



Patientes à haut risque, traitées pour une tumeur mammaire localement avancée par chimiothérapie néoadjuvante : comparaison entre les patientes porteuses ou non d'une mutation sur les gènes de prédisposition

Jeanne Leroux

► To cite this version:

Jeanne Leroux. Patientes à haut risque, traitées pour une tumeur mammaire localement avancée par chimiothérapie néoadjuvante : comparaison entre les patientes porteuses ou non d'une mutation sur les gènes de prédisposition. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02077484

HAL Id: dumas-02077484

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02077484>

Submitted on 22 Mar 2019

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.

**Patientes à haut risque, traitées pour une tumeur
mammaire localement avancée par chimiothérapie
néoadjuvante : comparaison entre les patientes porteuses
ou non d'une mutation sur les gènes de prédisposition**

Jeanne Leroux

► **To cite this version:**

Jeanne Leroux. Patientes à haut risque, traitées pour une tumeur mammaire localement avancée par chimiothérapie néoadjuvante : comparaison entre les patientes porteuses ou non d'une mutation sur les gènes de prédisposition. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02077484>

HAL Id: dumas-02077484

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02077484>

Submitted on 22 Mar 2019

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 MEDICALES

Année 2018

N°3154

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2018 par

JEANNE LEROUX

Née le 13 avril 1988, à Grasse (06)

**Patientes à haut risque, traitées pour une tumeur mammaire localement avancée par
chimiothérapie néoadjuvante : comparaison entre les patientes porteuses ou non d'une
mutation sur les gènes de prédisposition.**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Christine TUNON DE LARA

Rapporteur

Monsieur le Professeur Pascal PUJOL

Membres du jury

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU	Président
Monsieur le Professeur Vincent PINSOLLE	Juge
Monsieur le Professeur Nicolas SEVENET	Juge
Madame le Docteur Nathalie QUENEL-TUEUX	Juge
Madame le Docteur Christine TUNON DE LARA	Directeur

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N°3154

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2018 par

JEANNE LEROUX

Née le 13 avril 1988, à Grasse (06)

**Patientes à haut risque, traitées pour une tumeur mammaire localement avancée par
chimiothérapie néoadjuvante : comparaison entre les patientes porteuses ou non d'une
mutation sur les gènes de prédisposition.**

Directeur de thèse

Madame le Docteur Christine TUNON DE LARA

Rapporteur

Monsieur le Professeur Pascal PUJOL

Membres du jury

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU	Président
Monsieur le Professeur Vincent PINSOLLE	Juge
Monsieur le Professeur Nicolas SEVENET	Juge
Madame le Docteur Nathalie QUENEL-TUEUX	Juge
Madame le Docteur Christine TUNON DE LARA	Directeur

Remerciements

A notre Maître et Président du jury,

Monsieur le Professeur Malik BOUKERROU

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de service de Gynécologie-Obstétrique

CHU Sud Réunion

Merci Professeur de m'avoir accompagnée et suivie pendant ces cinq années d'internat. La chirurgie en cancérologie est une discipline stricte et rigoureuse qui demande un grand savoir faire, et dans son approche, l'application d'un savoir être primordial pour nos patientes. Vous êtes un exemple à suivre. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Vincent PINSOLLE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie Plastique et Chirurgie de la main

Centre François-Xavier Michelet

CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury. Ce travail se voit enrichi par votre expertise et votre expérience en sénologie. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Nicolas SEVENET

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Laboratoire de génétique moléculaire
Département de bio-pathologie
Institut Bergonié, Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être juge de notre travail et je vous en remercie. Mon semestre au sein de l'Institut m'a permis de beaucoup apprendre auprès des différentes professions et spécialistes qui y exercent. Les multiples activités en recherche clinique et fondamentale m'ont impressionnées. Vos réponses à mes questions sur l'oncogénétique furent précieuses.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A notre Juge,

Madame le Docteur Nathalie Quenel-Tueux

Praticien Hospitalier
Oncologie Médicale
Institut Bergonié, Bordeaux

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger notre travail, votre regard nous est précieux. Bien que nous n'ayons pas travaillé directement côte à côte, vos compétences et votre gentillesse que j'ai pu observer dans les dossiers, en RCP et aux comités sein, sont pour moi un exemple.

Veillez trouver en ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre Maître et Rapporteur,

Monsieur le Professeur Pascal PUJOL

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de service d'oncogénétique

Président de la Société Française de Médecine Personnalisée et Prédictive

Président de l'association BRCA France

CHRU, Montpellier

Merci d'avoir accepté d'être le garant de ce travail, j'en suis très honorée et reconnaissante. Votre engagement et votre intérêt pour la génétique, le cancer et les questions d'éthique font de vous un rapporteur de choix pour notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon plus profond respect.

A notre Directrice de thèse,

Madame le Docteur Christine TUNON DE LARA

Praticien Hospitalier
Service de Chirurgie
Institut Bergonié, Bordeaux

Merci d'avoir acceptée de me rencontrer avant même que je réalise un semestre à l'Institut Bergonié, de m'avoir accompagnée et guidée tout le long de ce travail. Ce fut un plaisir de travailler auprès de toi, merci pour tout. Trouve ici l'expression de mon profond respect.

A ma chère famille,

A ma mère Françoise, pour la bienveillance et toute l'énergie dont tu m'as imprégnée.

A mon père Mathieu, pour la sagacité et la sensibilité que tu m'as transmise.

A Théophile, tu as toujours été présent pour moi. Ta fierté me touche au coeur. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour cette nouvelle vie à trois.

A Alphonse, merci pour ton soutien, je suis très fière de toi et de ta famille, vous me manquez beaucoup, j'ai hâte de vous accueillir et de vous faire découvrir la Réunion.

A Corinne et François, merci pour votre générosité et votre simplicité. Vous avez un cœur au moins aussi grand que la Réunion, mille et une richesses sont à découvrir ou redécouvrir.

A mes amis, grasseois, niçois, réunionnais, bordelais. Vous êtes mon plus beau mât lorsque j'ai besoin de prendre le large. Je ne vous citerai pas de peur d'en oublier. Si vous me lisez c'est que vous savez que vous êtes dans mon coeur.

A mes collègues, multiples, de professions variées, qui m'ont accompagnés depuis mes débuts, m'ont transmis leur savoir et appris mon métier.

A mon amour, Pierre.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des abréviations	10
I. Introduction	11
II. Patients, matériel et méthodes	13
2.1. Sélection des patientes	13
2.2. Diagnostic	13
2.3. Chimiothérapie néoadjuvante.....	14
2.4. Chirurgie	14
2.5. Analyse histologique	15
2.6. Suite de traitement.....	15
2.7. Enquête oncogénétique	16
2.8. Suivi des patientes	17
2.9 Définition de la rechute et du calcul de survie	18
2.10. Analyse statistique	18
III. Résultats	19
3.1. Description de la population	19
3.2. Timing du résultat de la recherche oncogénétique et choix chirurgical.....	22
3.3. Taux et description des rechutes	23
3.4. Chirurgie de réduction de risque et reconstruction mammaire	24
3.5. Taux de survie	24
IV. Discussion	28
4.1. Population de l'étude.....	28
4.2. Recherche mutationnelle	28
4.3. Caractéristiques cliniques.....	29
4.4. Timing du résultat de la recherche oncogénétique et choix chirurgical.....	30
4.5. Traitements.....	31
4.6. Rechutes locales	32
4.7. Rechutes controlatérales.....	33
4.8. Reconstructions mammaires	34
4.9. Survie	34
V. Conclusion.....	36
Bibliographie	37
Résumé	41
Le serment d'Hippocrate	42

Liste des abréviations

AT	Anthracycline Taxane
<i>BRCA</i>	Breast Cancer
CCI	Carcinome canalaire invasif
CCIS	Carcinome canalaire in situ
CMI	Chaîne mammaire interne
CNA	Chimiothérapie néoadjuvante
FDA	Food and Drug Administration
FEC	5 Fluoro-uracile Epirubicine Cyclophosphamide
Gy	Gray
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IC	Intervalle de confiance
MMR	Mismatch repair
NGS	Next generation sequencing
NS	Non significatif
pCR	Pathologic Complete Response
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RE	Récepteur à l'œstrogène
RH	Récepteurs hormonaux
RMD	Reconstruction mammaire différée
RMI	Reconstruction mammaire immédiate
RP	Récepteur à la progestérone
RR	Risque relatif
TXT	Taxotère

I. Introduction

En comparaison à la population générale, les femmes porteuses de mutations constitutionnelles délétères des gènes *BRCA* ont un risque plus élevé de développer un premier cancer du sein^{1,2}, en particulier à un âge précoce³, voire un second cancer du sein (soit sous la forme d'une rechute homolatérale ou d'une localisation controlatérale mammaire), ou un cancer des annexes. Pour ces femmes, l'Institut national du cancer (INCA) recommande la mastectomie bilatérale prophylactique à partir de l'âge de 30 ans en alternative au dépistage et la chirurgie annexielle prophylactique à partir de 40 ans. Après cancer du sein, la mastectomie controlatérale est également recommandée (l'acte sera mis en balance en fonction du pronostic lié au cancer notamment dans les 5 premières années).

