patientes ayant eu une chirurgie première, qui est la classification anatomopathologique de la tumeur. Les tumeurs de stade pT1, confèrent une survie sans métastase meilleure que les tumeurs classées pT2 ($p=0.02$). Il ne s'agit peut être pas d'un facteur prédictif indépendant, mais il est retrouvé comme facteur prédictif de métastase à distance dans plusieurs études de populations de patientes mutées BRCA1 et BRCA2 (M. Robson et al. 1999, Brekelmans et al. 2006, Bonadona et al. 2006, Goodwin et al. 2012). Cette donnée suggère simplement que le pronostic du premier cancer du sein détermine en grande partie le risque de métastase à distance et probablement la survie spécifique liée au cancer du sein.

Dans la littérature, Pierce et al. en 2010 dans une étude que nous avons précédemment évoquée à propos du risque de rechute locale, ne retrouvent pas d'impact du traitement conservateur sur la survenue de métastase à distance (Lori J. Pierce et al. 2010).

Concernant la réalisation d'une mastectomie controlatérale prophylactique, les études que nous avons vues précédemment évoquent rarement le risque de métastase à distance, lorsque ce risque est évoqué il n'est pas diminué par la réalisation de la mastectomie controlatérale (Brekelmans et al. 2006)

4.8 Survie spécifique liée au cancer mammaire

Les études comparant les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1/2 et les patientes non porteuses ne retrouvent pas de différence de survie spécifique dans la mesure où les traitements reçus et les stades pathologiques sont comparables (El-Tamer et al. 2004, Rennert et al. 2007, Brekelmans et al. 2006, Huzarski et al. 2013).

Les facteurs réduisant la survie spécifique sont la présence de métastases ganglionnaires lors du premier cancer du sein (Rennert et al. 2007) et la taille tumorale du premier cancer (Brekelmans et al. 2006). La méta-analyse de la cochrane de 2010 sur les facteurs de risque de cancer controlatéral et de rechute locale (Lostumbo, Carbine, et Wallace 2010), précise que le pronostic est étroitement lié au premier cancer mammaire.

Certaines études montrent que le délai de survenue court du cancer controlatéral et l'âge jeune au diagnostic de premier cancer du sein diminuent la survie spécifique (Alkner et al. 2011, Abdalla, Thisted, et Heimann 2000, Chung et al. 2012).

Plusieurs études indiquent que la réalisation de l'annexectomie prophylactique aurait un effet bénéfique sur la survie spécifique liée au cancer du sein (Domchek et al. 2006; Huzarski et al. 2013).

La plupart des études font état de la survie globale des patientes, mais ce paramètre ne nous semble pas pertinent pour cette étude qui s'intéresse à la survenue des événements mammaires.

4.9 Perspectives

L'identification de biomarqueurs ayant une valeur pronostique et prédictive permet aux oncologues de sélectionner un traitement plus efficace et moins toxique pour leurs patientes sur la base des caractéristiques « individuelles » de la tumeur.

En 2005, des études in vitro, ont montré que les cellules déficientes en protéine BRCA1 ou BRCA2, pour lesquelles le mécanisme de réparation de l'ADN double brin est compromise,

étaient sensibles à l'inhibition de l'activité des poly-ADP-ribose-polymérase-1 (PARP), qui permettent une réparation de l'ADN simple brin. En conséquence, les cellules n'ayant pas de mutation de BRCA ou une mutation hétérozygote ne seraient pas affectées par cet agent, mais les cellules tumorales qui sont homozygote pour la mutation de BRCA1 ou BRCA2 sont alors entraînées vers l'apoptose (Bryant et al. 2005, Farmer et al. 2005).

Les inhibiteurs des PARP (PARPi) sont utilisés en association avec la chimiothérapie ou la radiothérapie, dans le but de potentialiser leur effet cytotoxique, potentialisation qui n'existe que pour les individus porteurs d'une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou BRCA2. Actuellement des essais de phase II ont été effectués pour les patientes présentant un cancer mammaire avancé après 3 lignes de chimiothérapie, les PARPi (Olaparib) ont permis une augmentation de la survie sans progression de la maladie de quelques mois (Tutt et al. 2010). Un très récent essai de phase I, sur des patientes ayant suivi un premier traitement par Olaparib combiné à une chimiothérapie de type carboplatine et/ou taxanes, puis utilisé seul permet de maintenir un taux encourageant de réponses radiologiques complètes ou partielles sur les lésions locales ou à distance (van der Noll et al. 2015).

Pour le moment le traitement par les PARPi n'a pas d'indication chez les patientes présentant un cancer mammaire de stade précoce, mais si l'utilisation des thérapies ciblées s'avère aussi efficace que prometteuse, elles pourraient rendre le risque de second cancer moins préoccupant pour les patientes.

4.10 Création d'un comité de concertation multidisciplinaire

En France, la réalisation du conseil génétique, la réalisation des tests, la communication des résultats sont soumises aux règles du code de la santé publique (CSP) et du code civil.

L'organisation de la prise en charge des patientes et de leurs apparentés est récente et en cours de mise en place. Un appel à projet a été lancé par l'INCa en 2011, plusieurs centres pilotes ont ainsi mis en place une prise en charge uniformisée des patientes présentant un haut risque de mutation génétique. L'analyse des différents projets a permis de définir quelques recommandations.

En pratique, la première consultation d'oncogénétique s'adresse plus particulièrement à un patient ayant développé un cancer, présentant des signes cliniques évocateurs d'une prédisposition génétique et identifié comme le « cas index ». Il est, au sein d'une famille chez laquelle une prédisposition génétique est pressentie, la personne qui présente la plus forte probabilité d'être porteuse de l'altération génétique constitutionnelle en cause.

La première consultation d'oncogénétique consiste ainsi à recueillir les informations médicales du cas index, à reconstituer son histoire personnelle et familiale, à construire l'arbre généalogique de la famille. Au regard de l'ensemble de ces informations, le risque potentiel de cancer du patient est évalué et un test génétique est éventuellement prescrit (Figure 19, p. 72).

Un temps de réflexion doit s'écouler entre le conseil et l'exécution de l'analyse, celle-ci est mise en œuvre à partir d'une prise de sang par l'un des 25 laboratoires du dispositif national d'oncogénétique (L'article L. 145-16 du CSP précise que « *sont seules habilitées à procéder à des identifications par empreintes génétiques à des fins médicales ou de recherche scientifique les personnes ayant fait l'objet d'un agrément dans des conditions fixées par décret en Conseil d'État* »), Cet examen « *ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique* » (art. L. 145-15 du CSP), et doit « *être précédé d'un consentement écrit* » (article R. 145-15-4 du CSP).

Le médecin prescripteur est tenu de délivrer une attestation qu'il enverra au praticien assurant l'examen, un double est conservé dans le dossier médical du patient.

Si une altération génétique constitutionnelle est identifiée, la réalisation d'un contrôle sur prélèvement jugal est réalisé et si celui-ci confirme à nouveau la mutation, la mise en œuvre d'un test génétique peut être proposée aux apparentés afin de déterminer s'ils sont porteurs ou non de cette même altération génétique. L'analyse est alors plus simple et plus rapide à réaliser puisqu'elle cible spécifiquement la mutation mise en évidence chez le cas index.

En cas de découverte d'une mutation génétique délétère, est mis en place un « projet personnalisé de soins » (PPS) pour assurer le suivi à long terme du patient. Parallèlement, chaque structure de soin doit créer ou formaliser une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée à la définition des projets de soin personnalisés, réunissant tous les acteurs pouvant intervenir dans le suivi des patients : oncogénéticiens, oncologues, gynécologues, radiologues, chirurgiens, psychologues, conseillers en génétique, ARC, TRC, secrétaires.

Les PPS des patients ou des personnes à haut risque de cancer ainsi prises en charge se focalisent sur les cas parfois difficiles, assurant également une activité de recours et d'expertise.

Les RCP sont également chargées de rédiger ou mettre à jour les documents d'informations à remettre au patient/la personne lors de la consultation de remise du PPS

Une surveillance de l'activité des services d'oncogénétique est effectuée, deux questionnaires, l'un adressé aux consultations, l'autre destiné aux laboratoires d'oncogénétique, permettent chaque année de recueillir les données d'activités de chacune des structures soutenues. La synthèse nationale qui en découle constitue un état des lieux de l'activité du dispositif d'oncogénétique et de son évolution depuis 2003.

A l'institut Bergonié l'organisation du dépistage des mutations génétiques suit les recommandations de l'INCa, la réalisation d'un test génétique requiert une consultation par un psychologue du service.

FIGURES ET TABLEAUX

Figures

Figure 1: Distribution du nombre de consultations en oncogénétique par ville en 2013 (Inca)

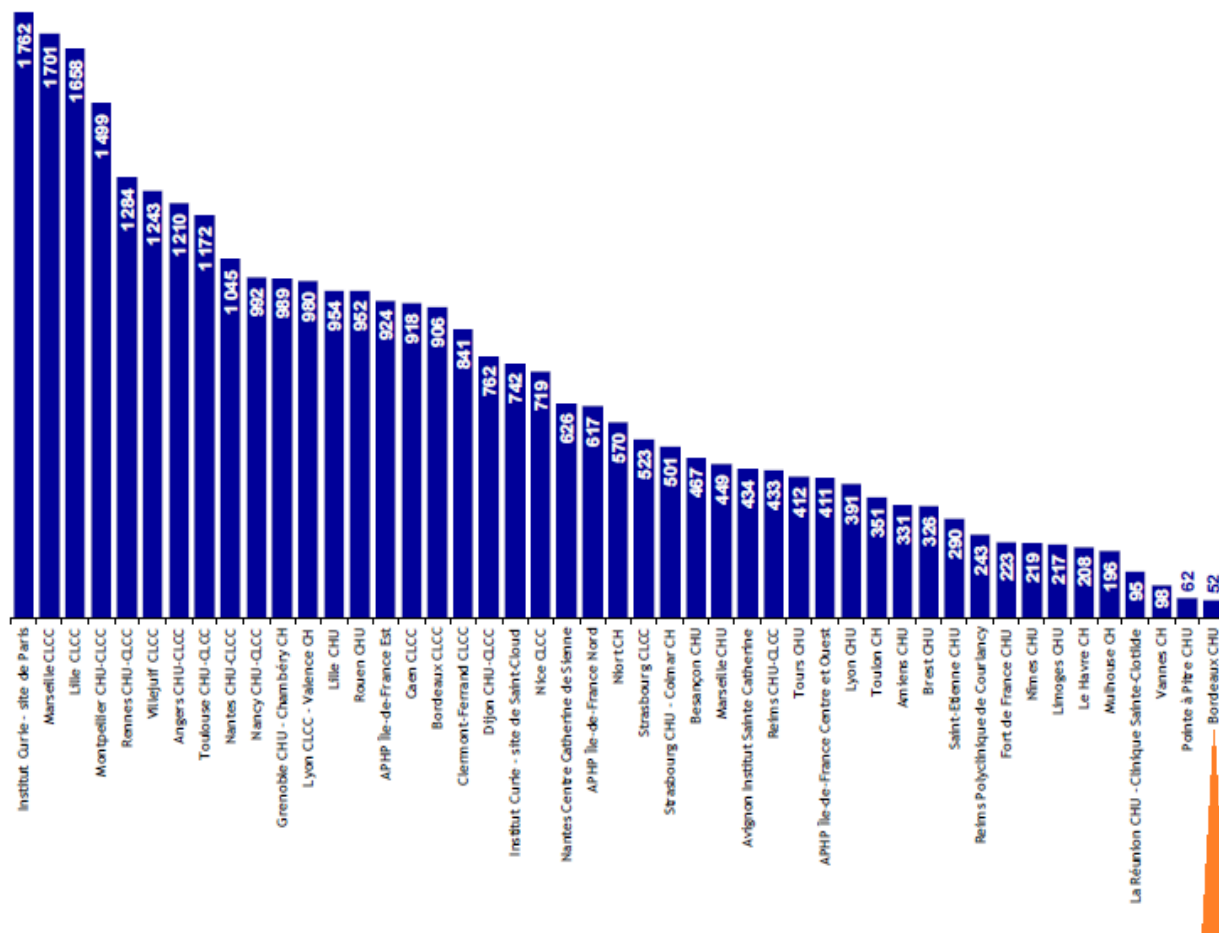


Figure 2: Pourcentage de mutations des gènes BRCA1/2 identifiées, nombre de cas index testés et nombre de cas index porteurs d'une mutation de BRCA1/2

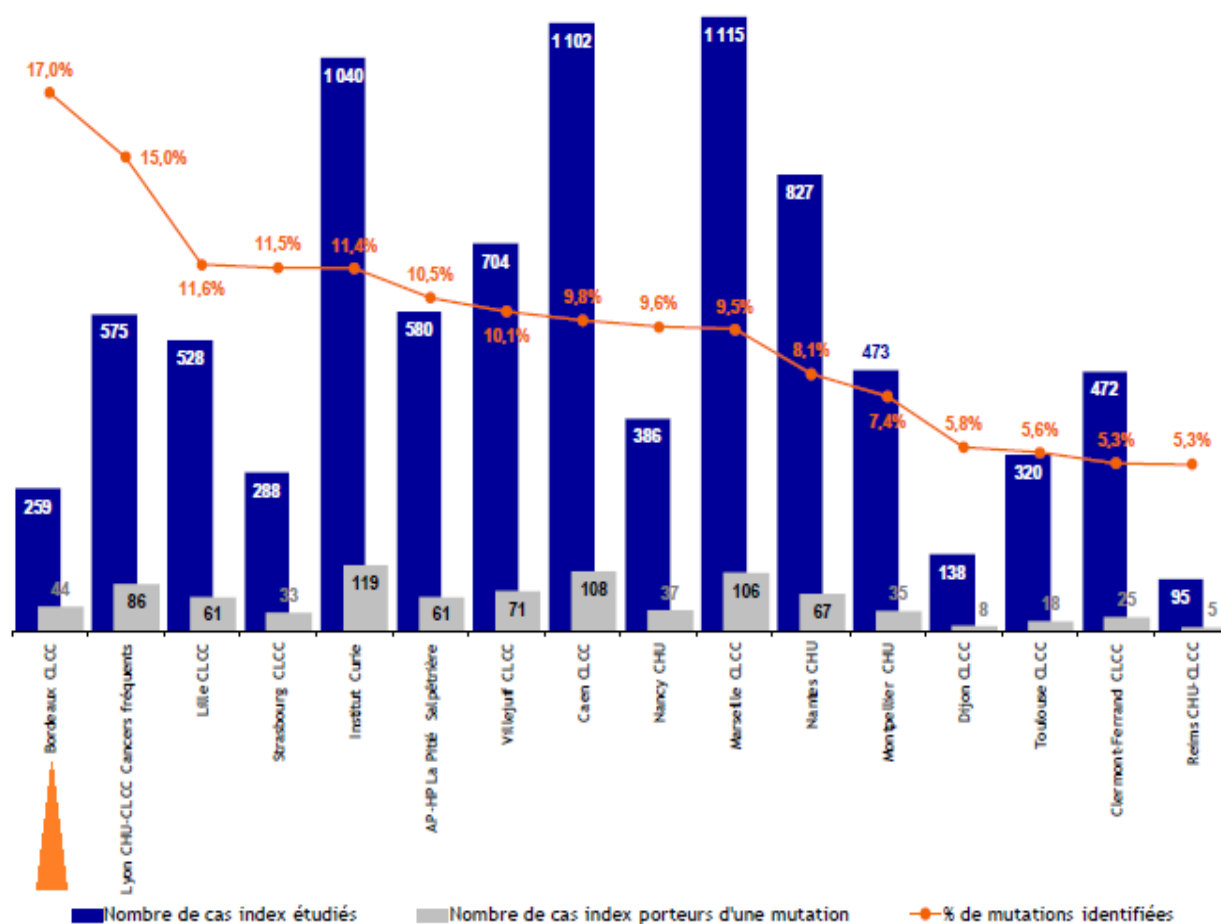


Figure 3: Critères d'éligibilité

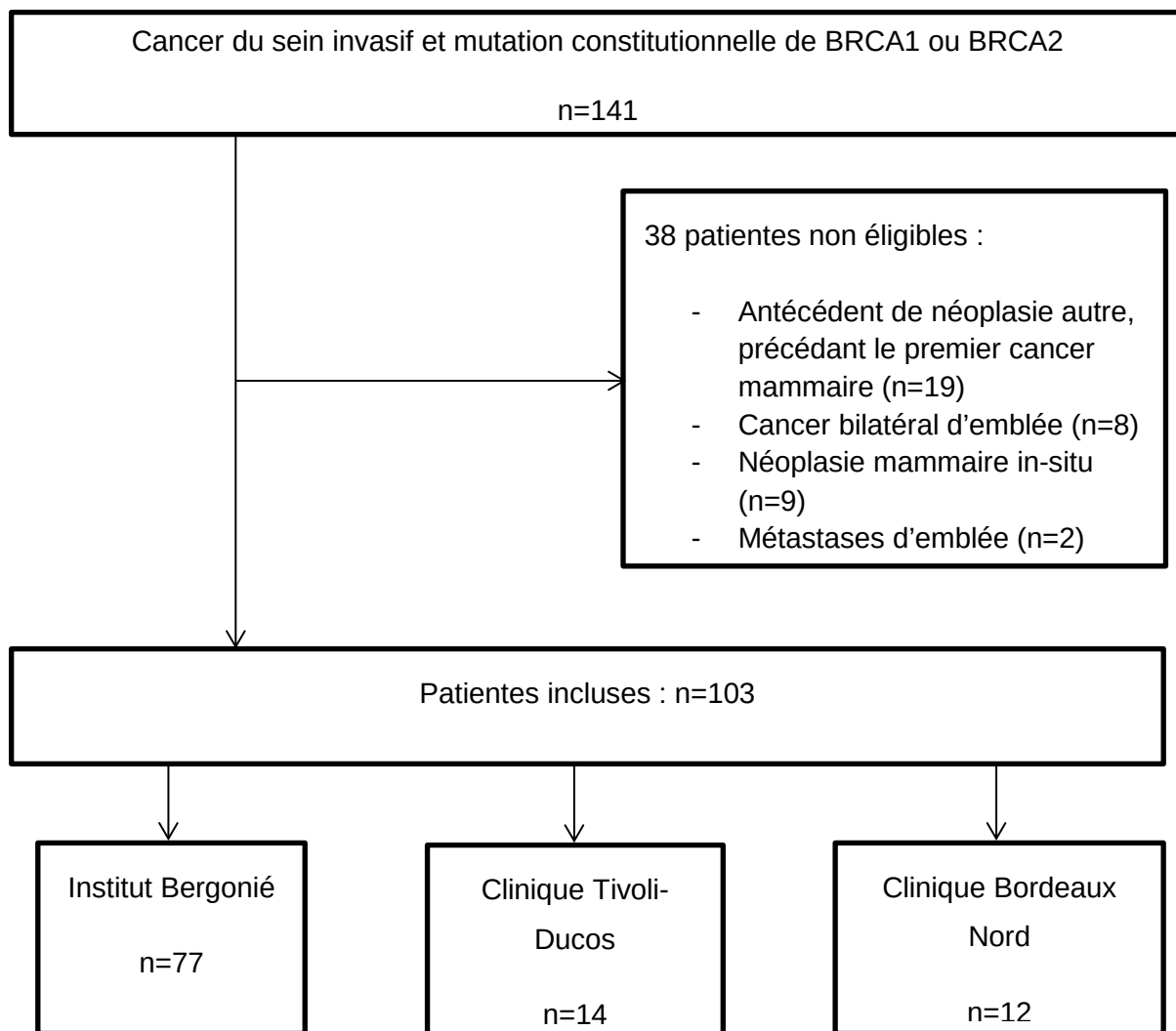
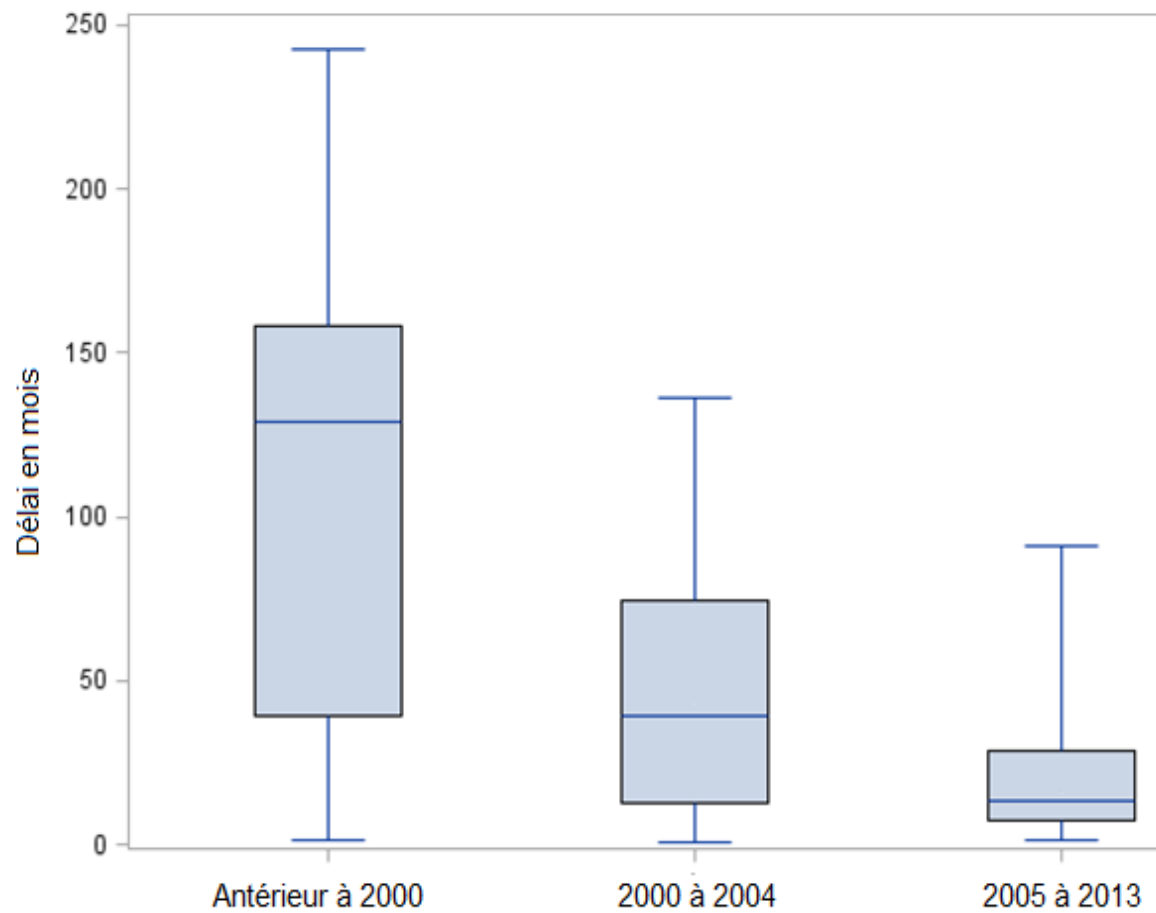


Figure 4: Délai entre le diagnostic de cancer et la première consultation en oncogénétique en fonction du temps



La longueur de la figure représente l'intervalle interquartile entre le 25^{ième} et le 75^{ième} percentile

La ligne horizontale représente la médiane

Les écarts au-delà de la figure représentent les valeurs extrêmes

Figure 5: Risque de rechute homolatérale après traitement conservateur en fonction du temps

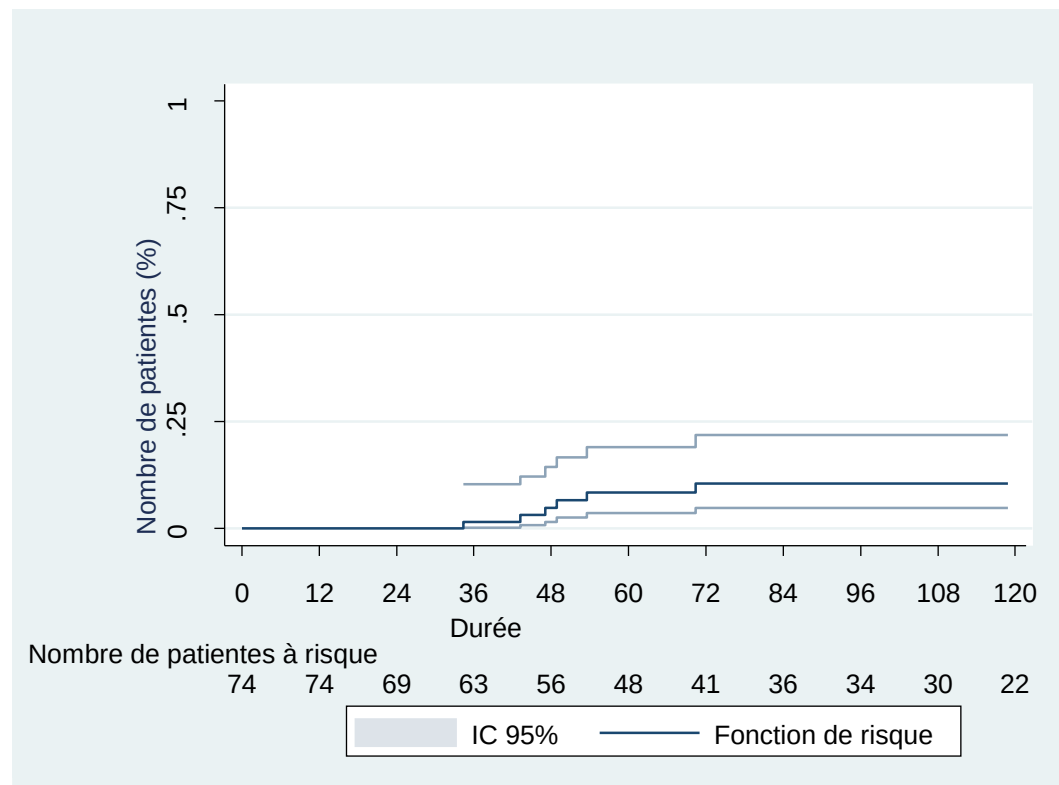


Figure 6: Intervalle sans rechute locorégionale

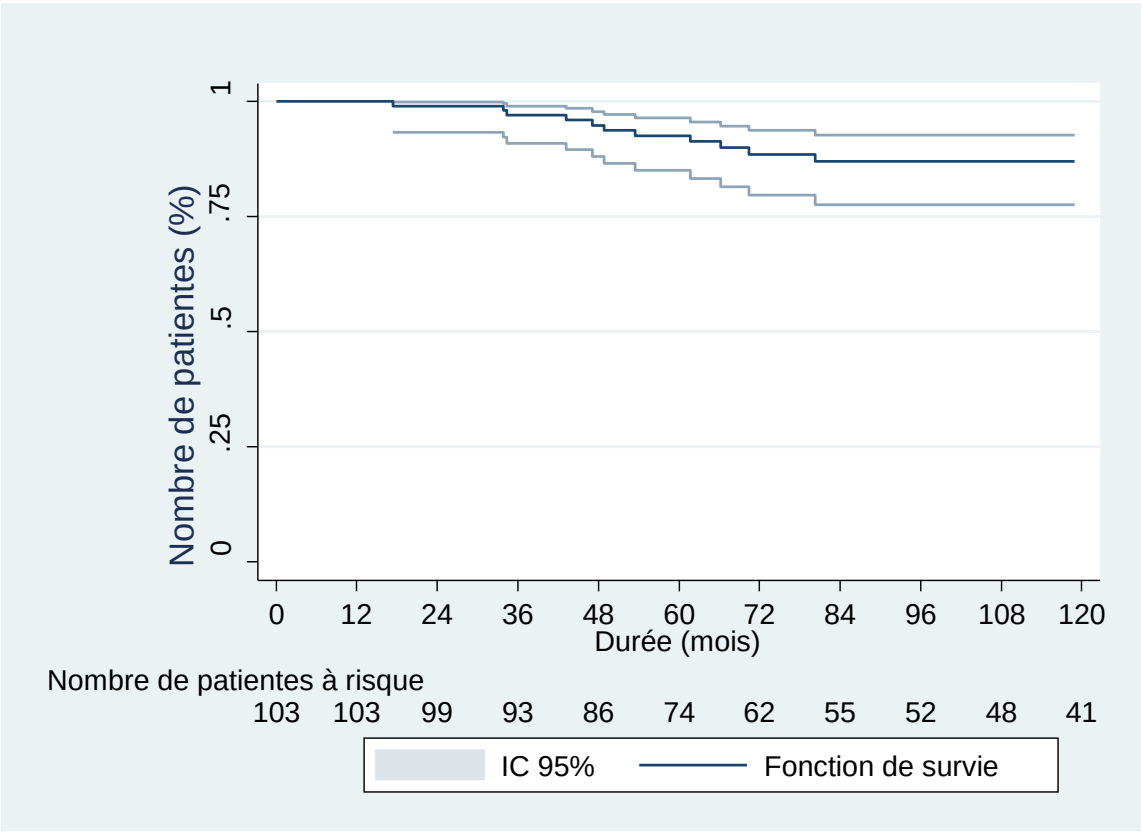


Figure 7: Risque d'apparition d'un cancer du sein controlatéral

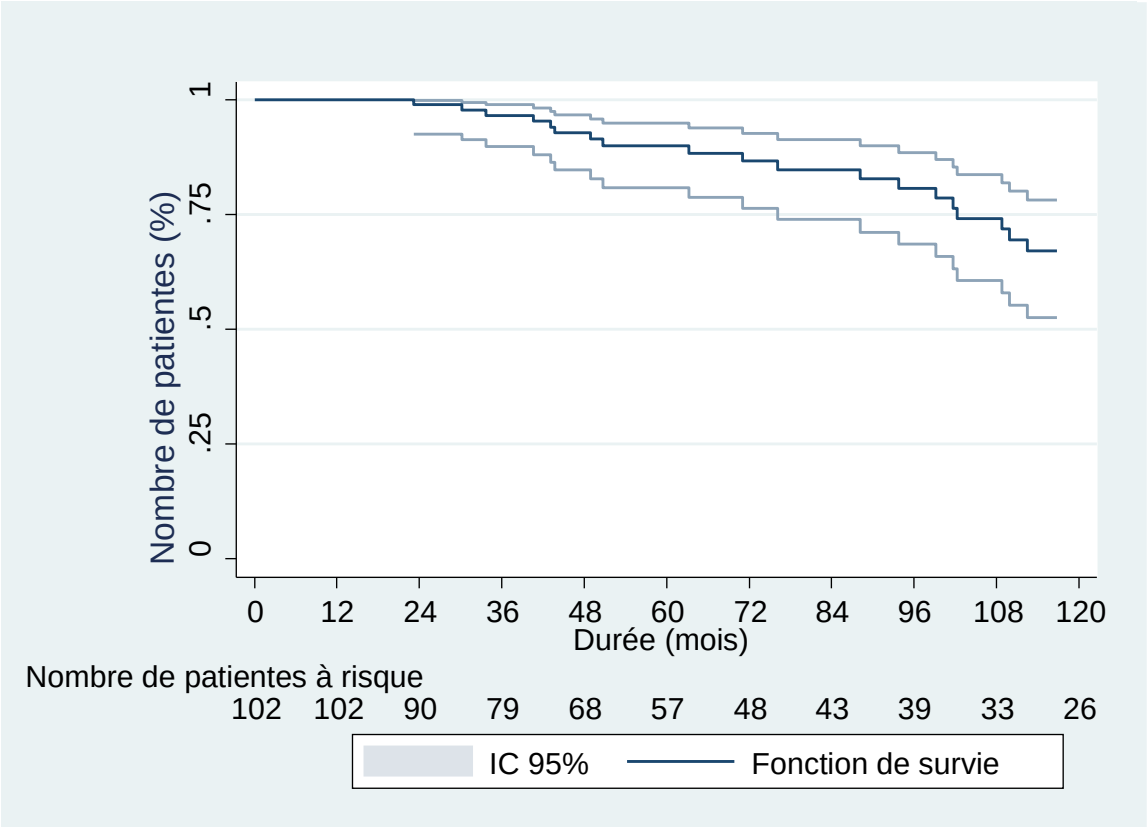


Figure 8: Intervalle sans cancer du sein

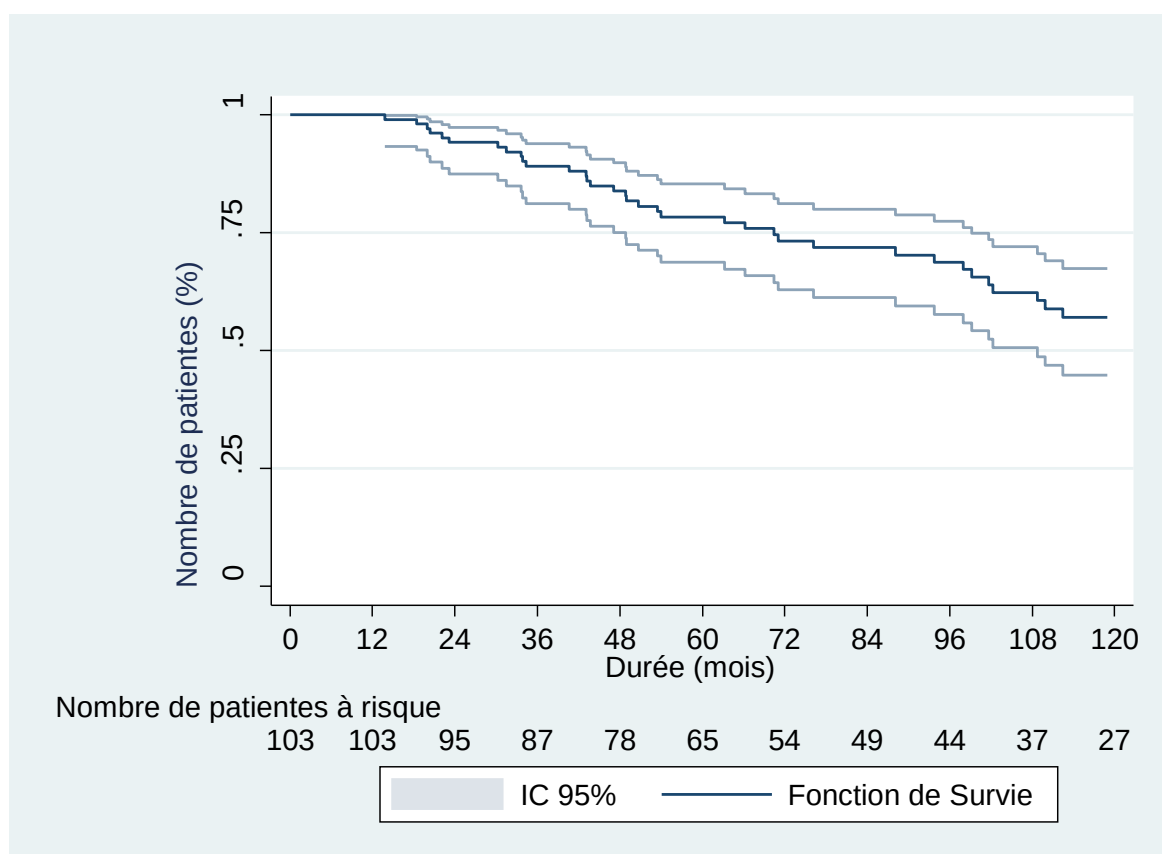


Figure 9: Intervalle sans métastase à distance

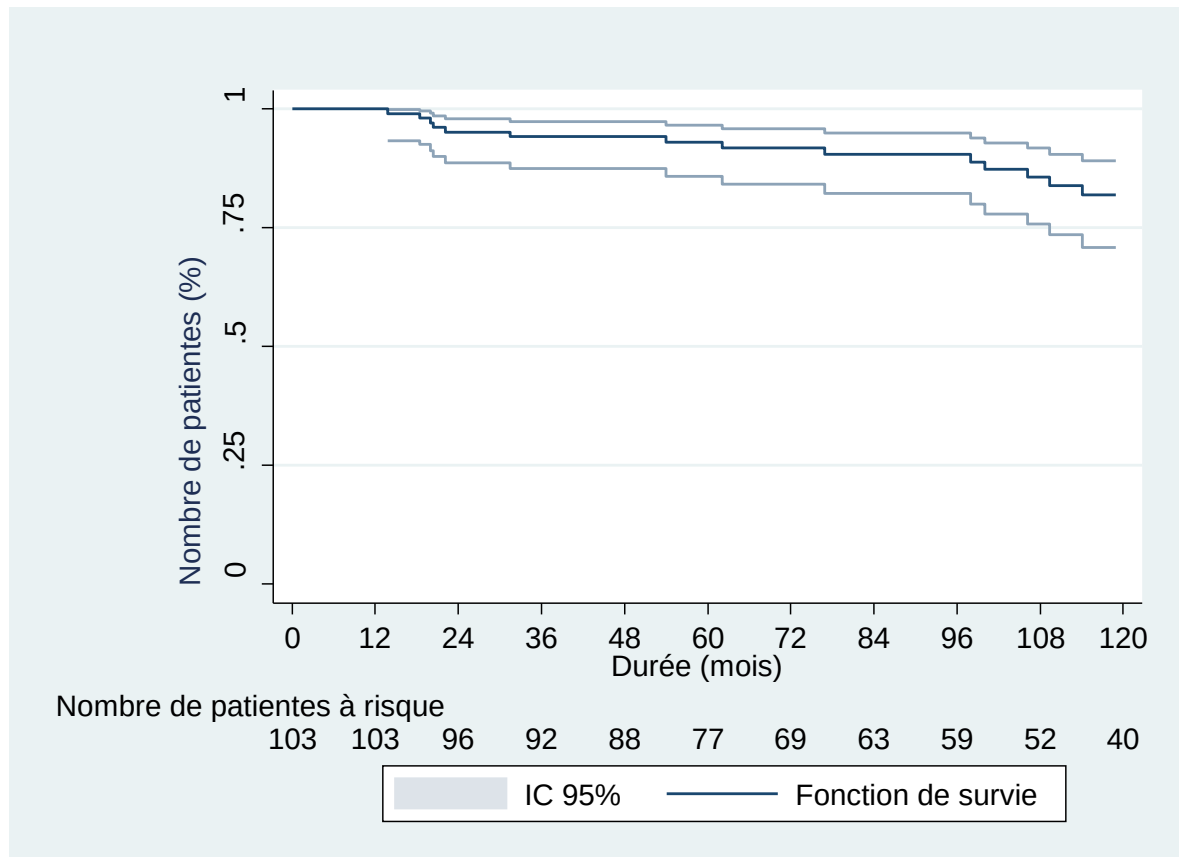


Figure 10: Intervalle sans métastase à distance en fonction du stade pT