Chez une patiente atteinte d'un cancer du sein dont on ne connaît pas le statut mutationnel, lorsqu'une chimiothérapie est indiquée, elle peut être réalisée en adjuvant ou néoadjuvant, sans influencer les taux de mortalité⁴. La chimiothérapie néoadjuvante permet d'augmenter les possibilités de traitement chirurgical conservateur^{5,6}. Ainsi, toutes les patientes ayant une bonne réponse à la CNA peuvent se voir proposer un traitement chirurgical conservateur sans forcément connaître leur statut *BRCA*.

Dans les cas de la découverte d'un cancer du sein chez une patiente déjà connue porteuse d'une mutation des gènes de prédisposition, il n'y a pas d'attitude privilégiée recommandée (traitement chirurgical conservateur ou non).

Chez les patientes porteuses d'une mutation des gènes *BRCA*, traitées par chirurgie conservatrice, le risque de récurrence locale et son délai sont discutés depuis plusieurs années. Selon l'INCA, chez les femmes porteuses de la mutation *BRCA* et atteintes d'un cancer du sein, le risque de récurrence locale par rapport à la population générale est augmenté à partir de 5 ans et la mastectomie totale réduit le risque de rechute locale à 15 ans par rapport au traitement conservateur, sans impact sur la survie⁷.

Le taux de récurrence locale et controlatérale après un traitement par CNA pour un cancer localement avancé entre une population porteuse ou non d'une mutation sur les gènes de prédisposition n'a pas été étudié.

Chez les patientes à haut risque pour lesquelles on suspecte une prédisposition héréditaire, le séquençage de nouvelle génération offre de nouvelles perspectives. En effet, le test est rapide, ainsi les résultats peuvent être obtenus le temps de la CNA avant de réaliser la chirurgie du cancer. De plus, le lien entre le cancer du sein et de nouvelles mutations a pu être établi, et dorénavant, la recherche de mutation se fait pour un panel de 13 gènes dont les gènes *BRCA*⁸.

Récemment, la Société Française de Médecine Prédictive Personnalisée a émis des recommandations pour aider les professionnels à la gestion des découvertes dites secondaires liées à l'analyse en panel du génome⁹.

L'objectif principal de notre étude est de décrire les taux de récurrence locale et contralatérale du cancer du sein après CNA pour tumeur localement avancée, chez des patientes à haut risque, pour lesquelles une recherche de mutation a été faite avant ou après la chirurgie.

L'objectif secondaire est l'évaluation du type de chirurgie choisie (conservatrice ou non), en cas de mutation connue avant la chirurgie.

II. Patients, matériel et méthodes

2.1. Sélection des patientes

Notre étude rétrospective et unicentrique, a été menée à l'Institut Bergonié, le centre régional de lutte contre le cancer de Bordeaux. Elle prend en compte une population de patients admis et traités entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 31 Décembre 2015.

Les critères d'inclusion de notre étude sont le sexe féminin, un âge de plus de 18 ans, la présence d'un cancer du sein localement avancé non métastatique traité par CNA puis chirurgie et radiothérapie avec une recherche de mutation constitutionnelle des gènes *BRCA* en oncogénétique.

Sont exclues les patientes qui présentent une tumeur du sein bilatérale d'emblée ou un cancer inflammatoire T4d et les patientes dont l'analyse génétique rapportait un variant de signification inconnue.

2.2. Diagnostic

Le diagnostic de cancer du sein est établi par analyse anatomopathologique de la micro ou macro biopsie de la ou les lésions du sein.

Toutes les patientes de notre étude ont été examinées au comité sein.

Le comité sein est une consultation pluridisciplinaire qui réunit un oncologue, un chirurgien et un radiothérapeute. Les patientes ont été vues deux fois, une première fois en pré-thérapeutique, avant initiation de tout traitement, puis une seconde fois, à la fin de la CNA, pour programmer la prise en charge chirurgicale.

Les données cliniques recueillies lors du premier comité sont : l'âge, la taille, le poids, la taille du soutien-gorge (tour de taille et lettre du bonnet), le statut hormonal ménopausée ou non, la prise de traitement hormonal substitutif, la taille tumorale, la localisation dans le sein, l'envahissement ganglionnaire et les antécédents personnels et familiaux de cancer. Un bilan d'extension de la maladie est systématiquement réalisé, soit sous la forme d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou d'une radiographie pulmonaire et échographie abdominale couplées à une scintigraphie osseuse, soit d'une tomographie par émission de positons. Un bilan sénologique initial associant une mammographie bilatérale 3 incidences, une échographie du sein et parfois du creux axillaire et dans certains cas une IRM (examen non systématique) est réalisé avant chaque comité.

Les données histologiques recueillies sont : le type histologique de la tumeur, le grade histopronostique de Scarff-Bloom Richardson, le phénotype tumoral, le pourcentage de cellules

exprimant les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone en immunohistochimie, l'amplification de la protéine Her2neu, la prolifération cellulaire, le KI 67, et enfin, la présence d'embolies ou de CCIS associé.

La séquence thérapeutique, accompagnée d'un schéma, a été expliquée à la patiente.

2.3. Chimiothérapie néoadjuvante

Les patientes de notre étude ont reçu une CNA intra veineuse suite au comité selon les référentiels de la chimiothérapie en vigueur :

1 - 3 FEC 100 3 TXT (injections toutes les 3 semaines, 3 cycles de 5 Fluoro Uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide et 3 cycles de Taxotère)

2 - 3 FEC 100 (toutes les 3 semaines) et 9 Taxol (hebdomadaire)

3 - 6 FEC exclusives (toutes les 3 semaines)

4 - AT (Anthracycline Taxotère) toutes les 3 semaines

5 - Les patientes ayant une tumeur surexprimant l'HER 2 recevaient toutes les 3 semaines du Trastuzumab en néoadjuvant associé au Taxotère pour une durée de 1 an.

Certaines patientes ont pu bénéficier du protocole LAPATAX.

Bras A : 3 cycles de Taxotère toutes les 3 semaines associé à 1000 mg / jour de Lapatinib pendant 9 semaines et 3 FEC 100

Bras B : 3 cycles de Taxotère toutes les 3 semaines associé à 9 Trastuzumab hebdomadaire et 3 FEC 100

Bras C : 3 cycles de Taxotère toutes les 3 semaines associé à 1000mg / jour de Lapatinib et 9 Trastuzumab hebdomadaire et 3 FEC 100

Pour certaines patientes, après deux cycles de CNA un clip métallique a été positionné au centre de la tumeur en cas de réponse clinique évidente.

La réponse à la CNA a été évaluée lors d'un second comité après la réalisation d'un bilan sénologique complet : mammographie bilatérale 3 incidences et échographie. Les examens ont été comparés au bilan initial pré-thérapeutique.

2.4. Chirurgie

La décision de réaliser soit un traitement conservateur de type exérèse mammaire partielle, avec ou sans repérage préopératoire ou un traitement radical par mastectomie totale est fonction du résultat de l'examen clinique et du bilan sénologique.

En cas de mastectomie totale et en l'absence d'envahissement ganglionnaire (échographie et/ou biopsie ganglionnaire négative), une séquence inversée a été parfois réalisée.

L'irradiation néoadjuvante du sein à la dose de 50 grays permet une reconstruction mammaire immédiate par lambeau de grand dorsal avec ou sans prothèse.

La chirurgie axillaire dépend de l'envahissement ganglionnaire initial. Une procédure de ganglion sentinelle est réalisée (dans le cadre du protocole Ganéa2) associée à un examen extemporané, suivie d'un curage axillaire complet (intéressant les niveaux 1 et 2 de Berg) en cas de positivité de l'analyse extemporané. Pour les patientes dont l'envahissement ganglionnaire a été prouvé lors de la phase initiale de la maladie, un curage axillaire complet est réalisé d'emblée.

Dans le cas d'une reconstruction mammaire immédiate, le type de reconstruction a été recueilli.

2.5. Analyse histologique

L'analyse histologique définitive détaille la présence ou non de résidu tumoral infiltrant, in situ, le type, la taille, le grade SBR, le phénotype, le statut Her2, la présence d'emboles, le Ki 67, le statut des marges d'exérèse in sano (R0) ou non in sano (R1).

Le nombre de ganglions examiné et leur positivité ou non est recueilli, ainsi que la taille des métastases ganglionnaires, micro métastases de 0.1 à 2 mm ou macro-métastases (> 2 mm).

La réponse tumorale après chimiothérapie est évaluée par le score de Sataloff¹⁰ après analyse anatomopathologique.

Une réponse complète histologique (pCR) correspond à l'absence de cancer invasif au niveau de la glande mammaire et de l'analyse ganglionnaire axillaire, quel que soit le statut de cancer in situ (ypT0/is ypN0).

En cas de chirurgie R1, le type de reprise chirurgicale (conservatrice ou non), a été recueilli.

2.6. Suite de traitement

Tous les dossiers ont été discutés en RCP et la suite de la prise en charge a été décidée.