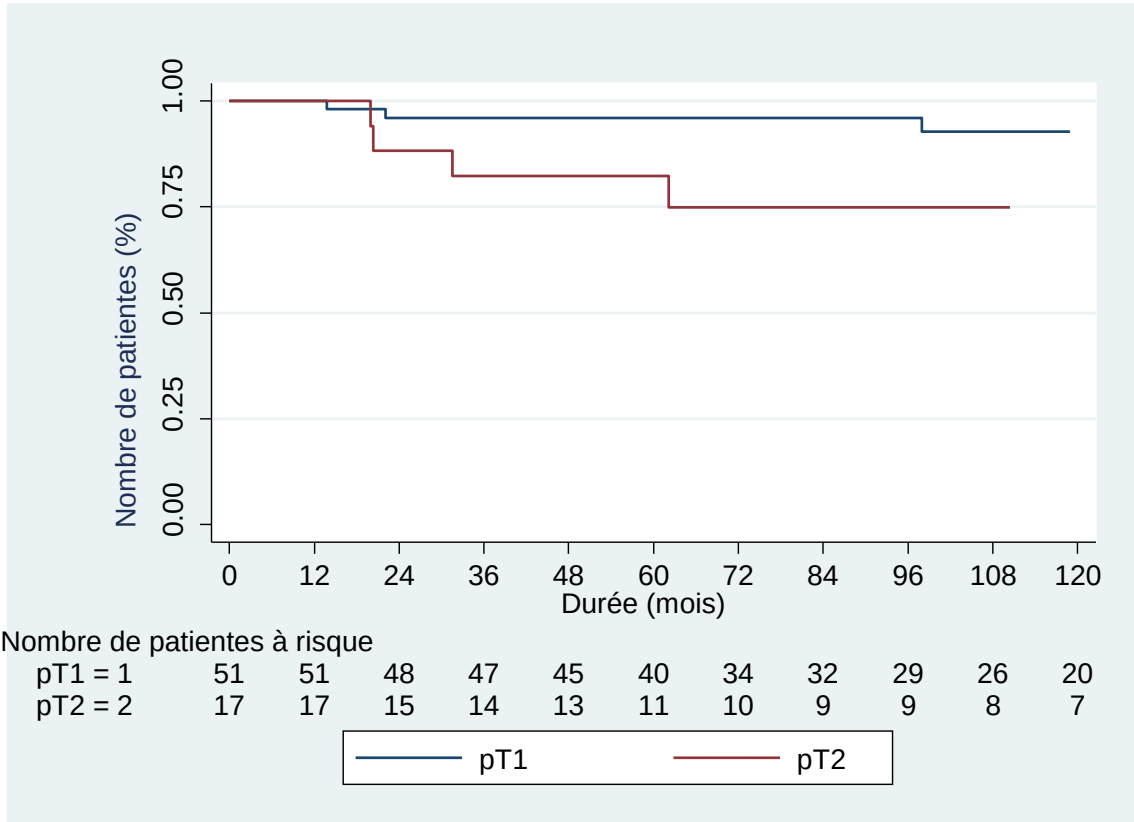


Figure 11: Survie spécifique liée au cancer du sein

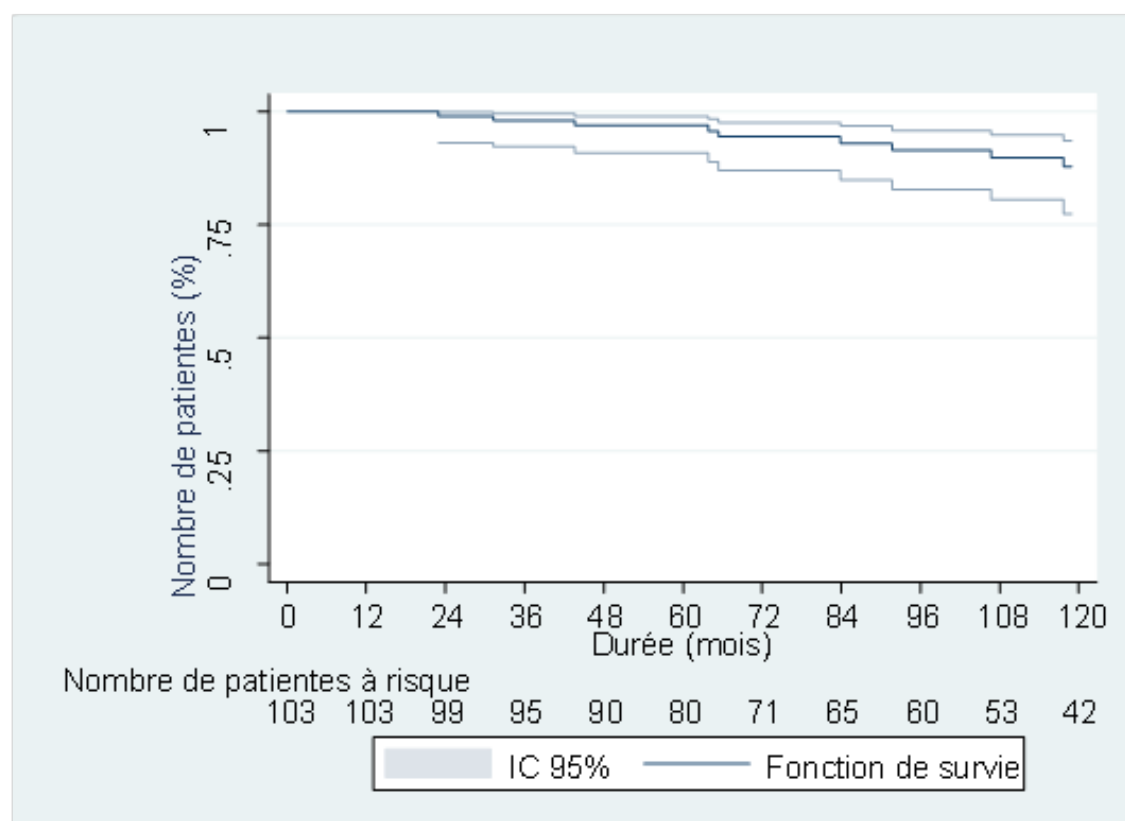


Figure 12: Répartition par année du nombre de mastectomies controlatérales prophylactiques effectuées

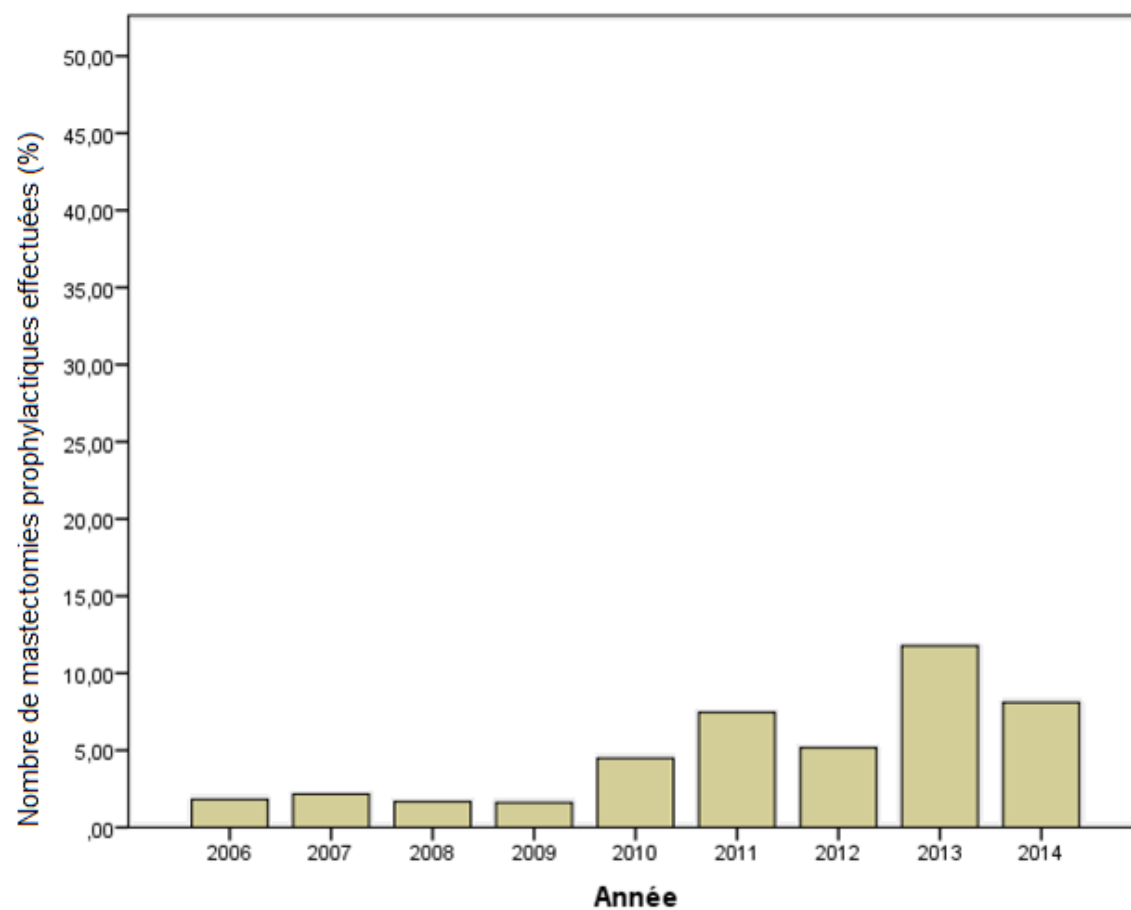
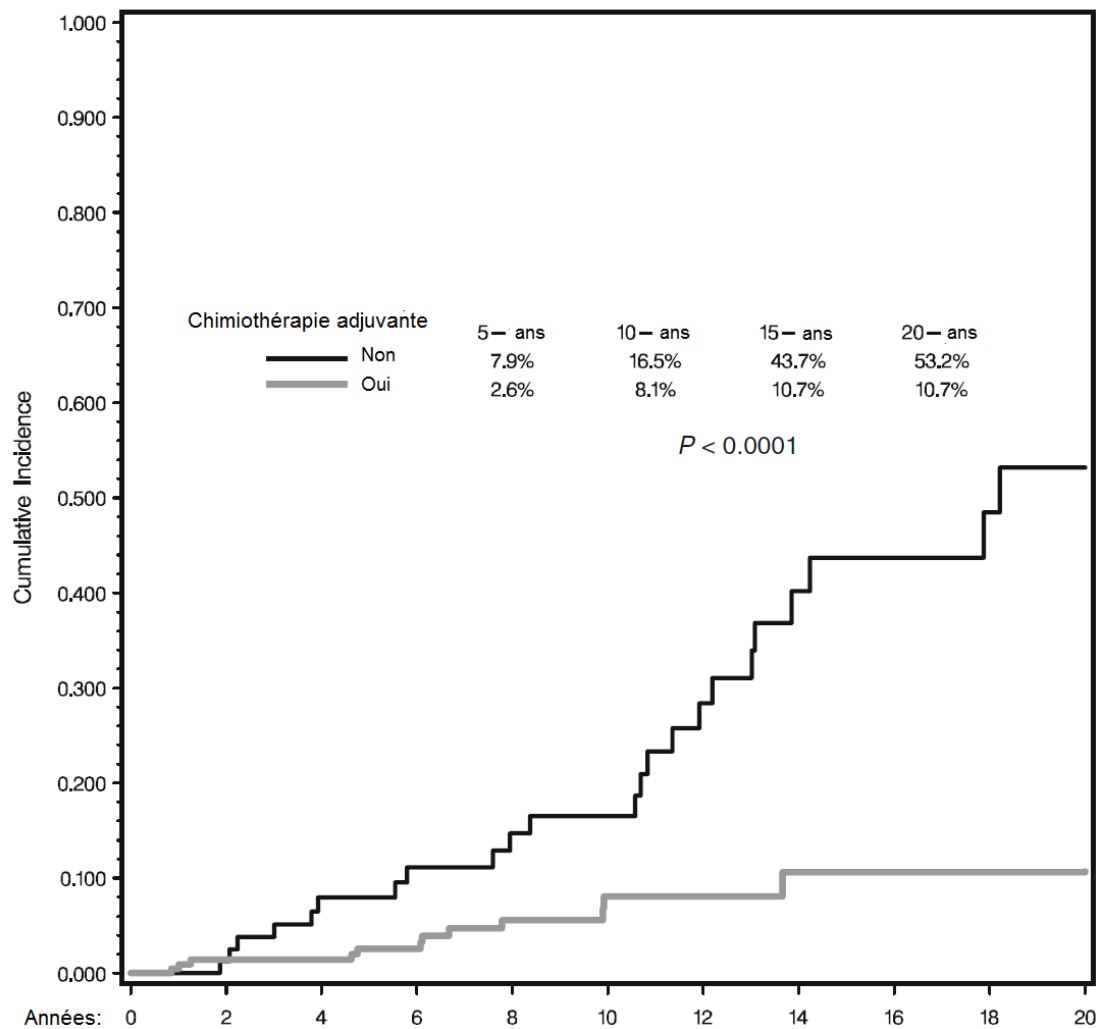
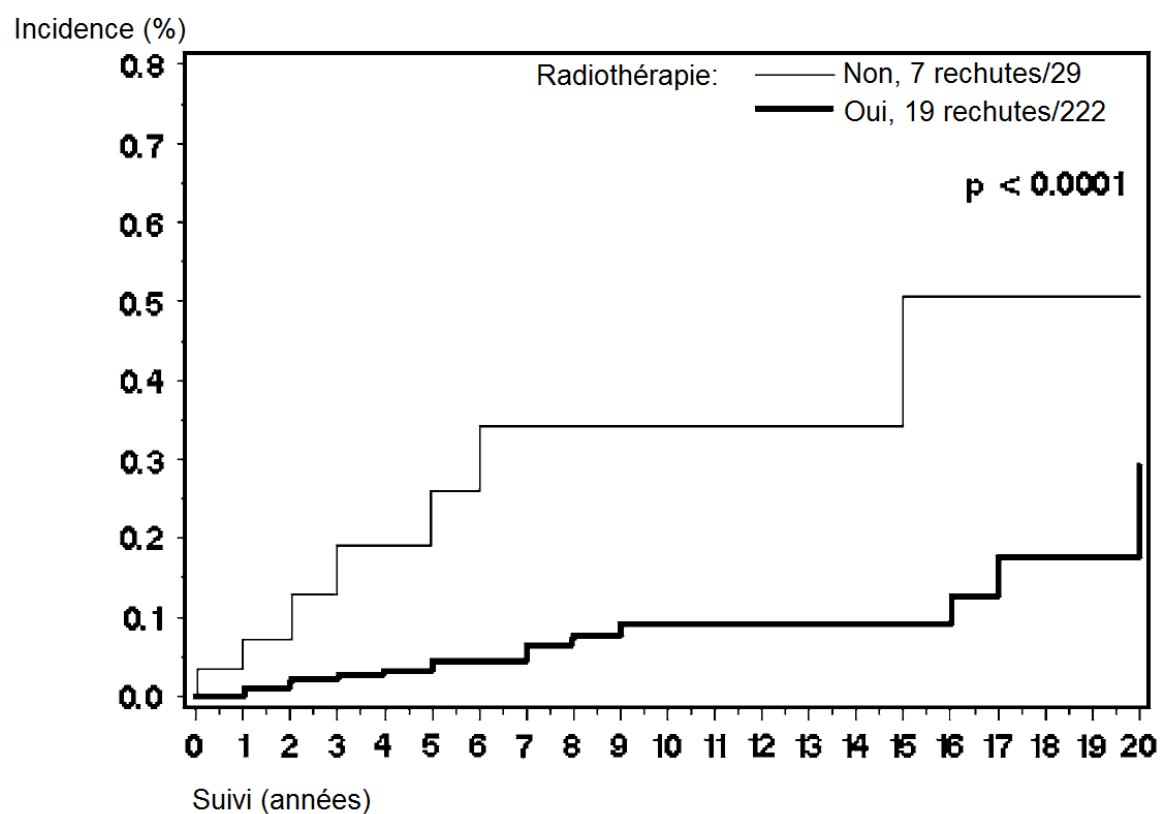


Figure 13: Éstimation de l'incidence des rechutes locales en premier évènement après traitement conservateur en fonction de l'administration d'une chimiothérapie



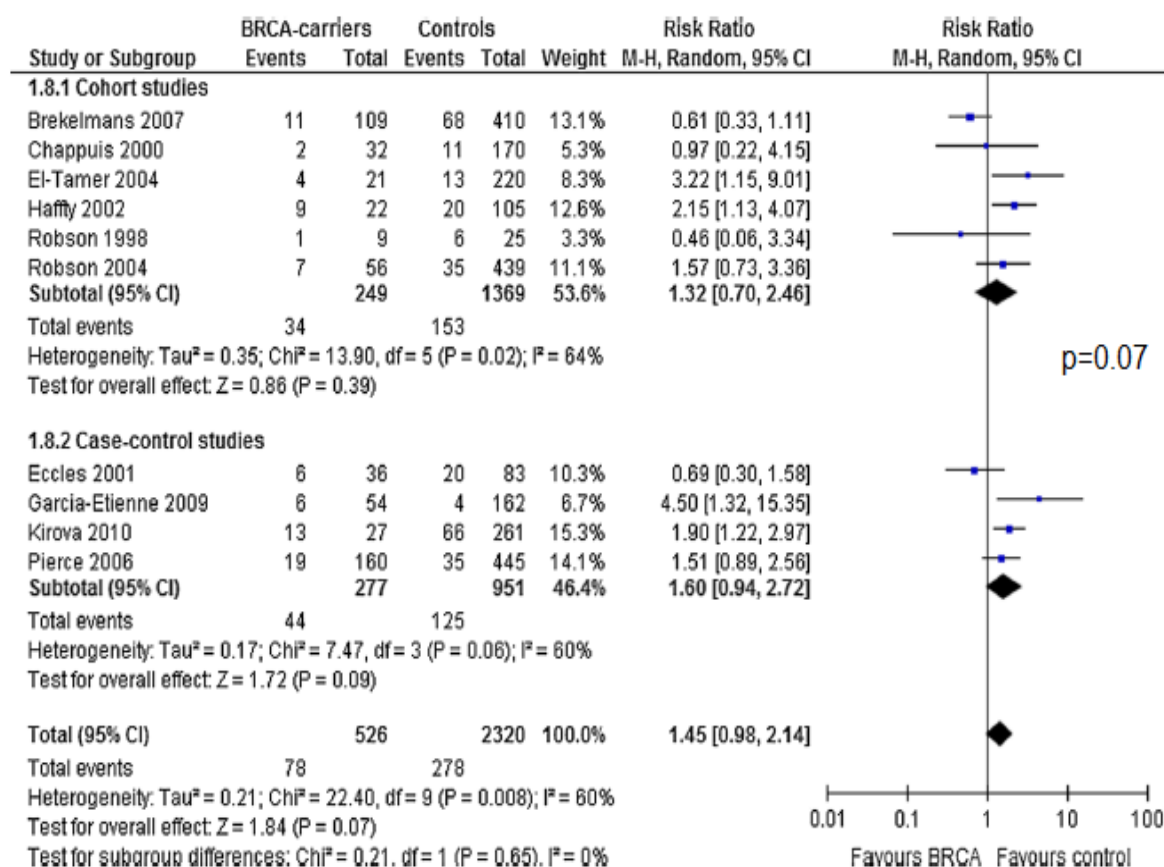
Pierce et al. 2010

Figure 14: Risque de rechute homolatérale en fonction du traitement par radiothérapie



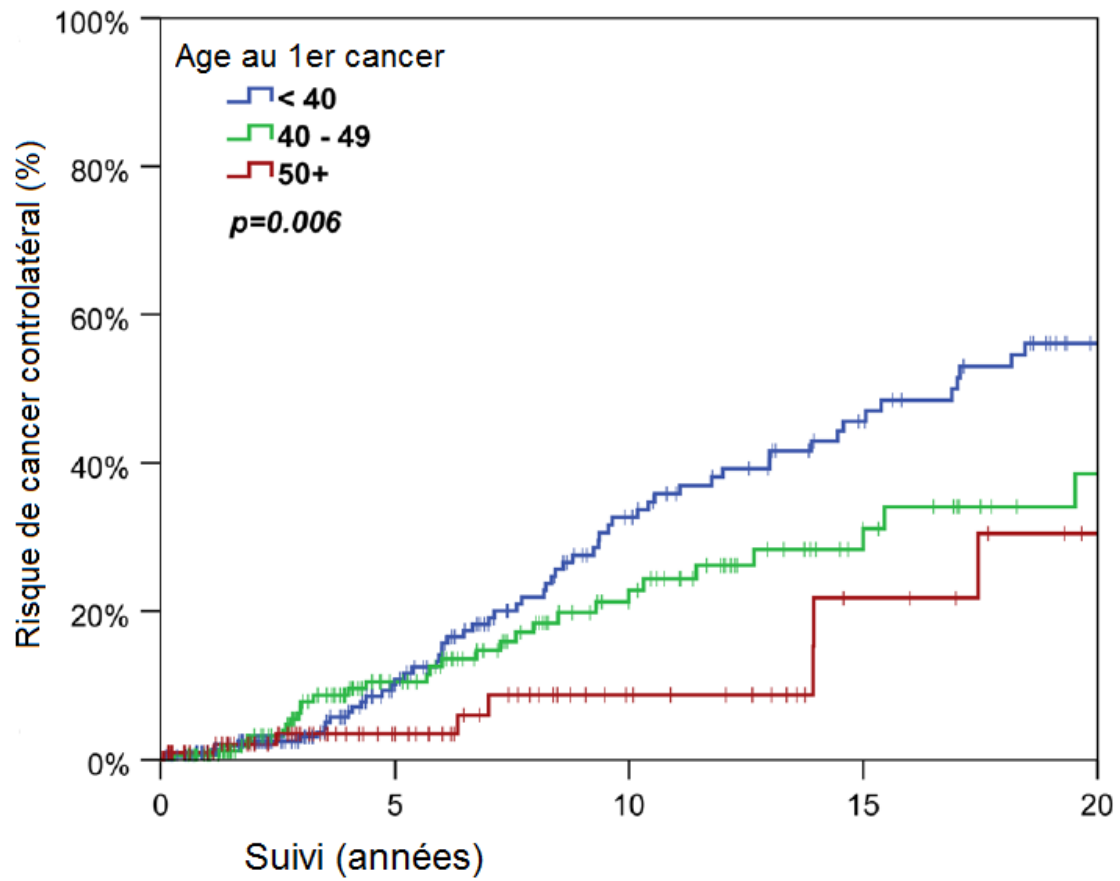
Metcalfe et al. 2011

Figure 15: Comparaison du risque de rechute homolatérale entre les patientes mutées BRCA1/2 et les cas sporadiques de cancer du sein- méta analyse



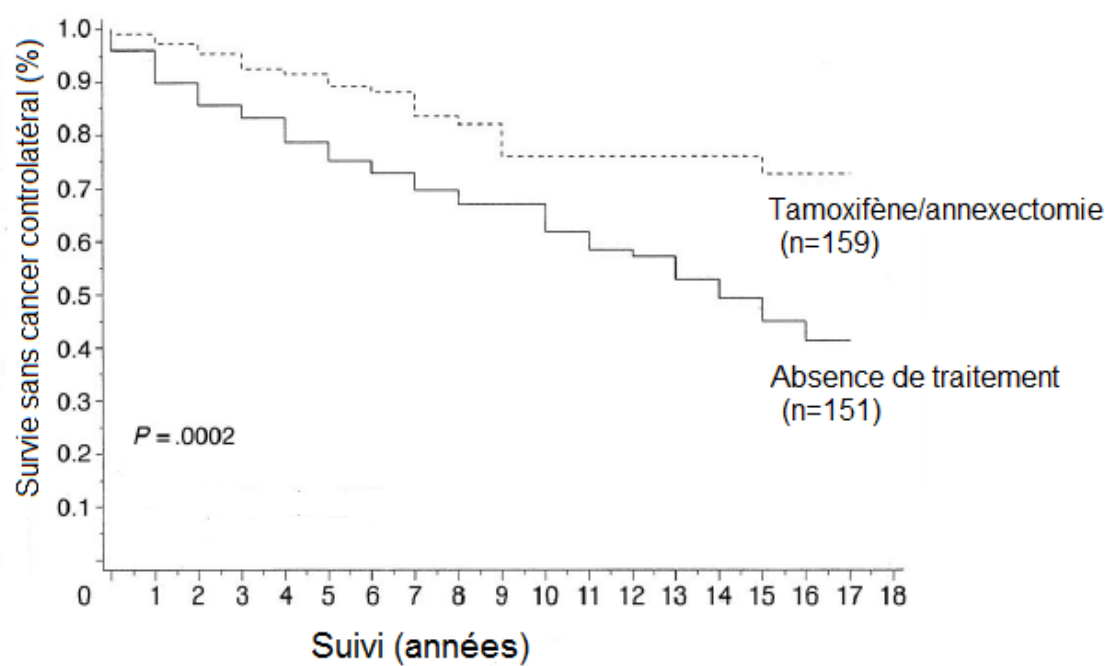
(Valachis et al 2014)

Figure 16: Risque de cancer controlatéral en fonction de l'âge des patientes



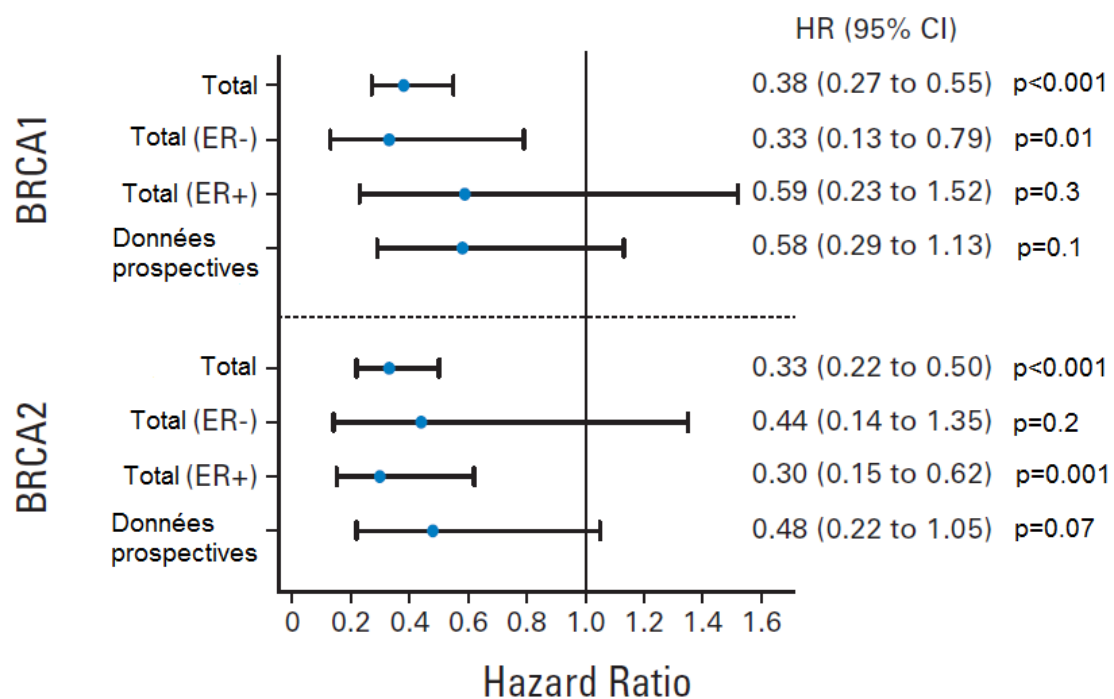
Basu et al. 2015

Figure 17: Survie sans cancer controlatéral en fonction de la réalisation d'une annexectomie bilatérale/ traitement par Tamoxifène



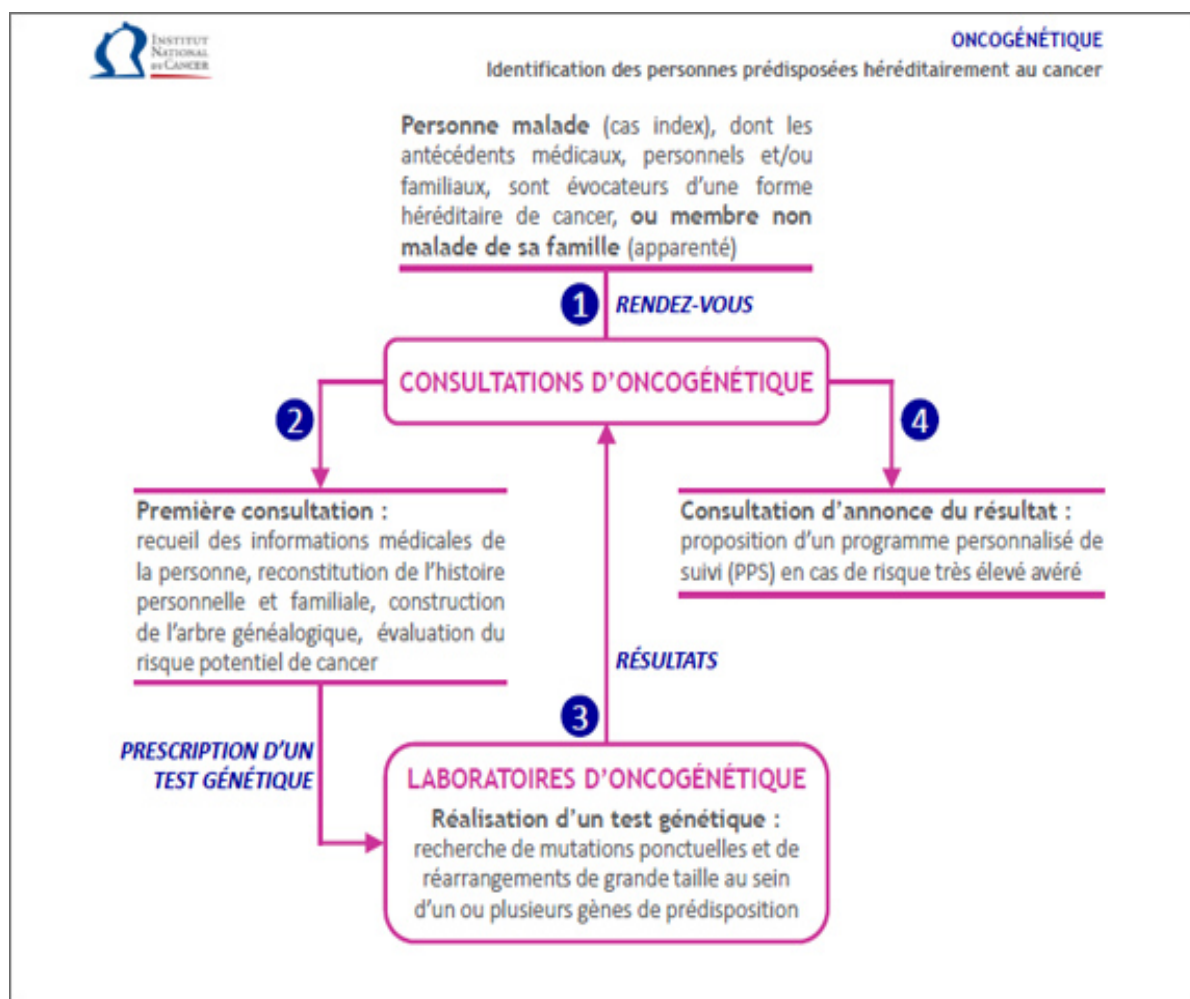
Metcalfe et al. 2004

Figure 18: Risque de rechute du cancer mammaire pour les patientes traitées par Tamoxifène pendant au moins 5 ans en fonction de la positivité des récepteurs hormonaux



Phillips et al. 2013

Figure 19: Déroulement des consultations d'oncogénétique pour les patientes chez lesquelles un test génétique est effectué



Tableaux

Tableau 1: Scores de Manchester (D. G. R. Evans et al. 2009) et d'Eisinger (Eisinger et al. 2006)

Phénotype	Score de Manchester	Score d'Eisinger
Femme, cancer mammaire		
Avant 30 ans	11	4
30-39	8	3
40-49	6	2
50-59	4	
50-69		1
60 ans et plus	2	
Homme, cancer mammaire		
Tout âge		4
Avant 60 ans	13	
60 ans et plus	10	
Cancer de l'ovaire		
Tout âge		3
Avant 60 ans	13	
60 ans et plus	10	
Cancer du pancréas	1	
Cancer de la prostate		
Avant 60 ans	2	
60 ans et plus	1	
Histologie cancer mammaire		
Tumeur triple négatif	4	

Score de Manchester : un total de 16 points correspond à un risque de mutation de 10%.

Score d'Eisinger : Test génétique indiqué si score ≥ 4 , permis si =2 ou 3.

Tableau 2: Caractéristiques cliniques des patientes

	Total n=103 n(%)	BRCA1 mutées n= 68 n (%)	BRCA2 mutées n= 35 n (%)
Age en années			
Age médian	39.1 (23.9-67.7)	38.0 (23.9-67.7)	40.7 (26.6-66.6)
≤ 35 ans	39 (37.9)	30 (44.1)	9 (25.7)
>35 ans et <45 ans	37 (35.9)	23 (33.8)	14 (40)
≥45 ans	27 (26.2)	15 (22.0)	12 (34.3)
Statut hormonal			
Pré-ménopausée	90 (87.4)	62 (91.2)	28 (80)
Ménopause	13 (12.6)	6 (8.8)	7 (20)
Stade tumoral clinique (cT)			
0	11 (10.7)	5 (7.3)	6 (17.1)
1	34 (33.1)	23 (33.8)	11 (31.4)
2	47 (45.6)	31 (45.6)	16 (45.7)
3-4	10 (9.7)	8 (11.8)	2 (5.7)
ND	1 (1.0)	1 (1.5)	
Stade ganglionnaire clinique cN			
N0	73 (70.9)	46 (67.6)	27 (77.2)
N1	26 (25.2)	18 (26.5)	8 (22.8)
N2	4 (3.9)	4 (5.9)	0 (0)
Histologie			
Canalaire	99 (96.1)	64 (94.1)	35 (100)
Lobulaire	3 (2.9)	3 (4.4)	0
Médullaire	1 (1.0)	1 (1.5)	0
ND*	0	0	0
Grade SBR modifié			
1	0	0	0
2	31 (30.1)	14 (20.6)	17 (48.5)
3	70 (68.0)	52 (76.5)	18 (51.4)
ND*	2 (1.9)	2 (2.9)	0
Récepteurs hormonaux**			
Positifs	40 (38.8)	15 (22.1)	25 (71.4)
Négatifs	63 (61.2)	53 (77.9)	10 (28.6)
ND*	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HER2***			
Positif	5 (4.8)	2 (2.9)	3 (8.6)
Négatif	57 (55.3)	38 (55.9)	19 (54.3)
ND*	41 (39.8)	28 (41.2)	13 (37.1)
Stade ganglionnaire anatomopathologique (pN ou ypN)			
pN0/ypN0	67 (65.0)	46 (67.6)	21 (60.0)
pN+	26 (25.2)	17 (25.0)	9 (25.7)
ypN+	6 (5.8)	2 (2.9)	4 (11.4)
Pas d'évaluation	4 (3.9)	3 (4.4)	1 (2.8)

*ND : non disponible (donnée manquante) **Récepteurs hormonaux sont définis comme positifs lorsque les récepteurs aux oestrogènes et/ou à la progestérone sont positifs. ***HER2 est défini comme positif ou négatif selon les critères de la Société Française d'anatomopathologie.

Tableau 3: type de traitements reçus lors du premier cancer mammaire

	Total des patientes n= 103 n (%)	BRCA1 mutées n= 68 n (%)	BRCA2 mutées n= 35 n (%)
Chirurgie			
Tumeur primaire			
Mastectomie	29 (28.2)	17 (25.0)	12 (34.3)
Tumorectomie	69 (67.0)	47 (69.1)	22 (62.8)
Pas de chirurgie	5 (4.8)	4 (5.9)	1 (2.8)
Creux axillaire			
Ganglion sentinelle	8 (7.8)	5 (7.3)	3 (8.6)
Curage	91 (88.3)	60 (88.2)	31 (88.6)
Pas d'exploration chirurgicale	4 (3.9)	3 (4.4)	1 (2.8)
Radiothérapie	95 (92.2)	64 (94.1)	31 (88.6)
Chimiothérapie			
Non	11 (10.7)	3 (4.4)	8 (22.8)
Oui	92 (89.3)	65 (95.6)	27 (77.1)
Néoadjuvante	32 (31.1)	25 (36.8)	7 (20.0)
Adjuvante	60 (58.3)	40 (58.8)	20 (57.1)
Hormonothérapie			
Non	72 (69.9)	57 (83.8)	15 (42.9)
Oui	31 (30.1)	11 (16.2)	20 (57.1)
Herceptine			
Non	99 (96.1)	66 (97.0)	33 (94.3)
Oui	4 (3.9)	2 (2.9)	2 (5.7)
Annexectomie bilatérale			
Non	47 (45.6)	35 (51.5)	12 (34.3)
Oui	56 (54.4)	33 (48.5)	23 (65.7)
Antérieure au 1 ^{er} cancer	3 (2.9)	1 (1.5)	2 (5.7)
Après 1 ^{er} cancer, avant rechute	4 (3.9)	3 (4.4)	1 (2.8)
Après 1 ^{er} cancer, après rechute	20 (19.4)	13 (19.1)	7 (20.0)
Après 1 ^{er} cancer, absence de rechute	29 (28.1)	16 (23.5)	13 (37.1)
Mastectomie controlatérale prophylactique			
Non	79 (76.7)	53 (77.9)	26 (74.3)
Oui	24 (23.3)	15 (22.1)	9 (25.7)

Tableau 4: nombre et/ou type des évènements*

	Nombre total de patientes pour l'analyse N(%)	Nombre de patientes ayant présenté l'évènement N(%)
Rechute locale (traitement conservateur)	74 (71.8)	
Non		66 (89.2)
Oui		8 (10.8)
Rechute locorégionale	103 (100)	
Non		94 (91.3)
Oui		9 (8.7)
Cancer controlatéral	102 (99) **	
Non		77 (74.7)
Oui		25 (24.3)
Evénements pris en compte pour le calcul de l'intervalle sans cancer du sein	103 (100)	
Non		60 (58.3)
Oui		43 (41.7)
Métastase à distance	103 (100)	
Non		95 (92.2)
Oui		8 (7.8)
Décès par cancer mammaire	103 (100)	
Décès en premier évènement		0 (0)
Décès du au cancer du sein		11 (10.7)
Décès d'autre cause		5 (4.8)

*Il s'agit des 1^{ers} évènements à l'exception des métastases à distance.

** une patiente a eu une mastectomie controlatérale prophylactique d'emblée.

Tableau 5: Analyse univariée des facteurs de risque de cancer controlatéral

	Nombre de patientes (n=102) n(%)	Nombre d'évènements (n=25) n (%)	HR (IC 95%)	p Wald
Statut hormonal				
Préménopause	89 (87.2)	24 (26.7)	1	0.2854
Ménopause	13 (12.8)	1 (7.7)	0.335(0.045-2.493)	
Age au diagnostic				
Age≤35 ans	39 (38.2)	12 (30.8)	1.067(0.26-4.43)	0.9944
Age 36-44 ans	35 (34.3)	10 (27.8)	1.078(0.25-4.60)	
Age≥45 ans	28 (27.5)	3 (10.7)	1	
Stade tumoral (cTNM)				
cT0-cT1	44 (43.2)	11 (24.4)	1	0.5386
cT2	47 (46.0)	10 (9.7)	0.658(0.271-1.593)	
cT3 ou cT4	10 (9.8)	4 (3.9)	1.156(0.363-3.682)	
NP	1 (1)	0 (0.00)		
Stade ganglionnaire (cTNM)				
cN0	72 (70.6)	16 (21.9)	1	0.8051
cN1 ou cN2	30 (29.4)	9 (30,0)	1.110(0.485-2.540)	
Grade histopronostique SBR				
Grade 1-2	31 (30.4)	4 (12.9)	1	0.1147
grade3	69 (67.6)	21 (30.0)	2.368(0.811-6.913)	
NP	2 (2.0)	0(0.0)		
Recepteurs hormonaux*				
RH-	62 (60.7)	19 (30.2)	1	0.2755
RH+	40 (39.3)	6 (15.0)	0.597(0.236-1.509)	
Gène muté				
BRCA1	67 (65.7)	20 (29.4)	1	0.0753
BRCA2	35 (34.3)	5 (14.3)	0.410(0.154-1.095)	
Traitement chirurgical				
Tumorectomie	69 (67.6)	16 (23.2)	1	0.7722
Mastectomie	28 (27.4)	5 (17.2)	1.161(0.423-3.184)	
Pas de chirurgie	5 (5.0)	4 (80.0)		
Cimiothérapie				
Non	11 (10.8)	0 (0.0)	1	0.2112
Oui	91 (89.2)	25 (27.17)	3.568(0.49-26.22)	

NP : non précisé.* Recepteurs hormonaux (RH) positifs : RE+, +/-RP+.

Tableau 6: Analyse univariée des facteurs prédictifs des événements pris en compte dans le calcul de l'intervalle sans cancer du sein

	Nombre de patientes (n=103) n(%)	Nombre d' évènements (n=43) n(%)	HR (IC 95%)	P Wald
Statut hormonal				
Préménopause	90(87.4)	39(43.33)	1	0.7758
Ménopause	13(12.6)	4(30.77)	0.860(0.305-2.424)	
Age au diagnostic				
Age ≤35 ans	39(37.9)	19(48.72)	1.195(0.53-2.68)	0.9076
Age 36-44 ans	36(34.9)	15(41.67)	1.158(0.50-2.66)	
Age ≥ 45 ans	28(27.2)	9(32.14)	1	
Stade tumoral (cTNM)				
cT0-cT1	45(43.7)	18(40.0)	1	0.9498
cT2	47(45.6)	20(42.55)	0.90(0.47-1.73)	
cT3 ou cT4	10(9.7)	5(50.0)	0.97(0.36-2.63))	
NP	2(1.9)	0(0.0)		
Stade ganglionnaire (cTNM)				
cN0	73(70.9)	26(35.62)	1	0.2781
cN1 ou cN2	30(29.1)	17(56.67)	1.407(0.759-2.609)	
Grade histopronostic SBR				
Grade 1-2	31(30.1)	10(32.26)	1	0.2438
grade3	70(68.0)	33(47.14)	1.525(0.750-3.101)	
NP	2(1.9)	0(0)		
Récepteurs hormonaux*				
RH-	63(61.2)	29(46.03)	1	0.8335
RH+	40(38.8)	14(35.0)	0.933(0.488-1.783)	
Gène impliqué				
BRCA1	68(66.0)	32(47.06)	1	0.1132
BRCA2	35(34)	11(31.43)	0.574(0.289-1.141)	
Type de chirurgie				
Tumorectomie	69(67.0)	30(43.48)	1	0.6894
Mastectomie	29(28.1)	9(31.03)	0.858(0.405-1.818)	
Pas de chirurgie	5(4.9)	4(80.0)		
Chimiothérapie				
Non	11(10.68)	1(9.09)	1	0.1212
Oui	92(89.32)	42(45.65)	4.804(0.67-35.0)	

NP : non précisé.* Récepteurs hormonaux (RH) positifs : RE+, +/-RP+.

Tableau 7: analyse univariée des facteurs prédictifs de métastase à distance

	Nombre de patientes (n=103) n(%)	Nombre d'évènements (n=15) n(%)	HR (IC 95%)	p Wald
Statut hormonal				
Préménopause	90 (87.4)	12(13.33)	1	0.3075
Ménopause	13 (12.6)	3(23.08)	1.945(0.542-6.983)	
Age au diagnostic				
≤ 35 ans	39 (37.9)	5(12.82)	0.504(0.15-1.68)	0.3924
36 à 44 ans	36 (34.9)	4(11.11)	0.458(0.13-1.64)	
≥ 45 ans	28 (27.2)	6(21.43)	1	
Stade tumoral (cTNM)				
T0-T1	45 (43.7)	3(6.67)	1	0.1841
T2	47 (45.6)	7(14.89)	2.875(0.778-10.624)	
T3 ou T4	10 (9.7)	1(10.0)	4.042(0.815-20.055)	
ND	1 (1)	0(0.0)		
Stade ganglionnaire (cTNM)*				
N0	73 (70.9)	6(8.22)	1	0.2010
N1 ou N2	30 (29.1)	5(16.67)	0.162(0.01-2.64)	
Grade histopronostique SBR				
Grade 1-2	31 (30.1)	5(16.13)	1	0.7340
Grade3	70 (68.0)	6(8.57)	0.830(0.283-2.432)	
ND	2 (1.9)	0(0.0)		
Récepteurs hormonaux				
RH-	63 (61.2)	5(7.94)	1	0.8626
RH+	40 (38.8)	6(15.0)	1.162(0.413-3.273)	
Gène impliqué				
BRCA1	68 (66.0)	7(10.29)	1	0.4467
BRCA2	35 (34.0)	4(11.43)	0.641(0.204-2.015)	
Type de chirurgie				
Tumorectomie	69 (67.0)	7(10.14)	1	0.4088
Mastectomie	29 (28.1)	3(10.34)	1.587(0.530-4.748)	
Pas de chirurgie	5 (4.9)	1(20.0)		
Chimiothérapie				
Non	11(10.68)		1	0.7726
Oui	92(89.32)		1.349(0.18-10.29)	

NP : non précisé.* Récepteurs hormonaux (RH) positifs : RE+, +/-RP+.