Une radiothérapie complémentaire s'effectue dans un délai de 4 à 6 semaines maximum après la chirurgie.

Lorsque le traitement est conservateur, une irradiation de la glande mammaire à la dose de 50 Gy est faite, associée à une surimpression du lit tumoral de 10 à 16 Gy.

Si le traitement est une mastectomie, une irradiation de la paroi thoracique est faite en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence ou d'évolution métastatique. Il s'agit de l'âge de la patiente < 35 ans, un envahissement axillaire, une tumeur évoluée T3 ou T4, des lésions multicentriques, une infiltration du muscle pectoral, du mamelon ou du revêtement cutané et enfin la présence d'emboles.

L'irradiation des aires ganglionnaires sus et sous claviculaire est réalisée en cas d'envahissement axillaire.

L'irradiation de la chaîne mammaire interne est réalisée en fonction de l'atteinte axillaire, de la présence d'embolies, de la taille tumorale et de l'âge.

L'irradiation axillaire est réalisée en cas d'envahissement massif axillaire (plus de 50 % d'atteinte ganglionnaire).

L'hormonothérapie est indiquée en cas de tumeur hormono-sensible, lorsque les récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone étaient positifs.

Le type d'hormonothérapie est décidé en fonction du statut hormonal de la patiente ; le Tamoxifène chez les patientes non ménopausées ou un anti aromatase (AA) en cas de ménopause prouvée. Certaines patientes non ménopausées ont eu un blocage hormonal complet, associant un analogue de la LH-RH et permettant la prescription d'AA. La durée du traitement est au minimum de 5 ans.

2.7. Enquête oncogénétique

Toutes les patientes de l'étude ont eu une recherche de mutation des gènes *BRCA* dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique :

-soit parce qu'un membre de leur famille est connu comme muté

-soit parce qu'elles présentent un score de Manchester $\geq$ à 8 et/ou un score d'Eisinger $\geq$ à 4 associés ou non aux critères héréditaires utilisés en pratique courante qui sont^{11, 12} :

Les critères personnels :

- un cancer du sein avant l'âge de 36 ans
- un cancer du sein de type médullaire
- un cancer de l'ovaire épithélial isolé de haut grade quelque soit l'âge
- un cancer du sein triple négatif avant 51 ans
- un cancer du sein et de l'ovaire
- un cancer du sein chez l'homme

Les critères familiaux :

- trois cancers du sein liés au 1^{er} ou 2^d degré quelque soit l'âge au diagnostic
- deux cancers du sein dans la même branche familiale dont un bilatéral ou un avant l'âge de 40 ans, ou deux avant l'âge de 50 ans
- au moins deux cas de cancer du sein ou de l'ovaire quelque soit l'âge et au moins un cas de cancer du pancréas au 1^{er} ou 2^d degré
- un cancer du sein et un cancer de l'ovaire liés au 1^{er} ou 2^d degré

Dans notre centre en dehors d'une recherche de mutation ciblée, ou d'une inclusion à l'essai clinique OlympiA, la recherche a été élargie à un panel de 25 gènes incluant les gènes *BRCA*. Dans le cadre d'un criblage (en l'absence de mutation connue dans la famille), la recherche de mutations constitutionnelles des gènes *BRCA* et des autres mutations, a été réalisée par séquençage à haut-débit (NGS). Brièvement, l'ADN génomique total a été extrait à partir de 5 ml de sang recueillis sur tube EDTA. Les séquences codantes d'un panel de 25 gènes (451 régions exoniques) incluant *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* et *TP53* ont été capturées, amplifiées et séquencées (séquençage par synthèse, Illumina). Après alignement sur le génome de référence (GRCh37/hg19), les variants ont été détectés en utilisant une approche de type ANNOVAR. Tous les variants caractérisés d'intérêt médical (variants de classe 5) ont été confirmés par séquençage Sanger, soit à partir d'un second tube de sang ou un frottis jugal. L'intérêt de cette approche est de pouvoir non seulement caractériser les mutations des gènes *BRCA* mais également de 23 autres gènes analysés simultanément.

Dans le cadre d'une détermination de statut (mutation connue dans la famille ou caractérisée lors de l'essai clinique OlympiA), un séquençage selon la méthode de Sanger centré sur la mutation à caractériser a été réalisé.

Certaines patientes faisaient parti de l'essai clinique OlympiA qui est une étude internationale de phase III randomisée en double aveugle. Elle évalue l'efficacité et la tolérance d'un traitement adjuvant par Olaparib comparé à un placebo chez des patientes avec mutation constitutionnelle de *BRCA1*, 2, HER2 négatif, et ayant entièrement terminé leur traitement local pour cancer du sein. L'objectif principal de cette étude est la survie sans maladie. Dans le cadre de cet essai, le criblage a été réalisé au moyen du test commercial BRCAanalysis® par le laboratoire Myriad Genetics¹³. Dans ce test, seules les mutations des gènes *BRCA* ont été recherchées, ne permettant pas de caractériser d'éventuelles mutations sur d'autres gènes.

Les patientes ont bénéficié soit d'un protocole de recherche rapide de mutation, durant entre 3 et 9 semaines avec rendu du résultat avant la chirurgie, soit d'une recherche à posteriori de la séquence thérapeutique avec un rendu du résultat un an après.

2.8. Suivi des patientes

Une consultation de surveillance avec un examen clinique a été effectuée tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans, alternativement par le chirurgien, l'oncologue, le radiothérapeute, le gynécologue de ville, et le médecin traitant. L'imagerie sénologique par mammographie et échographie est annuelle. Les patientes mutées *BRCA* ont eu une IRM mammaire annuelle en plus du bilan standard.

La réalisation d'une chirurgie de réduction du risque mammaire ou annexielle a été recueillie. Chez une patiente de notre étude en rémission, cette chirurgie est considérée comme prophylactique.

2.9 Définition de la rechute et du calcul de survie

Le modèle de standardisation de Hudis¹⁴ a été utilisé pour définir les termes suivants:

Une rechute locale (RL) est la présence confirmée histologiquement de cancer au niveau du même sein, qu'il soit in situ ou invasif après chirurgie conservatrice.

Une rechute locorégionale est l'envahissement homolatéral des aires ganglionnaires ou de la paroi thoracique.

Une rechute controlatérale (RCL) est la présence d'un cancer dans le sein controlatéral.

Une rechute métastatique est la présence de cellules carcinomateuses d'origine mammaire à distance du sein.

Les durées de survie ont été calculées à partir de la date initiale de diagnostic du cancer.

La survie globale a été calculée jusqu'à la date de décès de la patiente, toutes causes confondues.

La survie sans maladie à distance a été calculée jusqu'à la date de la rechute métastatique ou du décès (ont été exclues les rechutes locales, locorégionales ou controlatérale).

La survie sans maladie invasive a été calculée jusqu'à la date de toute rechute invasive (locale, locorégionale, controlatérale ou à distance), incluant l'apparition d'un nouveau cancer ou un décès (ont été exclus les cancers in situ).

L'analyse du suivi des patientes de l'étude a été arrêtée en Février 2018.

2.10. Analyse statistique

Les variables qualitatives sont décrites par des effectifs et des proportions, les variables quantitatives par des médianes et des moyennes.

La comparaison des variables qualitatives est réalisée par le test du Chi2 et le test de Fisher lorsque les effectifs théoriques sont inférieurs à 5. Un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

La survie est évaluée par la méthode de Kaplan Meier. Les médianes sont reportées avec leur intervalle de confiance à 95 %.

III. Résultats

3.1. Description de la population

Entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2015, 988 patientes ont été traitées à l’Institut Bergonié pour un cancer du sein localement avancé par de la CNA.

Parmi ces patientes, 151 ont bénéficié d’une recherche de mutation constitutionnelle des gènes *BRCA* au minimum.

Vingt-neuf patientes ont été exclues de l’analyse car :

- sept patientes ont présenté un cancer du sein bilatéral synchrone
- sept patientes ont présenté un cancer du sein inflammatoire T4d
- cinq patientes ont présenté un variant de signification inconnue après analyse génétique
- quatre patientes ont eu une progression rapide de la maladie et n’ont pas eu la séquence thérapeutique complète
- trois patientes ont eu une chirurgie première
- une patiente a présenté un cancer thyroïdien synchrone métastatique
- une patiente a refusé la chirurgie
- une patiente a eu un arrêt prématuré de la radiothérapie

Cent-vingt-deux patientes sont incluses et correspondent à la population de notre étude.

Parmi elles, vingt-huit patientes (23 %) présentent une mutation constitutionnelle :

- 19 concernant le gène *BRCA1*
- 7 concernant le gène *BRCA2*
- 1 concernant le gène *MSH6*
- 1 concernant le gène *TP53*

Les caractéristiques cliniques et les traitements sont détaillés dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques.

	Population totale n=122 n (%)	Présence de mutation n=28 n (%)	Absence de mutation n=94 n (%)	p
Age moyen	39,4	36,7	40,1	0,0032
< 30 ans	14 (11,5 %)	9 (32,1 %)	5 (5,3 %)	
> 30 ans et < 40 ans	52 (42,6 %)	9 (32,1 %)	43 (45,7 %)	
> 40 ans et < 50 ans	45 (36,9 %)	9 (32,1 %)	36 (38,3 %)	
> 50 ans	11 (9 %)	1 (3,6 %)	10 (10,6 %)	
IMC				
< 20	19 (15,6 %)	5 (17,9 %)	14 (14,9 %)	
> 20 et < 25	68 (55,7 %)	12 (42,9 %)	56 (59,6 %)	
> 25 et < 30	18 (14,8 %)	6 (21,4 %)	12 (12,8 %)	
> 30 et < 40	17 (13,8 %)	5 (17,9 %)	12 (12,8 %)	
Statut hormonal				
Ménopausée	9 (7,4 %)	1 (3,6 %)	8 (8,5 %)	
Péri-ménopause	3 (2,5 %)	2 (7,1 %)	1 (1,1 %)	
Non ménopausée	109 (89,3 %)	25 (89,3 %)	84 (89,4 %)	
Stade tumoral clinique				
T0	1 (0,8 %)		1 (1,1 %)	
T1	5 (4 %)		5 (5,3 %)	
T2	78 (63,9 %)	19 (67,9 %)	59 (62,8 %)	
T3	34 (27,9 %)	8 (28,6 %)	26 (27,7 %)	
T4b	3 (2,5 %)	1 (3,6 %)	2 (2,1 %)	
Tx (atteinte axillaire unique)	1 (0,8 %)		1 (1,1 %)	
Stade ganglionnaire clinique				
N0	63 (51,6 %)	16 (57,1 %)	47 (50 %)	
N1	58 (47,5 %)	12 (42,9 %)	46 (48,9 %)	
N2	1 (0,8 %)		1 (1,1 %)	
Histologie biopsie				
Canalaire infiltrant	119 (97,5 %)	27 (96,4 %)	92 (97,9 %)	
Canalaire infiltrant et mucineux	1 (0,8 %)		1 (1,1 %)	
Canalaire in situ et emboles	1 (0,8 %)		1 (1,1 %)	
Métaplasique sarcomatoïde	1 (0,8 %)	1 (3,6 %)		
Grade SBR				
1	1 (0,8 %)	1 (3,6 %)		
2	39 (32 %)	8 (28,6 %)	31 (33 %)	
3	80 (65,6 %)	18 (64,3 %)	62 (66 %)	
NP	2 (1,6 %)	1 (3,6 %)	1 (1,1 %)	
Récepteurs Estrogène				
Négatifs	72 (59 %)	22 (78,6 %)	50 (53,2 %)	0,0165
Positifs	50 (41 %)	6 (21,4 %)	44 (46,8 %)	
Récepteurs Progestérone				
Négatifs	76 (62,3 %)	21 (75 %)	55 (58,5 %)	0,1140
Positifs	46 (37,7 %)	7 (25 %)	39 (41,5 %)	
Protéine HER2				
Non surexprimée	99 (81,1 %)	23 (82,1 %)	76 (80,9 %)	
Surexprimée	22 (18 %)	4 (14,3 %)	18 (19,1 %)	
NP	1 (0,8 %)	1 (3,6 %)		
Triple négatif	58 (47,5 %)	18 (64,3 %)	40 (42,5 %)	0,0432

Tableau 2. Caractéristiques des traitements.

	Population totale n=122 n (%)	Présence de mutation n=28 n (%)	Absence de mutation n=94 n (%)	p
Chimiothérapie				
Anthracyclines-Taxanes	117 (95,9 %)	27 (96,4 %)	90 (95,7 %)	
Anthracycline	1 (0,8 %)		1 (1,1 %)	
Carboplatine-Taxanes	1 (0,8 %)	1 (3,6 %)		
Lapatax	3 (2,4 %)		3 (3,3 %)	
Herceptine				
Non	97 (79,5 %)	23 (82,1 %)	74 (78,7 %)	
Oui	25 (20,5 %)	5 (17,9 %)	20 (21,3 %)	
Chirurgie de la tumeur				
Tumorectomie	82 (67,2 %)	15 (53,6 %)	67 (71,3 %)	0,0798
Mastectomie	40 (32,8 %)	13 (46,4 %)	27 (28,7 %)	
Chirurgie ganglionnaire				
Ganglion sentinelle	27 (22,1 %)	5 (17,9 %)	22 (23,4 %)	0,5348
Curage axillaire	95 (77,9 %)	23 (82,1 %)	72 (76,6 %)	
Résultats histologiques				
Réponse complète	44 (36,1 %)	10 (35,7 %)	34 (36,2 %)	
Détails taille de la tumeur				
ypT1	50 (40,9 %)	16 (57,2 %)	34 (36,3 %)	0,0297
ypT2	23 (18,9 %)	1 (3,6 %)	22 (23,4 %)	
ypT3	5 (4,1 %)	1 (3,6 %)	4 (4,3 %)	
Détails atteinte axillaire				
ypN0	84 (68,9 %)	21 (75 %)	63 (67 %)	0,9077
ypN1	27 (22,2 %)	5 (17,8 %)	22 (23,4 %)	
ypN2	10 (8,2 %)	2 (7,2 %)	8 (8,5 %)	
ypN3	1 (0,8 %)		1 (1,1 %)	
CCIS associé				
Non	71 (58,2 %)	20 (71,4 %)	51 (54,3 %)	0,1058
Oui	51 (41,8 %)	8 (28,6 %)	43 (45,7 %)	
Radiothérapie				
Aucune	1 (0,8 %)		1 (1,1 %)	
Sein	95 (77,8 %)	19 (67,8 %)	76 (80,5 %)	
Paroi	25 (20,5 %)	8 (28,6 %)	17 (18 %)	
Sus et sous claviculaire	117 (95,9 %)	28 (100 %)	89 (94,7 %)	
CMI	95 (77,8 %)	25 (89,3 %)	70 (74,4 %)	
Axillaire	3 (2,5 %)	1 (3,6 %)	2 (2,1 %)	
Boost	80 (65,6 %)	15 (53,6 %)	65 (69,1 %)	
Hormonothérapie				
Non	70 (57,3 %)	20 (71,4 %)	50 (53,2 %)	
Oui	52 (42,6 %)	8 (28,6 %)	44 (46,8 %)	

Toutes les tumeurs des patientes porteuses d'une mutation sont des carcinomes de type canalaire infiltrant hormis une patiente porteuse d'une mutation sur le gène *MSH6* qui présente un carcinome de type métaplasique sarcomatoïde.

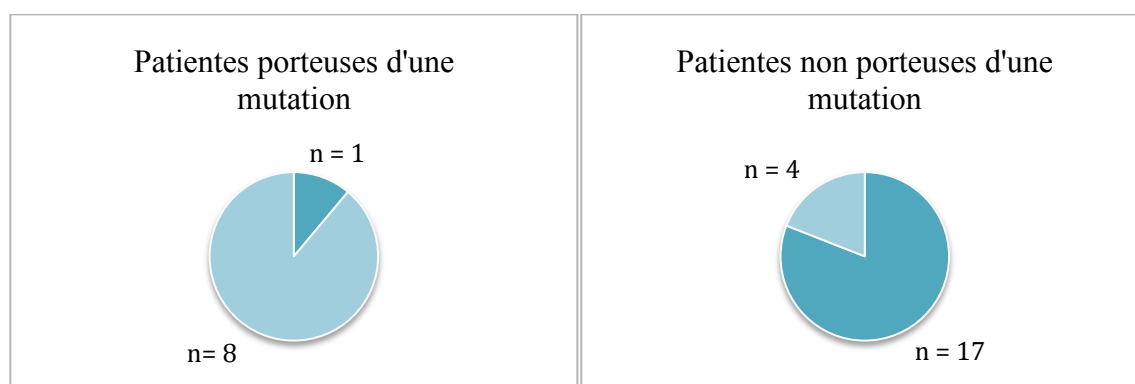
3.2. Timing du résultat de la recherche oncogénétique et choix chirurgical

Un quart de notre population (30 patientes soit 24,6 % des effectifs) ont connu leur statut mutationnel avant la chirurgie.

Pour 4 patientes, la recherche a été ciblée sur une mutation *BRCA* familiale connue. Pour 8 patientes, il s'agissait d'une inclusion au protocole OlympiA et la recherche a concerné uniquement la caractérisation de mutation dans les gènes *BRCA*. Pour les autres, la recherche a été élargie au panel de mutations de 25 gènes. Les patientes dont la connaissance de la présence de la mutation précède la chirurgie ont eu plus de mastectomies (8 patientes sur 9) comparé aux patientes non mutées (4 patientes sur 21) ($p = 0,0006$). (Diagramme 1)

Diagramme 1. Influence de la connaissance du statut mutationnel sur le type de chirurgie pratiquée.