Tableau 8: Analyse univariée des facteurs prédictifs de survie spécifique

	Nombre de patientes (n=103) n(%)	Nombre d'évènements (n=11) n(%)	HR (IC 95%)	p Wald
Statut hormonal				
Préménopause	90 (87.4)	9 (10.00)	1	0.3075
Ménopause	13 (12.6)	2 (15.38)	1.945(0.542-6.983)	
Age au diagnostic				
≤ 35 ans	39 (37.9)	3 (8.70)	0.504(0.15-1.68)	0.3924
36 à 44 ans	36 (34.9)	2 (5.55)	0.458(0.13-1.64)	
≥ 45 ans	28 (27.2)	6 (21.43)	1	
Stade tumoral (cTNM)				
cT0-cT1	45 (43.7)	2 (4.44)	1	0.1841
cT2	47 (45.6)	8 (17.02)	2.875(0.778-10.624)	
cT3 ou cT4	10 (9.7)	1 (10.0)	4.042(0.815-20.055)	
ND	1 (1)	0 (0.0)		
Stade ganglionnaire (cTNM)				
cN0	73 (70.9)	7 (9.59)	1	0.2010
cN1 ou cN2	30 (29.1)	4 (13.33)	0.162(0.01-2.64)	
Grade histopronostique SBR				
Grade 1-2	31 (30.1)	5 (16.13)	1	0.7340
Grade3	70 (68.0)	6 (8.57)	0.830(0.283-2.432)	
ND	2 (1.9)	0 (0.0)		
Récepteurs hormonaux*				
RH-	63 (61.2)	5 (7.94)	1	0.8626
RH+	40 (38.8)	6 (15.0)	1.162(0.413-3.273)	
Gène impliqué				
BRCA1	68 (66.0)	7 (10.29)	1	0.4467
BRCA2	35 (34.0)	4 (11.43)	0.641(0.204-2.015)	
Type de chirurgie				
Tumorectomie	69 (67.0)	7 (10.14)	1	0.4088
Mastectomie	29 (28.1)	3 (10.34)	1.587(0.530-4.748)	
Pas de chirurgie	5 (4.9)	1 (20.0)		
Chimiothérapie				
Non	11(10.68)		1	0.7726
Oui	92(89.32)		1.349(0.18-10.29)	

NP : non précisé.* Récepteurs hormonaux (RH) positifs : RE+, +/-RP+.

Tableau 9: Risque de rechute homolatérale après traitement conservateur

	Effectif patientes	Durée de suivi (années)	Risque de rechute locale à 5 ans	Risque de rechute locale à 10 ans	Risque de rechute locale à 15 ans	Valeur de p.
<i>Études retrouvant une augmentation du risque de rechute :</i>						
Haffty 2002	BRCA1/2 n=22 Control n=105	12	à 12 ans	41 19		=0.007
Seynaeve 2004	BRCA1/2 n=26 Control n=174	6.1 6.0	14 7	30 16		<0.05
<i>Études ne retrouvant pas d'augmentation du risque de rechute</i>						
Robson 1999	BRCA1/2 : n=28 Control n=294	10	14.9 4.5	22.0 6.9		=0.25
Robson 2004	BRCA1/2 n=56 Control n= 440	10		12 8		=0.68
Kirova 2005	BRCA1/2 n=29 Control n=261	8.7		24 19		=0.47
Pierce 2006	BRCA1/2 n=160 Control n=445	7.9		12 9	24 17	>0.05
Brekelmans 2007	BRCA1 n=170 BRCA2 n=90 Control n=759	4.3 4.3 5.1	12 17 12	16 17 21		>0.05

Tableau 10: Risque de cancer controlatéral pour les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2

	Nombre de patientes	Suivi (années)	Stade tumoral	Risque de CMC à 10 ans (%)	
Metcalfe 2004	BRCA1/2 n=491	9.2	I-III	29.5	
Brekelmans 2006	BRCA1 n=170	5.1	Tous	27	
	Contrôle n=446			5	
Pierce 2006	BRCA1/2 n=160	7.9	I-II	26	
Brekelmans 2007	BRCA1 n=170	4.3	All	25	
	BRCA2 n=90			20	
Malone 2010	BRCA1 n=67		I-III	21	
	BRCA2 n=41			16	
Pierce 2010	BRCA1 n=394 BRCA2 n=261	8.2	I-III	24-32	
Metcalfe 2011	BRCA1 n=498	11.1	I-II	23.8	
	BRCA2 n=300			18.7	
Nilsson 2014	BRCA1/2 n=20	17.8	I-III	A 15 ans	53
	Contrôle n=201	19.1			10

CMC : Cancer mammaire controlatéral. Les comparaisons BRCA1/BRCA2 ne retrouvent aucun $p < 0.05$

Tableau 11: Risque cumulé de cancer controlatéral à 5 et 10 ans - Malone et al. 2010

	Patientes porteuses de la mutation BRCA1/2 (n=2 112)	Patientes contrôles (n=52 536)
Age au 1 ^{ier} cancer (années)	Risque cumulé (%) IC 95%	Risque cumulé (%) IC 95%
Risque à 5 ans par groupes d'âge		
25-29	15.5 (8.8-27.4)	3.2 (2.3-4.4)
30-34	16.5 (9.9-27.6)	3.4 (2.8- 4.2)
35-39	12.8 (7.7-21.3)	2.6 (2.2- 3.1)
40-44	9.5 (5.8- 15.8)	1.9 (1.6- 2.3)
45-49	6.7 (3.6-12.6)	2.8 (2.6- 3.1)
50-54	5.6 (2.9- 10.3)	2.3 (2.1-2.6)
Tous les âges (25-54)	9.7 (8.4- 11.2)	2.5 (2.3-2.7)
Risque à 10 ans par groupes d'âge		
25-29	28.2 (16.0- 50.0)	6.1 (4.4- 8.5)
30-34	30.7 (18.4- 51.5)	6.8 (5.5- 8.4)
35-39	23.7 (14.3- 39.3)	5.1 (4.2- 6.1)
40-44	19.4 (11.8- 32.1)	4.1 (3.4-4.9)
45-49	12.2 (6.5- 22.9)	5.3 (4.8- 5.8)
50-54	10.8 (5.8- 20.3)	4.7 (4.2- 5.1)
Tous les âges (25-54)	18.4 (16.0- 21.3)	4.9 (4.5-5.4)

CONCLUSION

Pour les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2, le risque de rechute dans le même sein semble correspondre à celui des femmes non porteuses de la mutation, il est de 1 à 1.2% par an et 6 à 10% à 10 ans.

Le risque principal pour ces patientes est le cancer mammaire controlatéral, qui est estimé à 3% par an. Le jeune âge lors du premier cancer mammaire semble être un facteur de risque de rechute. La prise d'un traitement par Tamoxifène ou la réalisation d'une annexeomie bilatérale prophylactique permet de diminuer ce risque, ce d'autant plus que ces traitements sont effectués tôt par rapport au diagnostic initial de cancer du sein.

La mastectomie controlatérale prophylactique permet d'éviter la survenue d'un cancer controlatéral, mais plus d'études sont nécessaires pour confirmer son impact sur la survie spécifique.

La survie liée au cancer du sein et la survie sans métastase, ne sont pas différentes des patientes non mutées et sont liées aux facteurs pronostiques de la tumeur mammaire initiale. La chimiothérapie et la radiothérapie diminuent le risque de rechute.

En conséquence, pour les patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2, un traitement conservateur peut être réalisé si la taille tumorale le permet. L'annexeomie bilatérale prophylactique peut être proposée d'emblée afin de diminuer le risque de survenue d'un cancer controlatéral ainsi que la survenue d'un cancer ovarien. Pour les très jeunes patientes, l'annexeomie prophylactique doit parfois être différée. Il faut faire la part des choses entre la morbidité liée à la castration précoce et le risque de rechute du cancer mammaire (Chai et al. 2014).

La réalisation d'une mastectomie controlatérale prophylactique doit être discutée au cas par cas, dans la mesure où elle permet d'éviter aux patientes de vivre à nouveau le diagnostic puis la prise en charge d'un second cancer mammaire, cependant l'impact sur la survie de ce traitement lourd doit encore être clairement démontré.

BIBLIOGRAPHIE

- Adem, Camilo, Cheryl L. Soderberg, Kari Hafner, Carol Reynolds, Jeffrey M. Slezak, Colleen S. Sinclair, Thomas A. Sellers, et al. 2004. « ERBB2, TBX2, RPS6KB1, and MYC Alterations in Breast Tissues of BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *Genes, Chromosomes & Cancer* 41 (1): 1-11. doi:10.1002/gcc.20057.
- Agnarsson, B. A., J. G. Jonasson, I. B. Björnsdottir, R. B. Barkardottir, V. Egilsson, et H. Sigurdsson. 1998. « Inherited BRCA2 Mutation Associated with High Grade Breast Cancer ». *Breast Cancer Research and Treatment* 47 (2): 121-27.
- Alpert, Tracy E, et Bruce G Haffty. 2004. « Conservative Management of Breast Cancer in BRCA1/2 Mutation Carriers ». *Clinical Breast Cancer* 5 (1): 37-42.
- Antoniou, A. C., P. P. D. Pharoah, P. Smith, et D. F. Easton. 2004. « The BOADICEA Model of Genetic Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer ». *British Journal of Cancer* 91 (8): 1580-90. doi:10.1038/sj.bjc.6602175.
- Antoniou, Antonis C., Francine Durocher, Paula Smith, Jacques Simard, Douglas F. Easton, et INHERIT BRCAs program members. 2006. « BRCA1 and BRCA2 Mutation Predictions Using the BOADICEA and BRCAPRO Models and Penetrance Estimation in High-Risk French-Canadian Families ». *Breast Cancer Research: BCR* 8 (1): R3. doi:10.1186/bcr1365.
- Antoniou, A., P. D. P. Pharoah, S. Narod, H. A. Risch, J. E. Eyfjord, J. L. Hopper, N. Loman, et al. 2003. « Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies ». *The American Journal of Human Genetics* 72 (5): 1117-30. doi:10.1086/375033.
- Ardern-Jones, A., R. Kenen, et R. Eeles. 2005. « Too Much, Too Soon? Patients and Health Professionals' Views Concerning the Impact of Genetic Testing at the Time of Breast Cancer Diagnosis in Women under the Age of 40 ». *European Journal of Cancer Care* 14 (3): 272-81. doi:10.1111/j.1365-2354.2005.00574.x.
- Armes, Jane E., A. J. Matthew Egan, Melissa C. Southey, Gillian S. Dite, Margaret R. E. McCredie, Graham G. Giles, John L. Hopper, et Deon J. Venter. 1998. « The Histologic Phenotypes of Breast Carcinoma Occurring before Age 40 Years in Women with and without BRCA1 or BRCA2 Germline Mutations ». *Cancer* 83 (11): 2335-45. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19981201)83:11<2335::AID-CNCR13>3.0.CO;2-N.
- Bane, Anita L., Jeanne C. Beck, Ira Bleiweiss, Sandra S. Buys, Edison Catalano, Mary B. Daly, Graham Giles, et al. 2007. « BRCA2 Mutation-Associated Breast Cancers Exhibit a Distinguishing Phenotype Based on Morphology and Molecular Profiles from Tissue Microarrays ». *The American Journal of Surgical Pathology* 31 (1): 121-28. doi:10.1097/01.pas.0000213351.49767.0f.
- Basu, N. N., S. Ingham, J. Hodson, F. Laloo, M. Bulman, A. Howell, et D. G. Evans. 2015. « Risk of Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A 30-Year Semi-Prospective Analysis ». *Familial Cancer*, août. doi:10.1007/s10689-015-9825-9.
- Bernier, Jacques, et Philip Poortmans. 2015. « Clinical Relevance of Normal and Tumour Cell Radiosensitivity in BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers: A Review ». *Breast (Edinburgh, Scotland)* 24 (2): 100-106. doi:10.1016/j.breast.2014.12.003.
- Bernstein, Jonine L., Duncan C. Thomas, Roy E. Shore, Mark Robson, John D. Boice, Marilyn Stovall, Michael Andersson, et al. 2013. « Contralateral Breast Cancer after

- Radiotherapy among BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A WECARE Study Report ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 49 (14): 2979-85. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.028.
- Berry, Donald A., Kathleen A. Cronin, Sylvia K. Plevritis, Dennis G. Fryback, Lauren Clarke, Marvin Zelen, Jeanne S. Mandelblatt, et al. 2005. « Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 353 (17): 1784-92. doi:10.1056/NEJMoa050518.
- Berry, Donald A., Edwin S. Iversen, Daniel F. Gudbjartsson, Elaine H. Hiller, Judy E. Garber, Beth N. Peshkin, Caryn Lerman, et al. 2002. « BRCAPRO Validation, Sensitivity of Genetic Testing of BRCA1/BRCA2, and Prevalence of Other Breast Cancer Susceptibility Genes ». *Journal of Clinical Oncology* 20 (11): 2701-12. doi:10.1200/JCO.2002.05.121.
- Bonadona, Valérie, Sophie Dussart-Moser, Nicolas Voirin, Olga M. Sinilnikova, Hervé Mignotte, Patrice Mathevet, Alain Brémond, et al. 2006. « Prognosis of Early-Onset Breast Cancer Based on BRCA1/2 Mutation Status in a French Population-Based Cohort and Review ». *Breast Cancer Research and Treatment* 101 (2): 233-45. doi:10.1007/s10549-006-9288-7.
- Bonaïti, Bernard, Flora Alarcon, Valérie Bonadona, Sophie Pennec, Nadine Andrieu, Dominique Stoppa-Lyonnet, Hervé Perdry, Catherine Bonaïti-Pellié, et Groupe Génétique et Cancer. 2011. « [A new scoring system for the diagnosis of BRCA1/2 associated breast-ovarian cancer predisposition] ». *Bulletin Du Cancer* 98 (7): 779-95. doi:10.1684/bdc.2011.1397.
- Bonaiti-Pellie, C, Nadine Andrieu, et P Avreux. 2009. « Oncogénétique: estimation des besoins en France pour les 10 ans à venir. Synthèse ». *Bulletin du Cancer*. 96:875-900.
- Boughey, Judy C., Tanya L. Hoskin, Lynn C. Hartmann, Joanne L. Johnson, Steven R. Jacobson, Amy C. Degnim, et Marlene H. Frost. 2015. « Impact of Reconstruction and Reoperation on Long-Term Patient-Reported Satisfaction after Contralateral Prophylactic Mastectomy ». *Annals of Surgical Oncology* 22 (2): 401-8. doi:10.1245/s10434-014-4053-3.
- Brekelmans, C. T. M., C. Seynaeve, M. Menke-Pluymers, H. T. Brüggewirth, M. M. A. Tilanus-Linthorst, C. C. M. Bartels, M. Kriege, et al. 2006. « Survival and Prognostic Factors in BRCA1-Associated Breast Cancer ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 17 (3): 391-400. doi:10.1093/annonc/mdj095.
- Brekelmans, C. T. M., M. M. A. Tilanus-Linthorst, C. Seynaeve, A. vd Ouweland, M. B. E. Menke-Pluymers, C. C. M. Bartels, M. Kriege, et al. 2007. « Tumour Characteristics, Survival and Prognostic Factors of Hereditary Breast Cancer from BRCA2-, BRCA1- and Non-BRCA1/2 Families as Compared to Sporadic Breast Cancer Cases ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 43 (5): 867-76. doi:10.1016/j.ejca.2006.12.009.
- Bresser, Paula J. C., Caroline Seynaeve, Arthur R. Van Gool, Cecile T. Brekelmans, Hanne Meijers-Heijboer, Albert N. van Geel, Marian B. Menke-Pluymers, Hugo J. Duivenvoorden, Jan G. M. Klijn, et Aad Tibben. 2006. « Satisfaction with Prophylactic Mastectomy and Breast Reconstruction in Genetically Predisposed Women ». *Plastic and Reconstructive Surgery* 117 (6): 1675-82; discussion 1683-84. doi:10.1097/01.prs.0000217383.99038.f5.
- Bryant, Helen E., Niklas Schultz, Huw D. Thomas, Kayan M. Parker, Dan Flower, Elena Lopez, Suzanne Kyle, Mark Meuth, Nicola J. Curtin, et Thomas Helleday. 2005.

- « Specific Killing of BRCA2-Deficient Tumours with Inhibitors of poly(ADP-Ribose) Polymerase ». *Nature* 434 (7035): 913-17. doi:10.1038/nature03443.
- Chacón, Reinaldo D., et María V. Costanzo. 2010. « Triple-Negative Breast Cancer ». *Breast Cancer Research: BCR* 12 Suppl 2: S3. doi:10.1186/bcr2574.
- Chai, Xinglei, Tara M. Friebel, Christian F. Singer, D. Gareth Evans, Henry T. Lynch, Claudine Isaacs, Judy E. Garber, et al. 2014. « Use of Risk-Reducing Surgeries in a Prospective Cohort of 1,499 BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *Breast Cancer Research and Treatment* 148 (2): 397-406. doi:10.1007/s10549-014-3134-0.
- Chung, Alice, Kelly Huynh, Camelia Lawrence, Myung-Shin Sim, et Armando Giuliano. 2012. « Comparison of Patient Characteristics and Outcomes of Contralateral Prophylactic Mastectomy and Unilateral Total Mastectomy in Breast Cancer Patients ». *Annals of Surgical Oncology* 19 (8): 2600-2606. doi:10.1245/s10434-012-2299-1.
- Consortium, The Breast Cancer Linkage. 1997. « Pathology of familial breast cancer: Differences between breast cancers in carriers of BRCA1 or BRCA ». *Lancet* 349 (9064): 1505.[no authors listed]
- . 1999. « Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers ». *Journal of the National Cancer Institute* 91 (15): 1310-16. doi:10.1093/jnci/91.15.1310. [no authors listed]
- De Pauw, A., D. Stoppa-Lyonnet, N. Andrieu, et B. Asselain. 2009. « [Estimation of individual breast cancer risk: relevance and limits of risk estimation models] ». *Bulletin Du Cancer* 96 (10): 979-88. doi:10.1684/bdc.2009.0928.
- Domchek, Susan M., Tara M. Friebel, Susan L. Neuhausen, Theresa Wagner, Gareth Evans, Claudine Isaacs, Judy E. Garber, et al. 2006. « Mortality after Bilateral Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study ». *The Lancet. Oncology* 7 (3): 223-29. doi:10.1016/S1470-2045(06)70585-X.
- Dongen, Joop A. van, Adri C. Voogd, Ian S. Fentiman, Catherine Legrand, Richard J. Sylvester, David Tong, Emmanuel van der Schueren, Peter A. Helle, Kobus van Zijl, et Harry Bartelink. 2000. « Long-Term Results of a Randomized Trial Comparing Breast-Conserving Therapy With Mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 Trial ». *Journal of the National Cancer Institute* 92 (14): 1143-50. doi:10.1093/jnci/92.14.1143.
- Drooger, Jan C., Maartje J. Hooning, Caroline M. Seynaeve, Margreet H. A. Baaijens, Inge Marie Obdeijn, Stefan Sleijfer, et Agnes Jager. 2015. « Diagnostic and Therapeutic Ionizing Radiation and the Risk of a First and Second Primary Breast Cancer, with Special Attention for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Critical Review of the Literature ». *Cancer Treatment Reviews* 41 (2): 187-96. doi:10.1016/j.ctrv.2014.12.002.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. 1998. « Polychemotherapy for Early Breast Cancer: An Overview of the Randomised Trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group ». *Lancet (London, England)* 352 (9132): 930-42.
- Easton, D. F., D. T. Bishop, D. Ford, et G. P. Crockford. 1993. « Genetic Linkage Analysis in Familial Breast and Ovarian Cancer: Results from 214 Families. The Breast Cancer Linkage Consortium ». *American Journal of Human Genetics* 52 (4): 678-701.
- Eerola, Hannaleena, Päivi Heikkilä, Anitta Tamminen, Kristiina Aittomäki, Carl Blomqvist, et Heli Nevanlinna. 2005a. « Histopathological Features of Breast Tumours in BRCA1, BRCA2 and Mutation-Negative Breast Cancer Families ». *Breast Cancer Research: BCR* 7 (1): R93-100. doi:10.1186/bcr953.