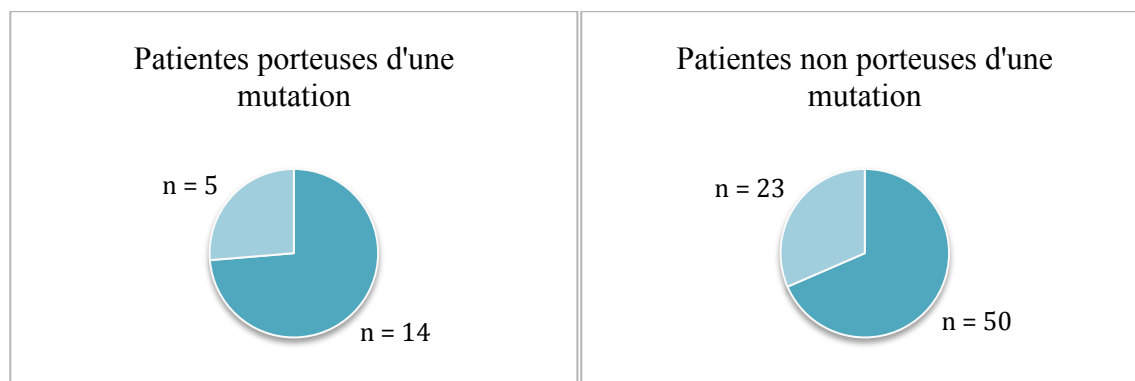
Connaissance du statut mutationnel avant la chirurgie



En bleu foncé : chirurgie conservatrice

En bleu clair : mastectomie totale

Connaissance du statut mutationnel après la chirurgie



En bleu foncé : chirurgie conservatrice

En bleu clair : mastectomie totale

3.3. Taux et description des rechutes

Après un suivi médian de 4,32 ans, nous avons observé huit rechutes locales et controlatérales.

Cinq patientes ont développé une RL après une chirurgie conservatrice ($n = 82$), 3 parmi 15 patientes porteuses d'une mutation (deux patientes porteuses d'une mutation sur le gène *BRCA 1* et une sur le gène *BRCA 2*) et 2 parmi 67 patientes non porteuses d'une mutation ($p = 0,0403$).

Le délai médian de la rechute locale est de 4,05 ans.

Trois patientes ont développé une RCL parmi toutes les patientes ($n = 122$), deux parmi 28 patientes porteuses d'une mutation et une parmi 94 patientes non porteuses d'une mutation ($p = 0,13$).

Une de ces patientes présente une mutation sur le gène *BRCA 1* et a eu un traitement conservateur lors du premier cancer. Une autre présente une mutation sur le gène *TP53* et a eu une mastectomie totale lors du premier cancer. La troisième non porteuse de mutation, a eu un traitement conservateur lors du premier cancer.

Le délai médian de la rechute controlatérale est de 7,94 ans.

Les huit patientes qui ont eu une récurrence, n'ont connu les résultats de la recherche oncogénétique qu'après traitement du premier cancer.

La recherche oncogénétique a été faite pour trois patientes après la récurrence. Pour une patiente, la récurrence est survenue avant le résultat définitif de la recherche. Les autres connaissaient leur statut mutationnel avant la récurrence.

Quatre patientes non porteuses de mutation ont développé une rechute locorégionale avec un délai médian de 2,12 ans.

Dix-huit patientes (14,75 %) ont développé une rechute métastatique avec un délai médian de 1,94 an. Il s'agit de trois patientes parmi les 28 porteuses d'une mutation (10,7 %) et de 15 patientes parmi les 94 non porteuses d'une mutation (15,9 %).

3.4. Chirurgie de réduction de risque et reconstruction mammaire

Parmi les 40 mastectomies premières de notre population, 42,5 % (n = 17) ont eu une RMI. La séquence inversée a concerné 70,6 % de ces reconstructions (n = 12).

Un total de 65 mastectomies a été réalisées : 40 mastectomies premières, 6 secondaires à une récurrence, et 19 prophylactiques.

La reconstruction a été réalisée chez 81,5 % (n = 53) de ces patientes. Dans 74 % des cas elle a été immédiate, dans 26 % secondaire.

Au sein de la population porteuse d'une mutation, quatre patientes ont eu une mastectomie prophylactique homolatérale après traitement initial conservateur et 14 une mastectomie prophylactique controlatérale (50 %).

Une patiente non porteuse d'une mutation a eu une mastectomie prophylactique bilatérale.

Il s'agit d'une patiente traitée par chirurgie conservatrice deux ans plus tôt, pour qui le test de la recherche oncogénétique est revenu négatif. La demande de chirurgie prophylactique bilatérale a été validée en RCP d'oncogénétique suite à sa demande. L'histoire personnelle et familiale de cette patiente a été marquée par le cancer (cancer du sein à l'âge de 30 ans, cancer du sein chez sa grand-mère maternelle, cancer du sein et du col de l'utérus chez sa grande tante maternelle).

Une chirurgie annexielle prophylactique a été réalisée chez 12 patientes porteuses d'une mutation (42,8 %) et 4 non porteuses de mutation (4,2 %). Il s'agit pour 14 patientes d'une annexectomie bilatérale et pour deux patientes d'une fimbriectomie bilatérale.

3.5. Taux de survie

A deux ans, la survie globale est de 100 %, à 4 ans de 89 % (IC 95 % : 81,4-94,3). (Figure 1)

A 4 ans, dans la population porteuse d'une mutation le taux est de 92 % (IC 95 % : 72-98) et de 88 % (IC 95 % : 78-94) dans la population non porteuse de mutation. (Figure 2)

La survie sans maladie à distance est de 92 % et 82 % à respectivement 2 ans et 4 ans.

Dans la population porteuse d'une mutation, le taux est de 92 % (IC 95 % : 74-98) à 4 ans et dans la population non porteuse d'une mutation de 79 % (IC 95 % : 67-87). (Figure 3)

La survie sans maladie invasive est de 91 % et 81 % à respectivement 2 ans et 4 ans.

Dans la population porteuse d'une mutation, le taux est de 89 % (IC 95 % : 70-96) à 4 ans et dans la population non porteuse d'une mutation de 78 % (IC 95 % : 67-85). (Figure 4)

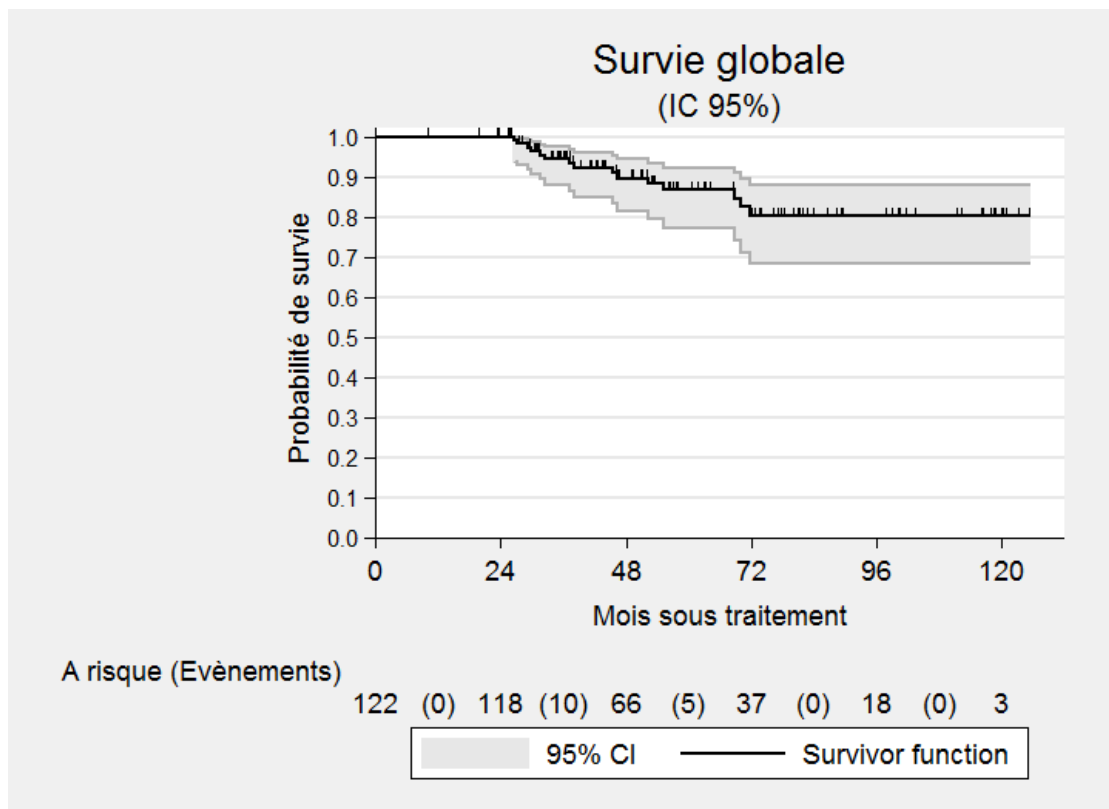


Figure 1. Courbe de survie globale.

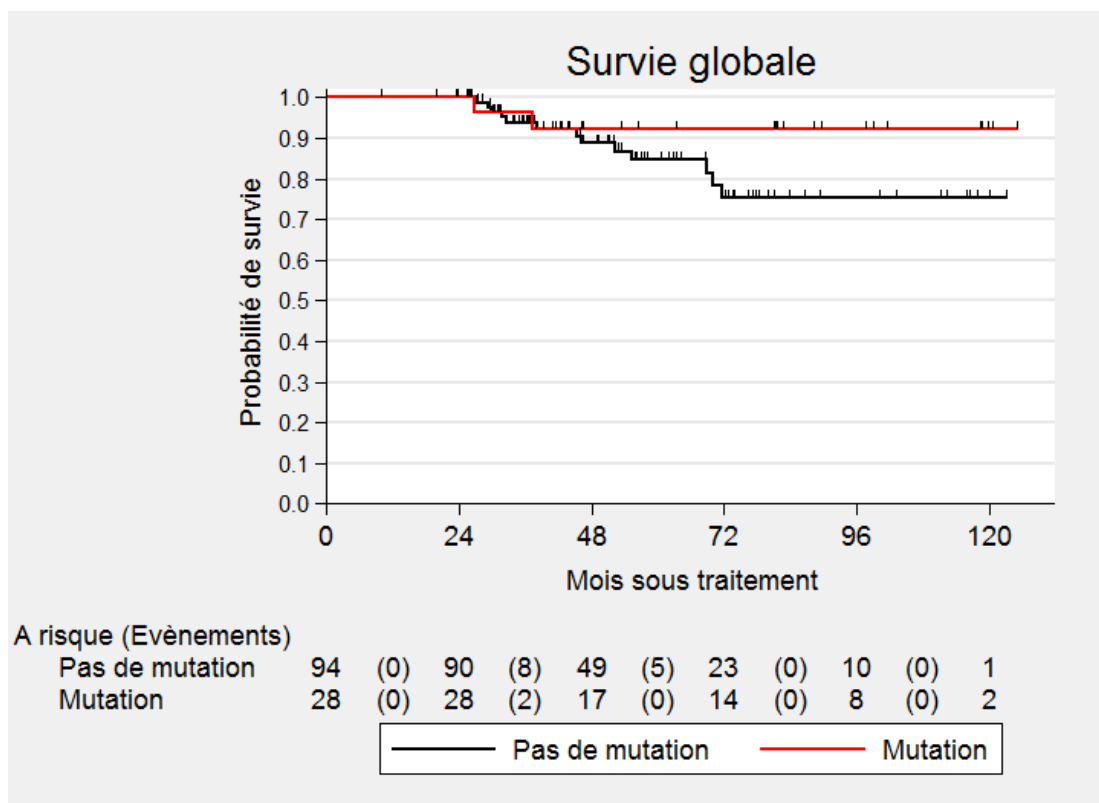


Figure 2. Courbe de survie globale de la population porteuse ou non d'une mutation.

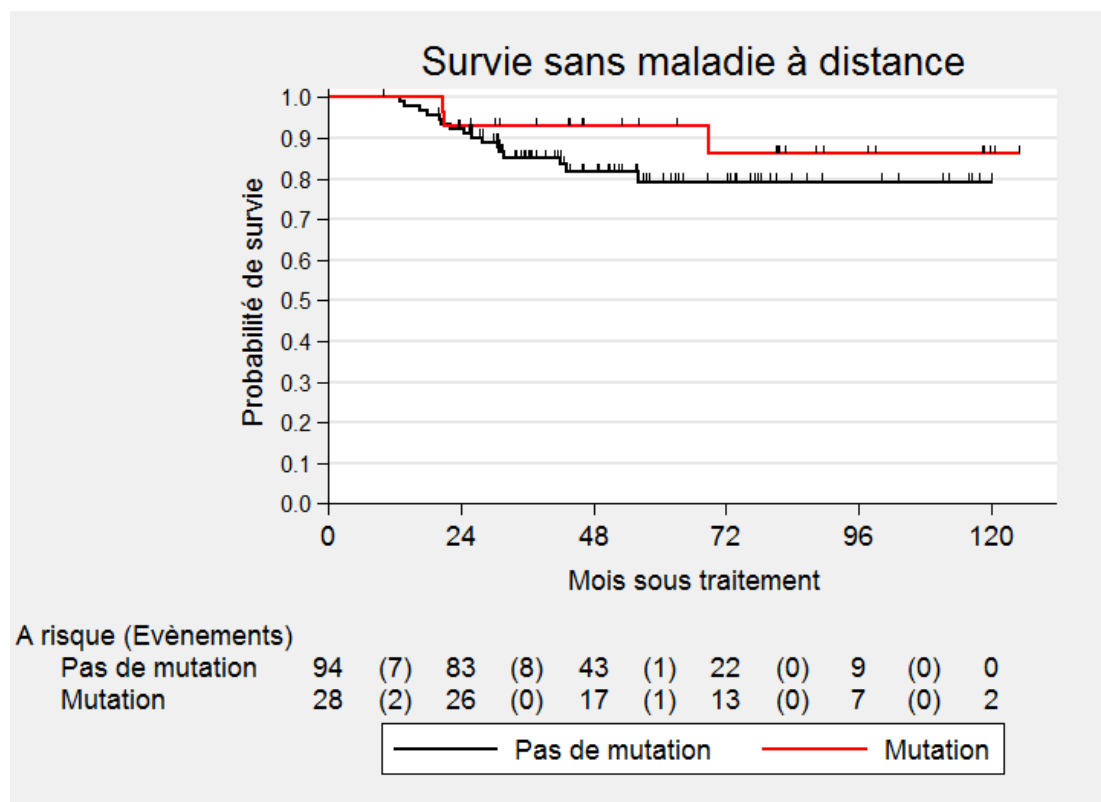


Figure 3. Courbe de survie sans maladie à distance de la population porteuse ou non d'une mutation.

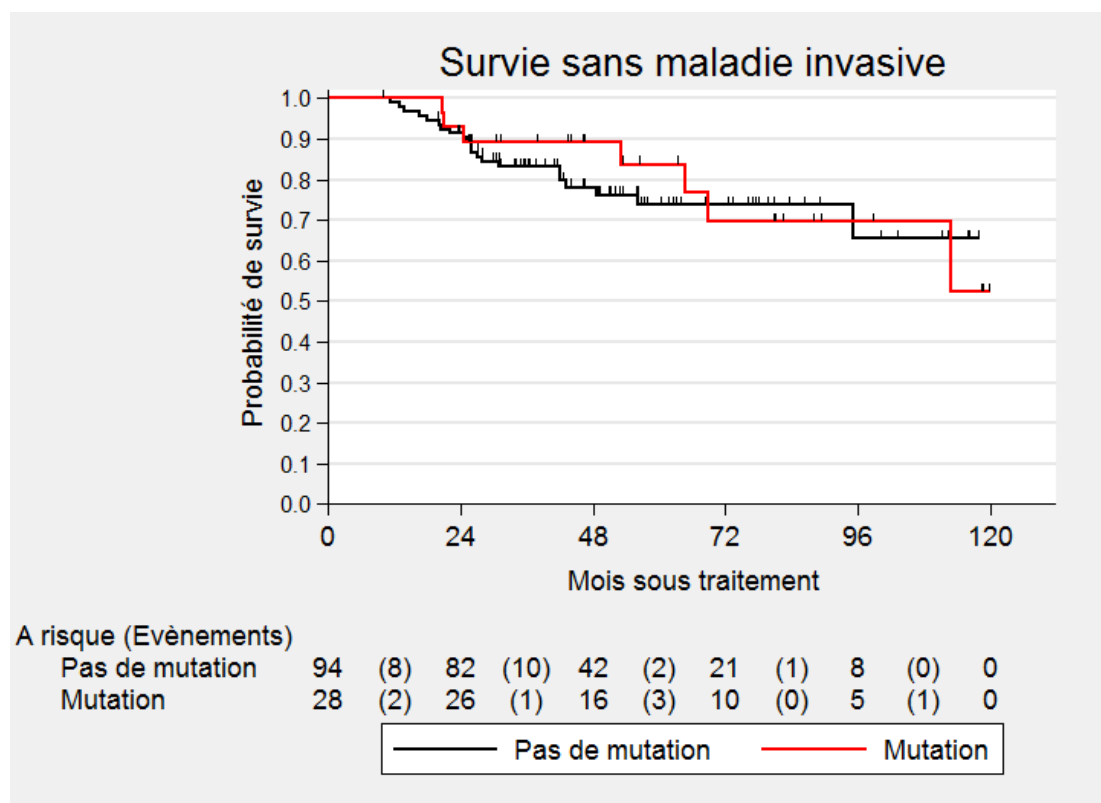


Figure 4. Courbe de survie sans maladie invasive de la population porteuse ou non d'une mutation.

La survie globale de la sous-population triple négative est de 100 % à 2 ans.