- . 2005b. « Relationship of Patients' Age to Histopathological Features of Breast Tumours in BRCA1 and BRCA2 and Mutation-Negative Breast Cancer Families ». *Breast Cancer Research: BCR* 7 (4): R465-69. doi:10.1186/bcr1025.
- Eisen, A., G.G. Fletcher, S. Gandhi, M. Mates, O.C. Freedman, S.F. Dent, et M.E. Trudeau. 2015. « Optimal systemic therapy for early breast cancer in women: a clinical practice guideline ». *Current Oncology* 22 (Suppl 1): S67-81. doi:10.3747/co.22.2320.
- Eisen, Andrea, Jan Lubinski, Jan Klijn, Pal Moller, Henry T. Lynch, Kenneth Offit, Barbara Weber, et al. 2005. « Breast Cancer Risk Following Bilateral Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Case-Control Study ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (30): 7491-96. doi:10.1200/JCO.2004.00.7138.
- Eisinger, F., N. Alby, A. Bremond, J. Dauplat, M. Espié, P. Janiaud, F. Kuttenn, et al. 1998. « Recommendations for Medical Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer: The French National Ad Hoc Committee ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 9 (9): 939-50.
- Eisinger, F., B. Bressac, D. Castaigne, P.-H. Cottu, J. Lansac, J.-P. Lefranc, A. Lesur, et al. 2006. « [Identification and management of hereditary breast-ovarian cancers (2004 update)] ». *Pathologie-Biologie* 54 (4): 230-50. doi:10.1016/j.patbio.2006.02.002.
- Elston, C.w., et I.o. Ellis. 1991. « Pathological Prognostic Factors in Breast Cancer. I. The Value of Histological Grade in Breast Cancer: Experience from a Large Study with Long-Term Follow-Up ». *Histopathology* 19 (5): 403-10. doi:10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x.
- El-Tamer, Mahmoud, Donna Russo, Andrea Troxel, Lourdes P. Bernardino, Robert Mazziotta, Alison Estabrook, Beth-Ann Ditkoff, Freya Schnabel, et Mahesh Mansukhani. 2004. « Survival and Recurrence after Breast Cancer in BRCA1/2 Mutation Carriers ». *Annals of Surgical Oncology* 11 (2): 157-64.
- Evans, D Gareth R, Sarah L Ingham, Andrew Baildam, Gary L Ross, Fiona Lalloo, Iain Buchan, et Anthony Howell. 2013. « Contralateral Mastectomy Improves Survival in Women with BRCA1/2-Associated Breast Cancer ». *Breast Cancer Research and Treatment* 140 (1): 135-42. doi:10.1007/s10549-013-2583-1.
- Evans, D. G. R., F. Lalloo, A. Cramer, E. A. Jones, F. Knox, E. Amir, et A. Howell. 2009. « Addition of Pathology and Biomarker Information Significantly Improves the Performance of the Manchester Scoring System for BRCA1 and BRCA2 Testing ». *Journal of Medical Genetics* 46 (12): 811-17. doi:10.1136/jmg.2009.067850.
- Farmer, Hannah, Nuala McCabe, Christopher J. Lord, Andrew N. J. Tutt, Damian A. Johnson, Tobias B. Richardson, Manuela Santarosa, et al. 2005. « Targeting the DNA Repair Defect in BRCA Mutant Cells as a Therapeutic Strategy ». *Nature* 434 (7035): 917-21. doi:10.1038/nature03445.
- Finch, Amy, Mario Beiner, Jan Lubinski, Henry T. Lynch, Pal Moller, Barry Rosen, Joan Murphy, et al. 2006. « Salpingo-Oophorectomy and the Risk of Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Cancers in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation ». *JAMA* 296 (2): 185-92. doi:10.1001/jama.296.2.185.
- Fischer, Christine, Karoline Kuchenbäcker, Christoph Engel, Silke Zachariae, Kerstin Rhiem, Alfons Meindl, Nils Rahner, et al. 2013. « Evaluating the Performance of the Breast Cancer Genetic Risk Models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for Predicting BRCA1/2 Mutation Carrier Probabilities: A Study Based on 7352 Families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium ». *Journal of Medical Genetics* 50 (6): 360-67. doi:10.1136/jmedgenet-2012-101415.

- Fodor, F. H., A. Weston, I. J. Bleiweiss, L. D. McCurdy, M. M. Walsh, P. I. Tartter, S. T. Brower, et C. M. Eng. 1998. « Frequency and Carrier Risk Associated with Common BRCA1 and BRCA2 Mutations in Ashkenazi Jewish Breast Cancer Patients ». *American Journal of Human Genetics* 63 (1): 45-51. doi:10.1086/301903.
- Foulkes, William D., Kelly Metcalfe, Ping Sun, Wedad M. Hanna, Henry T. Lynch, Parviz Ghadirian, Nadine Tung, et al. 2004. « Estrogen Receptor Status in BRCA1- and BRCA2-Related Breast Cancer: The Influence of Age, Grade, and Histological Type ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 10 (6): 2029-34.
- Frost, Marlene H., Tanya L. Hoskin, Lynn C. Hartmann, Amy C. Degnim, Joanne L. Johnson, et Judy C. Boughey. 2011. « Contralateral Prophylactic Mastectomy: Long-Term Consistency of Satisfaction and Adverse Effects and the Significance of Informed Decision-Making, Quality of Life, and Personality Traits ». *Annals of Surgical Oncology* 18 (11): 3110-16. doi:10.1245/s10434-011-1917-7.
- Golshan, Mehra, Alex Miron, Asa J. Nixon, Judy E. Garber, Ethan P. Cash, James Dirk Iglehart, Jay R. Harris, et Julia S. Wong. 2006. « The Prevalence of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in Young Women with Breast Cancer Undergoing Breast-Conservation Therapy ». *American Journal of Surgery* 192 (1): 58-62. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.12.005.
- Goodwin, Pamela J., Kelly-Anne Phillips, Dee W. West, Marguerite Ennis, John L. Hopper, Esther M. John, Frances P. O'Malley, et al. 2012. « Breast Cancer Prognosis in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: An International Prospective Breast Cancer Family Registry Population-Based Cohort Study ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (1): 19-26. doi:10.1200/JCO.2010.33.0068.
- Gourgou-Bourgade, S., D. Cameron, P. Poortmans, B. Asselain, D. Azria, F. Cardoso, R. A'Hern, et al. 2015. « Guidelines for Time-to-Event End Point Definitions in Breast Cancer Trials: Results of the DATECAN Initiative (Definition for the Assessment of Time-to-Event Endpoints in CANcer Trials) ». *Annals of Oncology* 26 (5): 873-79. doi:10.1093/annonc/mdv106.
- Graeser, Monika K, Christoph Engel, Kerstin Rhiem, Dorothea Gadzicki, Ulrich Bick, Karin Kast, Ursula G Froster, et al. 2009. « Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (35): 5887-92. doi:10.1200/JCO.2008.19.9430.
- Gronwald, Jacek, Andre Robidoux, Charmaine Kim-Sing, Nadine Tung, Henry T. Lynch, William D. Foulkes, Siranoush Manoukian, et al. 2014. « Duration of Tamoxifen Use and the Risk of Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *Breast Cancer Research and Treatment* 146 (2): 421-27. doi:10.1007/s10549-014-3026-3.
- Grushko, Tatyana A., M. Anne Blackwood, Phil L. Schumm, Fitsum G. Hagos, Moses O. Adeyanju, Michael D. Feldman, Melinda O. Sanders, Barbara L. Weber, et Olufunmilayo I. Olopade. 2002. « Molecular-Cytogenetic Analysis of HER-2/neu Gene in BRCA1-Associated Breast Cancers ». *Cancer Research* 62 (5): 1481-88.
- Haffty, Bruce G, Elizabeth Harrold, Atif J Khan, Pradip Pathare, Tanya E Smith, Bruce C Turner, Peter M Glazer, et al. 2002a. « Outcome of Conservatively Managed Early-Onset Breast Cancer by BRCA1/2 Status ». *Lancet* 359 (9316): 1471-77. doi:10.1016/S0140-6736(02)08434-9.

- . 2002b. « Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status ». *The Lancet* 359 (9316): 1471-77. doi:10.1016/S0140-6736(02)08434-9.
- Haffty, Bruce G., Qifeng Yang, Michael Reiss, Thomas Kearney, Susan A. Higgins, Joanne Weidhaas, Lyndsay Harris, William Hait, et Deborah Toppmeyer. 2006. « Locoregional Relapse and Distant Metastasis in Conservatively Managed Triple Negative Early-Stage Breast Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (36): 5652-57. doi:10.1200/JCO.2006.06.5664.
- Hall, J. M., M. K. Lee, B. Newman, J. E. Morrow, L. A. Anderson, B. Huey, et M. C. King. 1990. « Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21 ». *Science (New York, N.Y.)* 250 (4988): 1684-89.
- Hartmann, L. C., D. J. Schaid, J. E. Woods, T. P. Crotty, J. L. Myers, P. G. Arnold, P. M. Petty, et al. 1999. « Efficacy of Bilateral Prophylactic Mastectomy in Women with a Family History of Breast Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 340 (2): 77-84. doi:10.1056/NEJM199901143400201.
- HAS, G. Jeanblanc, O. Scemama, et R. Vaissière. 2014. « Dépistage du cancer du sein en France: identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage-Synthèse [Internet]. » Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-enfrance-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage.
- Heemskerk-Gerritsen, Bernadette A. M., Cecile T. M. Brekelmans, Marian B. E. Menke-Pluymers, Albert N. van Geel, Madeleine M. A. Tilanus-Linthorst, Carina C. M. Bartels, Murly Tan, Hanne E. J. Meijers-Heijboer, Jan G. M. Klijn, et Caroline Seynaeve. 2007. « Prophylactic Mastectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers and Women at Risk of Hereditary Breast Cancer: Long-Term Experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic ». *Annals of Surgical Oncology* 14 (12): 3335-44. doi:10.1245/s10434-007-9449-x.
- Ho, Alice Y., Gaorav Gupta, Tari A. King, Carmen A. Perez, Sujata M. Patil, Katherine H. Rogers, Yong Hannah Wen, et al. 2012. « Favorable Prognosis in Patients with T1a/T1bN0 Triple-Negative Breast Cancers Treated with Multimodality Therapy ». *Cancer* 118 (20): 4944-52. doi:10.1002/cncr.27480.
- Honrado, Emiliano, Javier Benítez, et José Palacios. 2006. « Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 59 (1): 27-39. doi:10.1016/j.critrevonc.2006.01.006.
- Hooning, Maartje J., Berthe M. P. Aleman, Michael Hauptmann, Margreet H. A. Baaijens, Jan G. M. Klijn, Ruth Noyon, Marilyn Stovall, et Flora E. van Leeuwen. 2008. « Roles of Radiotherapy and Chemotherapy in the Development of Contralateral Breast Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (34): 5561-68. doi:10.1200/JCO.2007.16.0192.
- Hudis, Clifford A., William E. Barlow, Joseph P. Costantino, Robert J. Gray, Kathleen I. Pritchard, Judith-Anne W. Chapman, Joseph A. Sparano, et al. 2007. « Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25 (15): 2127-32. doi:10.1200/JCO.2006.10.3523.
- Huzarski, Tomasz, Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Bohdan Górski, Pawel Domagala, Cezary Cybulski, Oleg Oszurek, et al. 2013. « Ten-Year Survival in Patients with BRCA1-Negative and BRCA1-Positive Breast Cancer ». *Journal of Clinical Oncology*:

- Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (26): 3191-96. doi:10.1200/JCO.2012.45.3571.
- Inca, J Blin, et F Nowak. 2014. « Synthèse d'activité d'oncogénétique 2013, collection Appui à la décision ».
- Jobsen, Jan, Job van der Palen, Sietske Riemersma, Harald Heijmans, Francisca Ong, et Henk Struikmans. 2014. « Pattern of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Breast-Conserving Therapy ». *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 89 (5): 1006-14. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.039.
- Jobsen, J. J., J. van der Palen, et J. H. Meerwaldt. 2001. « The Impact of Age on Local Control in Women with pT1 Breast Cancer Treated with Conservative Surgery and Radiation Therapy ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 37 (15): 1820-27.
- Jóhannsson, O. T., I. Idvall, C. Anderson, A. Borg, R. B. Barkardóttir, V. Egilsson, et H. Olsson. 1997. « Tumour Biological Features of BRCA1-Induced Breast and Ovarian Cancer ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 33 (3): 362-71.
- Kaas, Reinoutje, Senno Verhoef, Jelle Wesseling, Matti A. Rookus, Hester S. A. Oldenburg, Marie-Jeanne Vrancken Peeters, et Emiel J. T. Rutgers. 2010. « Prophylactic Mastectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Very Low Risk for Subsequent Breast Cancer ». *Annals of Surgery* 251 (3): 488-92. doi:10.1097/SLA.0b013e3181c3c36d.
- Karp, S. E., P. N. Tonin, L. R. Bégin, J. J. Martinez, J. C. Zhang, M. N. Pollak, et W. D. Foulkes. 1997. « Influence of BRCA1 Mutations on Nuclear Grade and Estrogen Receptor Status of Breast Carcinoma in Ashkenazi Jewish Women ». *Cancer* 80 (3): 435-41.
- Kauff, Noah D., Susan M. Domchek, Tara M. Friebel, Mark E. Robson, Johanna Lee, Judy E. Garber, Claudine Isaacs, et al. 2008. « Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy for the Prevention of BRCA1- and BRCA2-Associated Breast and Gynecologic Cancer: A Multicenter, Prospective Study ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (8): 1331-37. doi:10.1200/JCO.2007.13.9626.
- King, Mary-Claire, Joan H. Marks, Jessica B. Mandell, et New York Breast Cancer Study Group. 2003. « Breast and Ovarian Cancer Risks due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2 ». *Science (New York, N.Y.)* 302 (5645): 643-46. doi:10.1126/science.1088759.
- Kirova, Youlia M, Alexia Savignoni, Brigitte Sigal-Zafrani, Anne de La Rochefordiere, Rémy J Salmon, Pascale This, Bernard Asselain, Dominique Stoppa-Lyonnet, et Alain Fourquet. 2010. « Is the Breast-Conserving Treatment with Radiotherapy Appropriate in BRCA1/2 Mutation Carriers? Long-Term Results and Review of the Literature ». *Breast Cancer Research and Treatment* 120 (1): 119-26. doi:10.1007/s10549-009-0685-6.
- Kirova, Youlia M, Dominique Stoppa-Lyonnet, Alexia Savignoni, Brigitte Sigal-Zafrani, Nicolas Fabre, Alain Fourquet, et Institut Curie Breast Cancer Study Group. 2005. « Risk of Breast Cancer Recurrence and Contralateral Breast Cancer in Relation to BRCA1 and BRCA2 Mutation Status Following Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 41 (15): 2304-11. doi:10.1016/j.ejca.2005.02.037.
- Komoike, Yoshifumi, Futoshi Akiyama, Yuichi Iino, Tadashi Ikeda, Sadako Akashi-Tanaka, Shozo Ohsumi, Mikihiro Kusama, et al. 2006. « Ipsilateral Breast Tumor Recurrence

- (IBTR) after Breast-Conserving Treatment for Early Breast Cancer: Risk Factors and Impact on Distant Metastases ». *Cancer* 106 (1): 35-41. doi:10.1002/cncr.21551.
- Koslow, Starr, Lindsay A. Pharmed, Amie M. Scott, Michelle Stempel, Monica Morrow, Andrea L. Pusic, et Tari A. King. 2013. « Long-Term Patient-Reported Satisfaction after Contralateral Prophylactic Mastectomy and Implant Reconstruction ». *Annals of Surgical Oncology* 20 (11): 3422-29. doi:10.1245/s10434-013-3026-2.
- Lakhani, S. R., J. Jacquemier, J. P. Sloane, B. A. Gusterson, T. J. Anderson, M. J. van de Vijver, L. M. Farid, et al. 1998. « Multifactorial Analysis of Differences between Sporadic Breast Cancers and Cancers Involving BRCA1 and BRCA2 Mutations ». *Journal of the National Cancer Institute* 90 (15): 1138-45.
- Lakhani, Sunil R., Marc J. van de Vijver, Jocelyne Jacquemier, Thomas J. Anderson, Peter P. Osin, Lesley McGuffog, Douglas F. Easton, et for the Breast Cancer Linkage Consortium. 2002. « The Pathology of Familial Breast Cancer: Predictive Value of Immunohistochemical Markers Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, HER-2, and p53 in Patients With Mutations in BRCA1 and BRCA2 ». *Journal of Clinical Oncology* 20 (9): 2310-18. doi:10.1200/JCO.2002.09.023.
- Lee, Han-Byoel, et Wonshik Han. 2014. « Unique Features of Young Age Breast Cancer and Its Management ». *Journal of Breast Cancer* 17 (4): 301-7. doi:10.4048/jbc.2014.17.4.301.
- Lee, Larissa J., Brian Alexander, Stuart J. Schnitt, Amy Comander, Bridget Gallagher, Judy E. Garber, et Nadine Tung. 2011. « Clinical Outcome of Triple Negative Breast Cancer in BRCA1 Mutation Carriers and Noncarriers ». *Cancer* 117 (14): 3093-3100. doi:10.1002/cncr.25911.
- Lidereau, Rosette, François Eisinger, Marie-Hélène Champème, Catherine Noguès, Ivan Bièche, Daniel Birnbaum, Claude Pallud, Jocelyne Jacquemier, et Hagay Sobol. 2000. « Major Improvement in the Efficacy of BRCA1 Mutation Screening Using Morphoclinical Features of Breast Cancer ». *Cancer Research* 60 (5): 1206-10.
- Liebens, Fabienne Patricia, Birgit Carly, Ann Pastijn, et Serge Rozenberg. 2007. « Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006 ». *European Journal of Cancer* 43 (2): 238-57. doi:10.1016/j.ejca.2006.07.019.
- Lostumbo, Liz, Nora E. Carbine, et Judi Wallace. 2010. « Prophylactic Mastectomy for the Prevention of Breast Cancer ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 11: CD002748. doi:10.1002/14651858.CD002748.pub3.
- Lynch, Beverly J., Joseph A. Holden, Sandra S. Buys, Susan L. Neuhausen, et David K. Gaffney. 1998. « Pathobiologic Characteristics of Hereditary Breast Cancer ». *Human Pathology* 29 (10): 1140-44. doi:10.1016/S0046-8177(98)90427-0.
- Malone, Kathleen E, Colin B Begg, Robert W Haile, Ake Borg, Patrick Concannon, Lina Tellhed, Shanyan Xue, et al. 2010. « Population-Based Study of the Risk of Second Primary Contralateral Breast Cancer Associated with Carrying a Mutation in BRCA1 or BRCA2 ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (14): 2404-10. doi:10.1200/JCO.2009.24.2495.
- Malone KE, Daling JR, Thompson JD, O'Brien CA, Francisco LV, et Ostrander EA. 1998. « Brca1 mutations and breast cancer in the general population: Analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history ». *JAMA* 279 (12): 922-29. doi:10.1001/jama.279.12.922.
- Mauriac, L., M. Durand, A. Avril, et J. M. Dilhuydy. 1991. « Effects of Primary Chemotherapy in Conservative Treatment of Breast Cancer Patients with Operable Tumors Larger

- than 3 Cm. Results of a Randomized Trial in a Single Centre ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2 (5): 347-54.
- Mavaddat, Nasim, Susan Peock, Debra Frost, Steve Ellis, Radka Platte, Elena Fineberg, D. Gareth Evans, et al. 2013. « Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE ». *Journal of the National Cancer Institute* 105 (11): 812-22. doi:10.1093/jnci/djt095.
- Mazzola, Emanuele, Amanda Blackford, Giovanni Parmigiani, et Swati Biswas. 2015. « Recent Enhancements to the Genetic Risk Prediction Model BRCAPRO ». *Cancer Informatics* 14 (Suppl 2): 147-57. doi:10.4137/CIN.S17292.
- Meijers-Heijboer, H., B. van Geel, W. L. van Putten, S. C. Henzen-Logmans, C. Seynaeve, M. B. Menke-Pluymers, C. C. Bartels, et al. 2001. « Breast Cancer after Prophylactic Bilateral Mastectomy in Women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation ». *The New England Journal of Medicine* 345 (3): 159-64. doi:10.1056/NEJM200107193450301.
- Menes, Tehillah S., Mary Beth Terry, David Goldgar, Irene L. Andrulis, Julia A. Knight, Esther M. John, Yuyan Liao, et al. 2015. « Second Primary Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: 10-Year Cumulative Incidence in the Breast Cancer Family Registry ». *Breast Cancer Research and Treatment*, mai. doi:10.1007/s10549-015-3419-y.
- Metcalfe, Kelly A., Daphna Birenbaum-Carmeli, Jan Lubinski, Jacek Gronwald, Henry Lynch, Pal Moller, Parviz Ghadirian, et al. 2008. « International Variation in Rates of Uptake of Preventive Options in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 122 (9): 2017-22. doi:10.1002/ijc.23340.
- Metcalfe, Kelly A., Jan Lubinski, Parviz Ghadirian, Henry Lynch, Charmaine Kim-Sing, Eitan Friedman, William D. Foulkes, et al. 2008. « Predictors of Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation: The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group ». *Journal of Clinical Oncology* 26 (7): 1093-97. doi:10.1200/JCO.2007.12.6078.
- Metcalfe, Kelly, Jan Lubinski, Henry T. Lynch, Parviz Ghadirian, William D. Foulkes, Charmaine Kim-Sing, Susan Neuhausen, et al. 2010. « Family History of Cancer and Cancer Risks in Women with BRCA1 or BRCA2 Mutations ». *Journal of the National Cancer Institute* 102 (24): 1874-78. doi:10.1093/jnci/djq443.
- Metcalfe, Kelly, Henry T. Lynch, Parviz Ghadirian, Nadine Tung, Charmaine Kim-Sing, Olufunmilayo I. Olopade, Susan Domchek, et al. 2011. « Risk of Ipsilateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *Breast Cancer Research and Treatment* 127 (1): 287-96. doi:10.1007/s10549-010-1336-7.
- Metcalfe, Kelly, Henry T. Lynch, Parviz Ghadirian, Nadine Tung, Ivo Olivotto, Ellen Warner, Olufunmilayo I. Olopade, et al. 2004. « Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22 (12): 2328-35. doi:10.1200/JCO.2004.04.033.
- Metcalfe, K., S. Gershman, H. T. Lynch, P. Ghadirian, N. Tung, C. Kim-Sing, O. I. Olopade, et al. 2011a. « Predictors of Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *British Journal of Cancer* 104 (9): 1384-92. doi:10.1038/bjc.2011.120.
- . 2011b. « Predictors of Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *British Journal of Cancer* 104 (9): 1384-92. doi:10.1038/bjc.2011.120.