A 4 ans, elle est de 84 %, 94 % (IC 95 % : 65-99) dans la population porteuse d'une mutation et 79 % (IC 95 % : 58-90) dans la population non porteuse d'une mutation. (Figure 5)

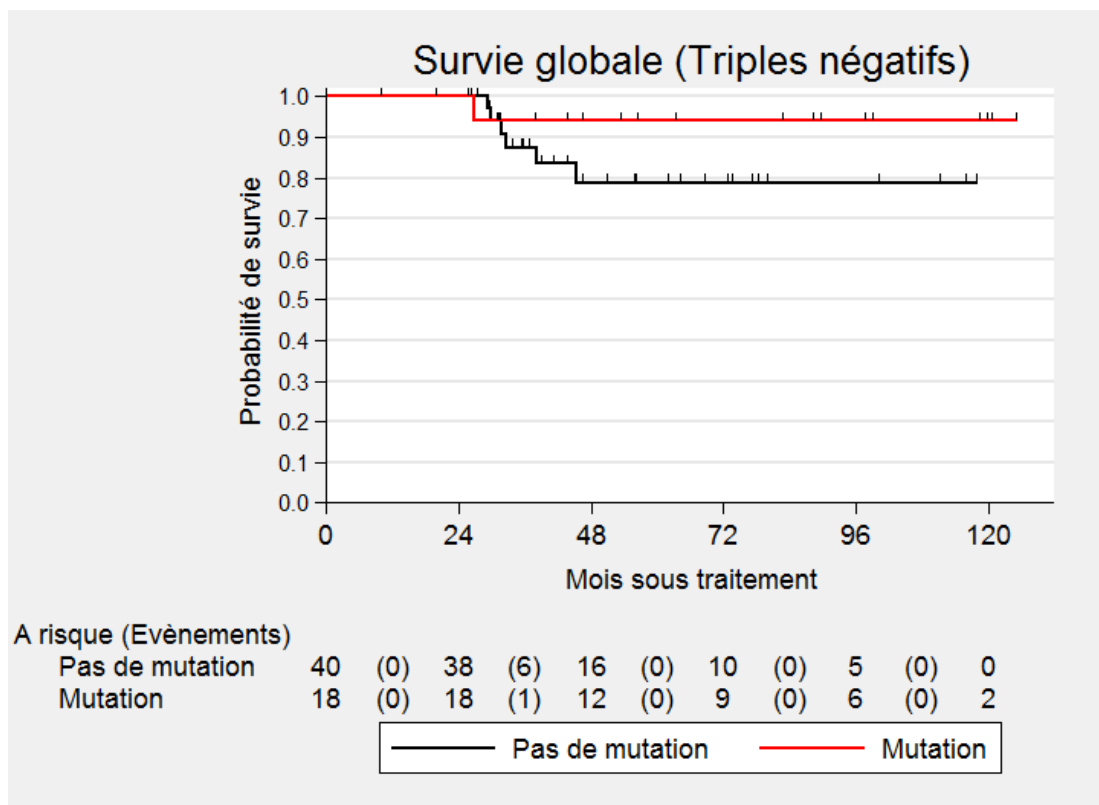


Figure 5. Courbe de survie globale dans la sous population triple négative porteuse ou non d'une mutation.

IV. Discussion

4.1. Population de l'étude

Les patientes de notre étude présentent toutes une tumeur localement avancée unilatérale, traitée par CNA et pour lesquelles une recherche de mutation a été faite.

Dans la littérature, les études qui comparent une population porteuse d'une mutation *BRCA* et non porteuse d'une mutation après CNA ont principalement pour objectif d'observer l'influence de la CNA, sur les taux de réponse complète histologique, la survie sans maladie et la survie globale.

Nous citons les deux études suivantes.

L'étude rétrospective Allemande de Wunderle¹⁵ qui compare les patientes porteuses de la mutation *BRCA* et non porteuse de la mutation après CNA sur la période de 1997 à 2015. Parmi les 1575 patientes qui ont eu de la CNA (incluant des sels de platine), 355 patientes ont eu la recherche oncogénétique, 16,6 % de la population était porteuse de la mutation *BRCA 1* ou 2.

L'analyse de Fasching de l'étude Gepar Quinto¹⁶, qui incluait exclusivement des tumeurs triples négatives. Parmi les 671 patientes après CNA (EC, TXT +/- bevacizumab), 469 ont eu une recherche oncogénétique, 15,8 % étaient porteuses de la mutation *BRCA 1* ou 2.

Notre étude est originale car nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude qui compare après CNA les taux de RL et RCL du cancer du sein des patientes porteuses ou non d'une mutation.

4.2. Recherche mutationnelle

Il est estimé que dans la population générale, 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique¹⁷.

Toutes nos patientes ont eu une recherche de mutation constitutionnelle des gènes *BRCA* au minimum et élargie à un panel de 25 gènes en l'absence d'inclusion à l'essai OlympiA ou de recherche ciblée sur une mutation familiale connue.

De récentes études ont montré que dans 50 % des cas, les gènes mutés responsables de la prédisposition au cancer du sein et/ou de l'ovaire sont des gènes autres que *BRCA*¹⁸.

Notre taux de patientes porteuses d'une mutation est plus élevé que dans les études précédemment décrites (23 vs 16,6 et 15,8 %)^{15,16}. Nous avons élargi l'inclusion à toutes les patientes porteuses d'une mutation y compris pour d'autres mutations que les gènes *BRCA*.

Ainsi, une patiente est porteuse d'une mutation sur le gène *MSH6* et une autre sur le gène *TP53*. On ne peut de ce fait, pas comparer nos résultats aux analyses qui observent les taux de rechutes dans une population exclusivement porteuse d'une mutation sur les gènes *BRCA*.

Ces deux gènes font partie des 13 gènes recommandés en analyse de panel par le Groupe Génétique et Cancer^{8,9,19,20} dans les cas de suspicion de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. L'interprétation des résultats reste compliquée en l'état actuel des connaissances pour certains gènes. Nous avons choisi d'inclure ces deux patientes porteuses d'une mutation sur d'autres gènes que les gènes *BRCA* pour essayer d'homogénéiser les groupes testés. Chaque mutation a son risque de développer des cancers. En fonction des antécédents personnels et familiaux, le risque ou sur-risque de cancer du sein n'est pas le même et n'est pas à l'heure actuelle bien connu.

Concernant la mutation d'un des gènes du système *MMR* comme le gène *MSH6* dans notre étude, le risque de cancer du sein est proche de celui de la population générale. Les données épidémiologiques des gènes du système *MMR* dans le cancer du sein sont insuffisantes et les études manquent de puissance. Les mutations du système *MMR* sont incluses dans le panel du fait de l'hétérogénéité du spectre du syndrome de Lynch et de sa fréquence non négligeable. A noter que notre patiente porteuse de la mutation sur le gène *MSH6* présente un type histologique rare. Il s'agit d'un carcinome métaplasique sarcomatoïde, plus agressif et de moins bon pronostic que les carcinomes canauxaires infiltrants de type triples négatifs²¹.

Concernant la mutation du gène *TP53*, les études rapportent un risque très élevé de cancer du sein comme pour les mutations des gènes *BRCA*^{22,23}. Ainsi, la mastectomie bilatérale est une alternative à la surveillance annuelle mammaire qui commence à partir de l'âge de 20 ans par une IRM et une échographie bilatérale⁸. Les mammographies sont à éviter du fait d'une radiosensibilité augmentée. Le risque de développer des cancers radio-induits est décrit par Heymann et al²⁴ en 2010. De ce fait, après un cancer du sein, une alternative à la radiothérapie est à privilégier.

4.3. Caractéristiques cliniques

Notre série sélectionne volontairement des patientes à haut risque : des patientes jeunes de moins de 50 ans, avec des cancers avancés (stade $\geq$ cT2, cN1), de grade 3, de phénotype triple négatif, de moins bon pronostic.

Notre population, n'est bien sûr pas représentative de la population générale.

En comparaison à la population générale, la proportion des patientes de moins de 50 ans s'élève à 22 % (vs 91 % dans notre série) et le taux de tumeurs triples négatives varie de 12 à 18 %²⁵ (vs 47.5 %).

Nos deux groupes de patientes, porteuses ou non d'une mutation, sont similaires en dehors de propriétés connues chez les patientes porteuses d'une mutation sur le gène *BRCA* que nous retrouvons dans notre population.

Concernant les caractéristiques cliniques, les patientes porteuses d'une mutation de notre étude sont plus jeunes que celles qui ne le sont pas ($p = 0,0032$). Les méta analyses d'Antoniou²⁶ et de Chen¹ montrent que la population porteuse d'une mutation *BRCA* est plus à risque de développer un cancer du sein à un âge plus précoce.

Concernant les caractéristiques phénotypiques tumorales, les patientes porteuses d'une mutation de notre étude ont plus fréquemment des tumeurs avec des récepteurs aux oestrogènes négatifs ($p = 0,0165$) et des récepteurs progestérones négatifs (NS). Dans l'étude d'Arun²⁷ ainsi que l'étude de Pierce²⁸ qui comparent une population porteuse d'une mutation *BRCA 1, 2* à un groupe contrôle non porteur de la mutation, cette différence est aussi retrouvée.