- Miki, Y., J. Swensen, D. Shattuck-Eidens, P. A. Futreal, K. Harshman, S. Tavtigian, Q. Liu, C. Cochran, L. M. Bennett, et W. Ding. 1994. « A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1 ». *Science (New York, N.Y.)* 266 (5182): 66-71.
- Moran, A., C. O'Hara, S. Khan, L. Shack, E. Woodward, E. R. Maher, F. Laloo, et D. G. R. Evans. 2012. « Risk of Cancer Other than Breast or Ovarian in Individuals with BRCA1 and BRCA2 Mutations ». *Familial Cancer* 11 (2): 235-42. doi:10.1007/s10689-011-9506-2.
- Muendlein, Axel, Bettina H. Rohde, Klaus Gasser, Anton Haid, Stephanie Rauch, Elena Kinz, Heinz Drexel, et al. 2015. « Evaluation of BRCA1/2 Mutational Status among German and Austrian Women with Triple-Negative Breast Cancer ». *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, mai. doi:10.1007/s00432-015-1986-2.
- Narod, S A, J S Brunet, P Ghadirian, M Robson, K Heimdal, S L Neuhausen, D Stoppa-Lyonnet, et al. 2000. « Tamoxifen and Risk of Contralateral Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Case-Control Study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group ». *Lancet* 356 (9245): 1876-81.
- Narod, S. A., J. Feunteun, H. T. Lynch, P. Watson, T. Conway, J. Lynch, et G. M. Lenoir. 1991. « Familial Breast-Ovarian Cancer Locus on Chromosome 17q12-q23 ». *Lancet* 338 (8759): 82-83.
- Narod, S. A., N. Tung, J. Lubinski, T. Huzarski, M. Robson, H. T. Lynch, S. L. Neuhausen, et al. 2014. « A Prior Diagnosis of Breast Cancer Is a Risk Factor for Breast Cancer in BRCA1 and BRCA2 Carriers ». *Current Oncology (Toronto, Ont.)* 21 (2): 64-68. doi:10.3747/co.21.1656.
- Narod, Steven A., Kelly Metcalfe, Henry T. Lynch, Parviz Ghadirian, Andre Robidoux, Nadine Tung, Elizabeth Gaughan, et al. 2013. « Should All BRCA1 Mutation Carriers with Stage I Breast Cancer Receive Chemotherapy? ». *Breast Cancer Research and Treatment* 138 (1): 273-79. doi:10.1007/s10549-013-2429-x.
- Nilsson, Martin P., Linda Hartman, Ingrid Idvall, Ulf Kristoffersson, Oskar T. Johannsson, et Niklas Loman. 2014. « Long-Term Prognosis of Early-Onset Breast Cancer in a Population-Based Cohort with a Known BRCA1/2 Mutation Status ». *Breast Cancer Research and Treatment* 144 (1): 133-42. doi:10.1007/s10549-014-2842-9.
- Noguchi, S., T. Kasugai, Y. Miki, T. Fukutomi, M. Emi, et T. Nomizu. 1999. « Clinicopathologic Analysis of BRCA1- or BRCA2-Associated Hereditary Breast Carcinoma in Japanese Women ». *Cancer* 85 (10): 2200-2205.
- Palacios, José, Emiliano Honrado, Ana Osorio, Alicia Cazorla, David Sarrió, Alicia Barroso, Sandra Rodríguez, et al. 2003. « Immunohistochemical Characteristics Defined by Tissue Microarray of Hereditary Breast Cancer Not Attributable to BRCA1 or BRCA2 Mutations Differences from Breast Carcinomas Arising in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *Clinical Cancer Research* 9 (10): 3606-14.
- . 2005. « Phenotypic Characterization of BRCA1 and BRCA2 Tumors Based in a Tissue Microarray Study with 37 Immunohistochemical Markers ». *Breast Cancer Research and Treatment* 90 (1): 5-14. doi:10.1007/s10549-004-1536-0.
- Parmigiani, G., D. Berry, et O. Aguilar. 1998. « Determining Carrier Probabilities for Breast Cancer-Susceptibility Genes BRCA1 and BRCA2 ». *American Journal of Human Genetics* 62 (1): 145-58.
- Partridge, Ann H., Olivia Pagani, Omalkhair Abulkhair, Stefan Aebi, Frédéric Amant, Hatem A. Azim, Alberto Costa, et al. 2014. « First International Consensus Guidelines for

- Breast Cancer in Young Women (BCY1) ». *Breast (Edinburgh, Scotland)* 23 (3): 209-20. doi:10.1016/j.breast.2014.03.011.
- Phillips, Kelly-Anne, Roger L. Milne, Matti A. Rookus, Mary B. Daly, Antonis C. Antoniou, Susan Peock, Debra Frost, et al. 2013. « Tamoxifen and Risk of Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (25): 3091-99. doi:10.1200/JCO.2012.47.8313.
- Pierce, L. J., M. Strawderman, S. A. Narod, I. Oliviotto, A. Eisen, L. Dawson, D. Gaffney, et al. 2000. « Effect of Radiotherapy after Breast-Conserving Treatment in Women with Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (19): 3360-69.
- Pierce, Lori J., Kelly-Anne Phillips, Kent A. Griffith, Sandra Buys, David K. Gaffney, Meena S. Moran, Bruce G. Haffty, et al. 2010. « Local Therapy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers with Operable Breast Cancer: Comparison of Breast Conservation and Mastectomy ». *Breast Cancer Research and Treatment* 121 (2): 389-98. doi:10.1007/s10549-010-0894-z.
- Rebbeck, Timothy R., Tara Friebel, Henry T. Lynch, Susan L. Neuhausen, Laura van 't Veer, Judy E. Garber, Gareth R. Evans, et al. 2004. « Bilateral Prophylactic Mastectomy Reduces Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22 (6): 1055-62. doi:10.1200/JCO.2004.04.188.
- Rebbeck, Timothy R., Tara Friebel, Theresa Wagner, Henry T. Lynch, Judy E. Garber, Mary B. Daly, Claudine Isaacs, et al. 2005. « Effect of Short-Term Hormone Replacement Therapy on Breast Cancer Risk Reduction after Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: The PROSE Study Group ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (31): 7804-10. doi:10.1200/JCO.2004.00.8151.
- Rebbeck, Timothy R., Henry T. Lynch, Susan L. Neuhausen, Steven A. Narod, Laura Van't Veer, Judy E. Garber, Gareth Evans, et al. 2002. « Prophylactic Oophorectomy in Carriers of BRCA1 or BRCA2 Mutations ». *The New England Journal of Medicine* 346 (21): 1616-22. doi:10.1056/NEJMoa012158.
- Rebbeck, T. R., A. M. Levin, A. Eisen, C. Snyder, P. Watson, L. Cannon-Albright, C. Isaacs, et al. 1999. « Breast Cancer Risk after Bilateral Prophylactic Oophorectomy in BRCA1 Mutation Carriers ». *Journal of the National Cancer Institute* 91 (17): 1475-79.
- Rennert, Gad, Shantih Bisland-Naggan, Ofra Barnett-Griness, Naomi Bar-Joseph, Shiyu Zhang, Hedy S. Rennert, et Steven A. Narod. 2007. « Clinical Outcomes of Breast Cancer in Carriers of BRCA1 and BRCA2 Mutations ». *The New England Journal of Medicine* 357 (2): 115-23. doi:10.1056/NEJMoa070608.
- Ribnikar, D., J. M. Ribeiro, D. Pinto, B. Sousa, A. C. Pinto, E. Gomes, E. C. Moser, M. J. Cardoso, et F. Cardoso. 2015. « Breast Cancer under Age 40: A Different Approach ». *Current Treatment Options in Oncology* 16 (4): 16. doi:10.1007/s11864-015-0334-8.
- Robertson, L., H. Hanson, S. Seal, M. Warren-Perry, D. Hughes, I. Howell, C. Turnbull, et al. 2012. « BRCA1 Testing Should Be Offered to Individuals with Triple-Negative Breast Cancer Diagnosed below 50 Years ». *British Journal of Cancer* 106 (6): 1234-38. doi:10.1038/bjc.2012.31.
- Robson, Mark E, Pierre O Chappuis, Jaya Satagopan, Nora Wong, Jeff Boyd, John R Goffin, Clifford Hudis, et al. 2004. « A Combined Analysis of Outcome Following Breast

- Cancer: Differences in Survival Based on BRCA1/BRCA2 Mutation Status and Administration of Adjuvant Treatment ». *Breast Cancer Research: BCR* 6 (1): R8-17. doi:10.1186/bcr658.
- Robson, Mark, Deborah Levin, Mark Federici, Jaya Satagopan, Faina Bogolminy, Alexandra Heerdt, Patrick Borgen, et al. 1999. « Breast Conservation Therapy for Invasive Breast Cancer in Ashkenazi Women With BRCA Gene Founder Mutations ». *Journal of the National Cancer Institute* 91 (24): 2112-17. doi:10.1093/jnci/91.24.2112.
- Schwartz, Marc D., Caryn Lerman, Barbara Brogan, Beth N. Peshkin, Chanita Hughes Halbert, Tiffani DeMarco, William Lawrence, et al. 2004. « Impact of BRCA1/BRCA2 Counseling and Testing on Newly Diagnosed Breast Cancer Patients ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22 (10): 1823-29. doi:10.1200/JCO.2004.04.086.
- Seynaeve, C., L. C. Verhoog, L. M. C. van de Bosch, A. N. van Geel, M. Menke-Pluymers, E. J. Meijers-Heijboer, A. M. W. van den Ouweland, et al. 2004. « Ipsilateral Breast Tumour Recurrence in Hereditary Breast Cancer Following Breast-Conserving Therapy ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 40 (8): 1150-58. doi:10.1016/j.ejca.2004.01.017.
- Shanley, Susan, Kate McReynolds, Audrey Arden-Jones, Roger Ahern, Indrajit Fernando, John Yarnold, Gareth Evans, et al. 2006. « Late Toxicity Is Not Increased in BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers Undergoing Breast Radiotherapy in the United Kingdom ». *Clinical Cancer Research* 12 (23): 7025-32. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1244.
- Stolier, Alan J., et Ralph L. Corsetti. 2005. « Newly Diagnosed Breast Cancer Patients Choose Bilateral Mastectomy over Breast-Conserving Surgery When Testing Positive for a BRCA1/2 Mutation ». *The American Surgeon* 71 (12): 1031-33.
- Stratton, M. R., D. Ford, S. Neuhasen, S. Seal, R. Wooster, L. S. Friedman, M. C. King, V. Eglisson, P. Devilee, et R. McManus. 1994. « Familial Male Breast Cancer Is Not Linked to the BRCA1 Locus on Chromosome 17q ». *Nature Genetics* 7 (1): 103-7. doi:10.1038/ng0594-103.
- Tung, Nadine, Yihong Wang, Laura C. Collins, Jennifer Kaplan, Hailun Li, Rebecca Gelman, Amy H. Comander, et al. 2010. « Estrogen Receptor Positive Breast Cancers in BRCA1 Mutation Carriers: Clinical Risk Factors and Pathologic Features ». *Breast Cancer Research: BCR* 12 (1): R12. doi:10.1186/bcr2478.
- Tutt, Andrew, Mark Robson, Judy E. Garber, Susan M. Domchek, M. William Audeh, Jeffrey N. Weitzel, Michael Friedlander, et al. 2010. « Oral poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor Olaparib in Patients with BRCA1 or BRCA2 Mutations and Advanced Breast Cancer: A Proof-of-Concept Trial ». *Lancet (London, England)* 376 (9737): 235-44. doi:10.1016/S0140-6736(10)60892-6.
- Valachis, Antonis, Andreas D. Nearchou, et Pehr Lind. 2014. « Surgical Management of Breast Cancer in BRCA-Mutation Carriers: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Breast Cancer Research and Treatment* 144 (3): 443-55. doi:10.1007/s10549-014-2890-1.
- Van der Groep, Petra, Elsken van der Wall, et Paul J. van Diest. 2011. « Pathology of Hereditary Breast Cancer ». *Cellular Oncology (Dordrecht)* 34 (2): 71-88. doi:10.1007/s13402-011-0010-3.
- Van der Noll, Ruud, Serena Marchetti, Neeltje Steeghs, Jos H. Beijnen, Marja W. J. Mergui-Roelvink, Emmy Harms, Harriet Rehorst, Gabe S. Sonke, et Jan H. M. Schellens. 2015. « Long-Term Safety and Anti-Tumour Activity of Olaparib Monotherapy after Combination with Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Advanced Breast,

- Ovarian or Fallopian Tube Cancer ». *British Journal of Cancer* 113 (3): 396-402. doi:10.1038/bjc.2015.256.
- Van Sprundel, T C, M K Schmidt, M A Rookus, R Brohet, C J van Asperen, E J Th Rutgers, L J Van't Veer, et R A E M Tollenaar. 2005. « Risk Reduction of Contralateral Breast Cancer and Survival after Contralateral Prophylactic Mastectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers ». *British Journal of Cancer* 93 (3): 287-92. doi:10.1038/sj.bjc.6602703.
- Verhoog, LC, CTM Brekelmans, C Seynaeve, LMC van den Bosch, G Dahmen, AN van Geel, MMA Tilanus-Linthorst, et al. 1998. « Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1 ». *The Lancet* 351 (9099): 316-21. doi:10.1016/S0140-6736(97)07065-7.
- Villarreal-Garza, C., J. N. Weitzel, M. Llacuachqui, E. Sifuentes, M. C. Magallanes-Hoyos, L. Gallardo, R. M. Alvarez-Gómez, et al. 2015. « The Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Mutations among Young Mexican Women with Triple-Negative Breast Cancer ». *Breast Cancer Research and Treatment* 150 (2): 389-94. doi:10.1007/s10549-015-3312-8.
- Warner, E., W. Foulkes, P. Goodwin, W. Meschino, J. Blondal, C. Paterson, H. Ozelik, et al. 1999. « Prevalence and Penetrance of BRCA1 and BRCA2 Gene Mutations in Unselected Ashkenazi Jewish Women with Breast Cancer ». *Journal of the National Cancer Institute* 91 (14): 1241-47.
- Wasteson, E., K. Sandelin, Y. Brandberg, M. Wickman, et B. Arver. 2011. « High Satisfaction Rate Ten Years after Bilateral Prophylactic Mastectomy - a Longitudinal Study ». *European Journal of Cancer Care* 20 (4): 508-13. doi:10.1111/j.1365-2354.2010.01204.x.
- Wooster, R., S. L. Neuhausen, J. Mangion, Y. Quirk, D. Ford, N. Collins, K. Nguyen, S. Seal, T. Tran, et D. Averill. 1994. « Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13 ». *Science (New York, N.Y.)* 265 (5181): 2088-90.
- Yi, Min, Funda Meric-Bernstam, Lavinia P. Middleton, Banu K. Arun, Isabelle Bedrosian, Gildy V. Babiera, Rosa F. Hwang, Henry M. Kuerer, Wei Yang, et Kelly K. Hunt. 2009. « Predictors of Contralateral Breast Cancer in Patients with Unilateral Breast Cancer Undergoing Contralateral Prophylactic Mastectomy ». *Cancer* 115 (5): 962-71. doi:10.1002/cncr.24129.
- Zhang, Shiyu, Robert Royer, Song Li, John R. McLaughlin, Barry Rosen, Harvey A. Risch, Isabel Fan, Linda Bradley, Patricia A. Shaw, et Steven A. Narod. 2011. « Frequencies of BRCA1 and BRCA2 Mutations among 1,342 Unselected Patients with Invasive Ovarian Cancer ». *Gynecologic Oncology* 121 (2): 353-57. doi:10.1016/j.ygyno.2011.01.020.

Annexe : Cahier de recueil des données

Numéro du dossier :

Date de naissance :

Date de recueil :

Institution :

FICHE 1. DESCRIPTION DE LA PATHOLOGIE INITIALE

1. Date du diagnostic initial :
2. Mode de diagnostic
 - diagnostic clinique par la patiente ☐
 - Par son médecin ☐
 - diagnostic sur examen de dépistage ☐
 - Mammographie/échographie ☐
 - Echo uniquement ☐
 - IRM uniquement ☐
 - Autre ☐
3. Statut ménopausal au diagnostic
 - Oui ☐
 - Non ☐
 - THS ☐
4. Site de la lésion
 - Droit ☐
 - Gauche ☐
5. Examen clinique :
 - cT Taille + grand axe en mm
 - cN
 - cM
 - Multifocal
 - o Non ☐
 - o Oui ☐
 - o Non précisé ☐
 - Multicentrique
 - o Non ☐
 - o Oui ☐
 - o Non précisé ☐

FICHE 2. Séquence thérapeutique initiale

0=Aucun traitement

1=Chirurgie

2=Radiothérapie

3=Chimiothérapie

4=Hormonothérapie

5=Biothérapie

1. 1^{er} traitement de la séquence :
2. 2^{ème} traitement de la séquence :
3. 3^{ème} traitement de la séquence :
4. 4^{ème} traitement de la séquence :
5. 5^{ème} traitement de la séquence :

FICHE 2B. TRAITEMENT INITIAL : CHIRURGIE

Date de l'intervention :

a. Tumeur primaire

Tumorectomie ☐

Mastectomie ☐

si mastectomie, reconstruction immédiate

Non ☐

Oui immédiate ☐

Oui différée ☐ si différée date :

b. Creux axillaire

Ganglion sentinelle ☐

Curage axillaire ☐

Pas de geste ganglionnaire ☐

Date de reprise :

Type de reprise :

FICHE 2C. TRAITEMENT INITIAL : CHIMIOOTHERAPIE/biotherapie

Date du J1 :

Nombre total de cycles :

Type de chimio :

- FEC uniquement ☐
- FEC puis Taxanes (Taxotere ou taxol) ☐
- Autre ☐ :
- Herceptin :
 - Oui ☐
 - Non ☐

FICHE 2D. TRAITEMENT INITIAL : Hormonotherapie

Hormonothérapie adjuvante

- Non ☐

- Oui ☐

o Anti aromatase ☐ durée/date de début

o Tamoxifene ☐ durée/date de début

FICHE 2E. TRAITEMENT INITIAL : Radiothérapie (CF fiche 2)

FICHE 3 : anatomopathologie

☐ Pièce opératoire

☐ Biopsie

Résultats:

- **type histologique :**

o médullaire ☐

o canalaire invasif ☐

o lobulaire invasif ☐

o non précisé ☐

o autre : ☐

- **grade histologique :** 1☐, 2☐, 3☐, non déterminé☐

- Index mitotique :

- **Recepteurs hormonaux (%)**

o RE En absence de valeur : Positifs☐, Négatifs☐

o RP En absence de valeur : Positifs☐, Négatifs☐

Pour les biopsies antérieures à 1995 :

o RE En absence de valeur : Positifs☐, Négatifs☐

o RP En absence de valeur : Positifs☐, Négatifs☐

o RH non déterminés☐

- **Her2**

o Positif ☐

o Négatif ☐

o Non déterminé☐

- **Ki67 (%)**

o %

o Non déterminé☐

- **Taille de la plus grande tumeur invasive en mm :**

- Multifocale

▪ Non ☐

▪ Oui ☐

- Multicentrique

▪ Non ☐

▪ Oui ☐

- **Statut ganglionnaire**

▪ Nombre de ganglions examinés

▪ Nombre de ganglions avec macrometastases

▪ Nombre de ganglions avec micrometastases

- Si chimio néoadjuvante : yT yN

FICHE 4 : traitements prophylactiques

1- Réalisation d'une mastectomie contralatérale « prophylactique »

Non ☐

Oui dans le même temps opératoire: ☐

Oui différée du 1er temps opératoire: ☐

Si oui : date

Si mastectomie prophylactique, reconstruction :

Non ☐

Oui immédiate ☐

Oui différée ☐ date :

2- Tubo annexectomie bilatérale prophylactique

Fimbriectomie seule ☐

Non ☐

Oui ☐ Si oui date :

FICHE 5 : diagnostic de la mutation

Date de la 1^{ère} consultation en oncogénétique :

Motif de consultation (maximum 2) :

Prédisposition génétique évoquée :

Date d'identification mutation de BRCA:

BRCA1 ☐

BRCA2 ☐

BRCA1 et 2 ☐

Fiche 5. ÉVOLUTION

Patiente vivante ☐ , décédée ☐ , perdue de vue ☐

Date du dernier contact ou date de décès :

1. Première rechute locorégionale ?

Non ☐

Oui ☐ date du diagnostic

Site :

- sein homolatéral ☐
- paroi thoracique ☐
- ganglions axillaires ☐
- ganglions chaîne mammaire interne ☐
- ganglions sus ou sus claviculaires ☐
- autre ☐ : préciser

2. Première métastase à distance ?

Non ☐

Oui ☐ date du diagnostic

Site :

- tissus mous ☐
- viscérale ☐
- osseuse ☐
- cérébrale ☐
- autre ☐ : préciser

3. Cancer du sein controlatéral ?

Non ☐

Oui ☐ date du diagnostic

Type de cancer :

- cancer in situ ☐
- médullaire ☐
- cancer invasif ☐
- cancer invasif et in situ ☐

4. Autre cancer (autre qu'un cancer du sein) ?

Non ☐

Oui ☐ date du diagnostic

Type de cancer :

5. En cas de décès : cause du décès :

- progression de la maladie ☐
- toxicité du traitement ☐ préciser :
- non clairement attribuable à l'une des 2 premières réponses ☐ préciser :
- maladie cardiovasculaire ☐
- Infection sans rapport avec le protocole de traitement ☐
- Décès sans rapport avec une pathologie maligne ☐ préciser
- Embolie pulmonaire ☐
- Autre ☐ : préciser
- Inconnue ☐

Annexe : Classification TNM et classification de l'UICC

Tumor, Nodes, Metastasis (7^{ième} édition 2010) de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM"

Tumeur Primaire : T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

- T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2 \text{ mm}$ (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2 \text{ mm}$ et $\leq 2 \text{ mm}$

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
- N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
 - N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
 - N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
 - N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
 - N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
 - N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

Classification par stade (UICC)

0 : Tis N0 M0

I : T1 N0 M0

IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC : Tous T N3 M0

IV : Tous T Tous N M1

Annexe : Recommandations de l'INCa 2009 pour les stratégies de réduction du risque de second cancer des patientes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2 –Extrait

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN
(RISQUE CONTROLATÉRAL)

La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas (accord professionnel).

Si la mutation n'est pas connue mais l'histoire familiale évocatrice d'un contexte héréditaire, une consultation d'oncogénétique peut être envisagée « en urgence » dans le but d'éclaircir l'histoire familiale et si nécessaire dans le but d'obtenir les résultats du test avant le traitement local de la tumeur mammaire, en particulier avant la radiothérapie en cas de possibilité de traitement conservateur (accord professionnel).

L'information et la décision du geste chirurgical uni ou bilatéral devront s'appuyer sur l'évaluation des risques à l'aide d'algorithmes ou de nomogrammes d'aide à la décision

(Adjuvant ! Online pour le risque évolutif général du cancer, tufts-nemc.org/ibtr pour le risque de récurrence locale après traitement conservateur du côté atteint, ces risques étant à mettre en balance avec le risque de 25 à 30 % à 10 ans d'atteinte du côté sain) (accord professionnel).

ARGUMENTAIRE

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN
(RISQUE CONTROLATÉRAL)

Le risque controlatéral est souvent l'objet d'une inquiétude majeure de la part de la patiente qui a eu l'expérience d'un cancer du sein. Le risque accru de cancer controlatéral constitue la différence la plus significative du risque de rechute entre les cancers du sein BRCA1/2 et les formes sporadiques.

1. ESTIMATION DU RISQUE

Les risques de cancer controlatéral sont très élevés en présence d'une mutation BRCA1/2. Selon les séries, ce risque varie de 10 à 31 % à 5 ans et de 25 à 31 % à 10 ans en cas de mutation, alors qu'ils sont de 2 à 12 % à 5 ans et de 4 à 8 % à 10 ans pour les cas sporadiques. Cela correspond à un risque annuel de 2 à 3 % [86] et donc un risque relatif de 4 à 6 si l'on prend un risque de base annuel de 0,5 %. Comme ce risque n'a pas tendance à diminuer avec le temps, contrairement au risque de récurrence locale ou de métastase à distance, il est d'autant plus significatif que le pronostic du premier cancer est favorable et que la femme est jeune.

L'étude de Metcalfe [52] estime un risque de pratiquement 30 % à 10 ans, risque réduit par le tamoxifène, la castration (surtout avant 50 ans) et pour les mutations de BRCA2. Les mêmes risques (26 % à 10 ans et 39 % à 15 ans) sont calculés par Pierce [87]. La relation entre l'augmentation du risque de cancer controlatéral lié au jeune âge et la mutation n'est pas simple. Au total, le risque controlatéral est évalué à 40 % à 10 ans chez les femmes qui ont une mutation et qui sont atteintes avant 50 ans [88]. Le risque de cancer controlatéral dans les formes héréditaires non liées à BRCA1/2 a été parfois décrit comme étant aussi élevé que celui lié aux mutations BRCA1/2 [89], mais d'autres calculs font état de biais de sélection qui pourraient surestimer ces risques, les patientes testées après le diagnostic de cancer du sein ayant en moyenne une durée d'exposition plus longue au risque controlatéral [90].

Le risque de récurrence locale dans le sein traité (qui peut influencer le choix de la prise en charge contralatérale) n'est pas très différent en cas de mutation BRCA1/2 et dans les formes sporadiques [86,91,92]. Le recul est cependant souvent limité à quelques années, la localisation de la récurrence (dans le même quadrant ou non) est rarement signifiée et l'influence des traitements systémiques n'est pas prise en compte [87]. Dans une petite série de femmes avec une mutation BRCA1 (n = 22), le risque est quasiment de 50 % à 12 ans et n'apparaît pas dans les premières années [93].

En conclusion, si l'augmentation du risque de cancer contralatéral, en cas de mutation BRCA, est acquise (niveau de preuve 2), **le bénéfice éventuel sur la survie de la chirurgie préventive ou d'un diagnostic précoce du cancer contralatéral n'est pas documenté (niveau de preuve 4).**

Les résultats publiés sont d'interprétation limitée par la petite taille des populations étudiées, le caractère rétrospectif de presque toutes les séries [94].

Enfin, ces études rétrospectives ne prennent pas en considération, du fait de la petite taille de l'échantillon, le gène en cause (BRCA1 ou BRCA2) qui n'est probablement pas indépendant du bénéfice du tamoxifène ou de la castration.

2. INDICATIONS DE LA MASTECTOMIE CONTRALATÉRALE

2.1. Patient mutée (BRCA1/2) chez laquelle est diagnostiqué un cancer

Le traitement du cancer, l'évaluation de son pronostic et le risque contralatéral lié à la mutation doivent être pris en charge conjointement. Les risques de rechute et de décès à 10 ans peuvent être estimés par des logiciels (le plus utilisé est Adjuvant ! Online) selon les caractéristiques de la tumeur, mais il n'est pas acquis que les facteurs pronostiques traditionnels (taille tumorale, grade histopronostique) s'appliquent de la même façon en cas de mutation BRCA1 [104]. La plupart des femmes dans ces situations seront vraisemblablement surveillées par IRM, qui vont permettre des diagnostics plus nombreux [75,105]. L'information sur le risque contralatéral fait partie de l'information sur les risques futurs (récurrence locale, métastase à distance, rechute contralatérale). Les facteurs qui vont influencer le choix d'une chirurgie préventive contralatérale sont liés au risque de rechute du premier cancer et à la perception de ce risque par la patiente. La discussion doit prendre en compte, d'une part les risques de récurrence et le pronostic qui en découle, d'autre part le contexte personnel.

Les risques :

- l'âge de survenue du cancer ;
- le pronostic du cancer du sein (mesuré par la taille, l'atteinte ganglionnaire, le caractère invasif de la tumeur, le grade histologique, les récepteurs stéroïdiens, l'expression d'HER2-neu) ;
- les traitements systémiques éventuellement associés (chimiothérapie, traitements à visée hormonale (tamoxifène, anti-aromatase chez les femmes ménopausées, chirurgie préventive des annexes).

Le contexte personnel :

- la perception de la maladie à travers le vécu familial (nombre de cas de cancers du sein/ovaire, proximité des personnes touchées, nombre de décès par cancer dans la famille) ;
- la présentation par les soignants des risques et des options ;
- le type de chirurgie du sein atteint (mastectomie ou conservation possible) ;
- les conditions de reconstruction mammaire immédiate (RMI) uni ou bilatérale ;
- le désir de symétrie en cas d'obésité.

2.4. Femme porteuse d'une mutation ayant un antécédent de cancer du sein traité

Si les experts sont unanimes à recommander de faire le maximum pour identifier la mutation avant le diagnostic de cancer [109], de nombreuses patientes auront leur diagnostic de mutation en même temps ou après le cancer du sein. Actuellement, la consultation

d'oncogénétique initiale se situe en effet le plus souvent à distance du traitement. Les recommandations de surveillance des cancers du sein donnent désormais les indications des consultations d'oncogénétique [110].

Les données de la littérature ne mentionnent pas toujours le délai entre le traitement du cancer du sein et la mastectomie controlatérale. Dans la série de Herrinton, un peu plus de la moitié des femmes ont eu l'intervention dans les 4 mois qui ont suivi le traitement initial, donc comme traitement de première intention [111]. On imagine que la proportion des femmes qui choisiront la mastectomie controlatérale comme traitement radical initial sera plus importante que celles qui s'orienteront secondairement vers le même geste. Néanmoins, les données de la littérature sur ce sujet restent limitées.

2.5. Conclusions

Les situations sont extrêmement différentes selon que le cancer du sein vient d'être diagnostiqué ou est surveillé, selon que la famille a été testée ou non, selon qu'une mutation familiale a été identifiée ou non, selon que la patiente est connue pour avoir ou pas une mutation.

3. PROBLÈMES TECHNIQUES DE LA CHIRURGIE CONTROLATÉRALE

Il n'y a actuellement pas d'étude dans la littérature s'intéressant spécifiquement aux problèmes techniques de la chirurgie mammaire (essentiellement sur le plan de la reconstruction) pour les femmes ayant déjà eu un traitement pour cancer du sein et chez lesquelles se pose le problème d'un geste « prophylactique » contro, voire bilatéral. Le choix de la ou des techniques de reconstruction, si cette dernière est souhaitée par la patiente, va tenir compte de la situation différente des deux seins : (déjà traité ou non) pour essayer d'obtenir un résultat aussi symétrique que possible alors que la situation de départ est différente. Deux types de situation se présentent. Dans la première, la patiente a déjà eu un traitement complet de son cancer du sein et se trouve dans une situation de demande prophylactique unie (si le traitement initial n'était pas conservateur ou si le choix se porte uniquement sur le sein indemne (cf. *supra*)) ou bilatérale. Le choix de la technique de conservation dépend bien sûr des différentes situations :

- Traitement antérieur radiochirurgical conservateur d'un côté que l'on ne souhaite pas modifier et MT prophylactique de l'autre en sachant alors que la technique de reconstruction devra être choisie pour donner un résultat morphologique aussi proche que possible du sein traité.
- Sein traité ayant déjà eu une reconstruction, la solution « idéale » est de proposer la même technique de reconstruction pour la chirurgie prophylactique controlatérale, en sachant qu'elle n'est pas toujours souhaitée par la patiente (notamment quand la reconstruction initiale a été faite par lambeau musculo-cutané).
- Sein traité ayant eu une mastectomie totale avec ou sans irradiation, ou totalisation demandée également du côté du traitement radiochirurgical antérieur : les choix techniques devront prendre en compte le manque de tissu cutané du côté déjà traité, ainsi que des résultats différents que pourraient donner une même technique de reconstruction sur un sein irradié d'un côté et indemne de l'autre.

La deuxième situation de choix technique est celle d'une patiente à contexte héréditaire chez laquelle vient d'être découvert un cancer du sein. Si celui-ci relève d'un traitement conservateur, il semble raisonnable de lui proposer la chirurgie conservatrice dans un premier temps, permettant ainsi d'obtenir les facteurs nécessaires aux traitements adjuvants et au pronostic (pertinence ou non du geste controlatéral selon l'importance du risque métastatique du cancer qui vient d'être découvert). La chirurgie conservatrice réalisée et les facteurs histologiques obtenus, se pose alors le problème d'intégrer la discussion du risque héréditaire. Dans l'idéal, la stratégie après chirurgie (en particulier le fait d'en rester à un traitement conservateur) devrait être décidée avant la réalisation de la radiothérapie. Le contexte anxigène du diagnostic récent de cancer et de sa prise en charge, les délais nécessaires pour préciser le risque génétique rendent cette solution « idéale » difficilement réalisable en pratique. Il s'agit d'une situation nouvelle dont les acteurs de la prise en charge d'un cancer du sein doivent être avertis afin d'intégrer d'emblée le contexte héréditaire voire

génétique, avec ses possibles retombées sur le traitement local, dès la première discussion stratégique de prise en charge de ces patientes.

Enfin, dans une revue récente, Zacharia *et al.* [28] relèvent le fait qu'il n'y a pas d'étude s'intéressant spécifiquement aux suites et à la morbidité spécifique de la chirurgie prophylactique chez les patientes ayant déjà eu un cancer du sein. Une seule étude [18] relève des taux de complications comparables après reconstruction chez des patientes indemnes ou ayant eu un cancer avec un taux global de complications et effets secondaires de 50 % dont 70 % avaient nécessité une réintervention. À noter dans cette étude, pour les complications précoces (infection, nécrose, saignement, luxation de prothèse), un taux d'infection plus élevé (26 vs 13 %) dans le groupe des patientes ayant déjà eu un cancer, alors que les taux étaient moindres pour les autres complications. Les taux de complications tardives (coque, luxation prothèse, mauvais résultats esthétiques) sont comparables dans les deux groupes.

Recommandations disponibles sur le site de l'INCa : www.e-cancer.fr.

Bibliographie :

18. Heemskerk-Gerritsen BA, Brekelmans CT, Menke-Pluymers MB, *et al.* Prophylactic mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers and women at risk of hereditary breast cancer: long-term experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 : 3335-44
28. Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin North Am* 2007; 87 : 317-31, viii
52. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, *et al.* Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004; 22 : 2328-35
75. Lord SJ, Lei W, Craft P, *et al.* A systematic review of the effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) as an addition to mammography and ultrasound in screening young women at high risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 1905-17
86. Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer* 2007; 43 : 238-57
87. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, *et al.* Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 2437-43
88. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG. Contralateral breast cancer risk is influenced by the age at onset in BRCA1-associated breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83 : 384-6
89. Shahedi K, Emanuelsson M, Wiklund F, Gronberg H. High risk of contralateral breast carcinoma in women with hereditary/familial non-BRCA1/BRCA2 breast carcinoma. *Cancer* 2006; 106 : 1237-42
90. Tilanus-Linthorst MM, Alves C, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, Eggermont AM, Brekelmans CT. Contralateral recurrence and prognostic factors in familial non-BRCA1/2-associated breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93 : 961-8
91. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, Fabre N, Fourquet A. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41 : 2304-11
92. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J, *et al.* A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 2004; 6 : R8-R17
93. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, *et al.* Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 2002; 359 : 1471-7
94. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002748
104. Rennert G, Bisland-Naggen S, Barnett-Griness O, *et al.* Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2007; 357 : 115-23
105. Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Hop WC, *et al.* BRCA1 mutation and young age predict fast breast cancer growth in the Dutch, United Kingdom, and Canadian magnetic resonance imaging screening trials. *Clin Cancer Res* 2007; 13 : 7357-62
109. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, *et al.* Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. *Cancer* 2008; 113 : 2627-37
110. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ, *et al.* American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006; 24 : 5091-7
111. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, *et al.* Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 4275-86

RÉSUMÉ

Introduction : Les mesures prophylactiques proposées aux femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1/2 sont bien codifiées et basées sur la probabilité de présenter au cours de la vie un cancer mammaire ou ovarien. L'annexectomie pratiquée à un âge jeune a montré un bénéfice sur la survie et la diminution du risque d'évènements mammaires. Cependant, la prise en charge est moins évidente lorsque l'on découvre une mutation chez une patiente pendant ou après traitement d'un cancer du sein. Dans ce cas, se posent les questions de la récurrence après traitement conservateur, du risque de cancer controlatéral, du bénéfice de l'annexectomie ou de la mastectomie controlatérale.

Matériel et méthodes : Les 103 patientes incluses présentaient une tumeur du sein unilatérale non métastatique, la mutation BRCA1/2 a été mise en évidence après la prise en charge initiale. Notre série concerne la période entre 1993 et 2013.

Résultats : Le recul de la série est de 116,8 mois [107,1-141,1]. Les risques de rechute locale et de cancer controlatéral à 10 ans sont de 10.4% (IC95%: 4.8-21.9) et 32.8% (IC95% :21.8-47.4). Les analyses univariées en ce qui concerne le risque de récurrence locorégionale et le risque de cancer controlatéral ne permettent pas de retrouver de facteur pronostique dans notre série. La survie spécifique est de 87.8% (IC95% :77.4-93.6) à 10 ans.

Conclusion : Le risque de cancer du sein controlatéral est important (3%/an) pour les patientes mutées. Un traitement conservateur incluant une radiothérapie et une chimiothérapie permet de réduire le risque de rechute locale. L'annexectomie prophylactique diminue le risque de cancer controlatéral, de rechute locale et augmente la survie spécifique. La mastectomie controlatérale permet d'éviter le cancer controlatéral, mais d'autres études sont nécessaires pour montrer son impact sur la survie spécifique.

TREATMENT AND LONG TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH BREAST CANCER AND CARRYING A BRCA1 OR BRCA2 MUTATION

Introduction: Prophylactic measures proposed to BRCA1/2 mutation carriers are well codified and based on probability, in the course of life, of breast or ovarian cancer. Bilateral prophylactic mastectomy and oophorectomy practiced at a young age have clearly demonstrated a survival benefit and a reduced risk of breast events. However, the treatment is less obvious when a mutation is discovered during or after treatment for breast cancer. In this case, there is the question of ipsilateral recurrence risk after breast conservative treatment, contralateral breast cancer risk, the benefit of oophorectomy or contralateral mastectomy.

Material and Methods: the patients are 103 BRCA1/2 mutation carriers, these patients had a unilateral non-metastatic tumor, the mutation has been demonstrated retrospectively and the assumption was made between 1993 and 2013.

Results: The median follow-up is 116.8 months [107.1-41.1]. The risk of ipsilateral breast tumor recurrence and contralateral cancer after 10 years is 10.4% (95% CI: 4.8-21.9) and 32.8% (95% CI: 21.8-47.4). Univariate analyses regarding the risk of locoregional tumor and contralateral cancer do not provide information as to prognostic factor in our series. The breast cancer specific survival was 87.8% (95% CI: 77.4-93.6) after 10 years.

Conclusion: Contralateral breast cancer risk is high (3%/year) for BRCA1/2 mutation carriers. Conservative treatment including radiotherapy and chemotherapy reduces the risk of local relapse. The prophylactic oophorectomy lowers the risk of contralateral cancer and local relapse, and increases specific survival. Contralateral mastectomy avoids contralateral cancer, but further studies are needed to show its impact on specific survival.

MOTS CLÉS/ KEY WORDS : BRCA1/2, cancer controlatéral / contralateral breast cancer, rechute locale/ ipsilateral breast tumor recurrence, survie spécifique liée au cancer du sein / breast cancer specific survival, annexectomie bilatérale prophylactique / prophylactic bilateral oophorectomy, mastectomie controlatérale prophylactique / prophylactic contralateral mastectomy.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.