Presque la moitié de notre population présente des tumeurs de phénotype triple négatif, plus fréquemment les patientes porteuses de la mutation ($p = 0,0432$). Dans la littérature, 57 % des cancers *BRCA1* et 23 % des cancers *BRCA2*²⁹ sont triples négatifs.

La proportion de tumeurs qui sur-expriment Her2 est similaire (18 %) aux études descriptives (15-20 %)^{27,30}.

4.4. Timing du résultat de la recherche oncogénétique et choix chirurgical

Un quart de notre population a bénéficié d'un résultat de la recherche de mutation constitutionnelle en amont de la chirurgie. Dans cette situation, nos résultats apportent un argument de discussion supplémentaire sur la stratégie chirurgicale à proposer aux patientes. En effet, lorsque les patientes sont porteuses d'une mutation, la mastectomie est la chirurgie la plus pratiquée ($p = 0,0006$).

La NGS, véritable révolution technologique, permet la recherche de mutation génétique en un temps record par rapport à ce qui était proposé il y a une quinzaine d'années.

L'étude Sud-Coréenne de Park³¹ qui avait pour objectif de comparer la décision chirurgicale des patients porteuses d'une mutation *BRCA* en fonction de la connaissance du statut, avant ou après la chirurgie, a montré une différence de choix de traitement significative entre les deux groupes ($p = 0,017$). Ainsi, sur 164 patientes testées porteuses d'une mutation entre

2004 et 2015, 9,1 % connaissaient leur statut avant la chirurgie (n = 15) et ont choisi la mastectomie uni ou bilatérale. A la différence de notre étude, seulement 19 % des patientes avaient reçu de la chimiothérapie néoadjuvante, et les cancers étaient moins avancés.

Une autre étude plus récente de Chiba et al³² a montré que lorsque le statut vis-à-vis de la mutation de *BRCA* était connu avant chirurgie, 87,3 % des patientes avaient opté pour une mastectomie unilatérale et même la plupart du temps bilatérale, alors qu'elles n'étaient que 48,4% à bénéficier d'un traitement radical uni ou bilatéral lorsque la mutation du gène *BRCA* n'était pas connue avant la chirurgie. Parmi les 51,6 % de patientes qui avaient choisi un traitement conservateur, 59 % d'entre elles avaient souhaité une mastectomie prophylactique dans un second temps ($p < 0,0001$).

L'impact psychologique de la connaissance du statut mutationnel avant la chirurgie a été étudié dans une étude observationnelle de Wevers et al³³, les trois quarts des patientes la recommandent et les autres ne la déconseillent pas.

Wevers et al montrent également que la connaissance précoce de la mutation est considérée comme utile par les patientes à haut risque nouvellement diagnostiquées et par les professionnels³⁴. Dans cette étude, le chirurgien est considéré comme l'interlocuteur le plus approprié par les patientes pour la proposition du test et la discussion chirurgicale qui s'en suit.

Il paraît important de nos jours de pouvoir proposer à toutes les patientes pour lesquelles on suspecte sur des arguments familiaux, cliniques ou histologiques une mutation constitutionnelle, une recherche génétique rapide.

4.5. Traitements

Les réponses histologiques à la CNA sont meilleures chez les patientes porteuses d'une mutation de notre étude ($p = 0,0297$) sans différence pour la réponse histologique complète entre les deux groupes (35,7 % vs 36,2 %).

Les études de Wunderle¹⁵ et Fasching¹⁶ trouvent des résultats de pCR augmentés chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA*, pour Wunderle quel que soit le phénotype, et pour Fasching en cas de lésion triple négative exclusivement. Dans la première étude, le type de chimiothérapie utilisé incluait pour une partie de la population des sels de platine et pour la seconde du bévacizumab, traitements non utilisés sur les patientes de notre étude. Nous n'avons pas assez d'effectif pour montrer une différence de pCR en fonction du type de chimiothérapie ce qui doit influencer sur le taux de pCR pour la sous population porteuse d'une mutation. A noter que dans notre étude le nombre de patientes avec des tumeurs localement

avancées de taille ≥ 5 cm comparativement à l'étude de Wunderle (28 % vs 5 %) est plus élevé.

Les traitements par CNA, le type de chirurgie axillaire, la radiothérapie, l'hormonothérapie sont similaires entre nos deux groupes. En cas de connaissance du statut mutationnel en amont de la chirurgie mammaire, on constate un taux plus élevé de mastectomie.

4.6. Rechutes locales

Nous avons observé plus de RL et de RCL dans la population porteuse d'une mutation comparé à la population non porteuse d'une mutation.

Dans la littérature, le risque de RL du cancer du sein augmente avec la période de suivi et en cas de mutation^{2,28,35}.

La méta-analyse de Valachis en 2014³⁶ (portant sur 10 études, dont 6 de cohortes et 4 cas-témoins), analyse les taux de RL des patientes porteuses d'une mutation sur le gène *BRCA* et non porteuses de la mutation après traitement chirurgical conservateur. Avec 526 patientes porteuses de la mutation et 2320 non porteuses de la mutation, cette méta-analyse montre une augmentation du risque de RL des patientes porteuses de la mutation. Le taux de RL est de 17,3 % (IC 95 % : 11,4-24,2) chez les patientes en cas de mutation contre 11 % (IC 95 % : 6,5-15,4) en l'absence de mutation. Cette augmentation n'est pas statistiquement significative (RR 1,45 ; IC 95 % : 0,98-2,14 ; $p = 0,07$).

En revanche, en analyse de sous-groupe, cette augmentation du risque devient statistiquement significative au-delà de 7 ans de suivi médian. Le taux de RL est de 23,7 % (IC 95 % : 12,1-37,8) chez les patientes porteuses de mutation contre 15,9 % (IC 95 % : 8,7-24,8 %) chez les patientes non porteuses de mutation (RR 1,51 ; IC 95 % : 1,15-1,98 ; $p = 0,003$).

Avant sept années de suivi médian, le risque est augmenté mais non statistiquement significatif. Le risque de RL est de 11,7 % (IC 95 % : 8,2-15,6) chez les patientes porteuses de mutation contre 8,9 % (IC 95 % : 4,8-14,2) chez les patientes non porteuses de mutation (RR 1,38 ; IC 95 % : 0,53-3,6 ; $p = 0,51$).

Avant 5 ans, dans la revue de la littérature de Bordeleau en 2010³⁷, il n'est pas montré de différence de RL significative entre les populations porteuses de mutation *BRCA 1, 2* et la population générale. Ce risque augmente à partir de 5 ans.

Pierce en 2010²⁸, confirme une augmentation du risque homolatéral après 7 ans en cas de mutation *BRCA 1, 2* après traitement conservateur. Le risque cumulé à 15 ans en cas de traitement conservateur est de 23,5 % vs 5,5 % en cas de mastectomie ($p < 0,001$).

Dans notre étude, nous avons utilisé les critères de standardisation de Hudis et al³⁸, ainsi la rechute locale ne concerne que les patientes traitées par chirurgie conservatrice. La rechute cutanée est considérée comme une rechute locorégionale. Nous n'en avons pas constaté.

L'étude d'Haffty³⁹, montre également une augmentation à 12 ans de suivi du taux de RL chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA* avec un taux de 49 % contre 21 % chez les patientes non porteuses de mutation ($p = 0,007$) et une augmentation du taux de RCL, 42 % contre 9 % ($p = 0,001$).

Dans l'étude de Metcalfe⁴⁰, le risque cumulé à 15 ans de récurrence homolatérale après traitement conservateur est de 15,8 % chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA 1, 2* (IC95 % : 10,6-21).

Il est intéressant de voir que dans notre population qui est traitée initialement par de la CNA, malgré de faibles effectifs et un suivi médian de moins de 5 ans, les taux de RL sont plus importants dans la population porteuse d'une mutation avec un résultat significatif, et cela avec un délai plus court que ce qui est décrit dans la littérature.

4.7. Rechutes controlatérales

Concernant le risque de RCL, les patientes porteuses d'une mutation ont eu plus de RCL que les patientes non porteuses d'une mutation, sans différence statistiquement significative.

Nous pensons que nos délais de suivi sont trop courts, nos effectifs faibles, et que le fait que la moitié de notre population mutée ait réalisé une mastectomie prophylactique controlatérale a diminué nos risques de RCL.

Dans la revue de la littérature de Bordeleau³⁷, le risque à 10 ans des patientes porteuses d'une mutation *BRCA 1* et *2* est de 20 à 40 % vs 5 à 6 % dans la population générale.

D'après Mavaddat², dans une étude de cohorte prospective anglaise, le risque cumulé de cancer controlatéral à 70 ans s'élève à 83 % pour les patientes porteuses d'une mutation *BRCA 1* et à 62 % pour les patientes porteuses d'une mutation *BRCA 2* ce qui justifie la pratique de mastectomie prophylactique dans cette population. Les professionnels incitent les patientes à réaliser ce geste en fonction des facteurs pronostic du premier cancer en alternative à la surveillance active.

4.8. Reconstructions mammaires

Nos chiffres de reconstruction mammaire sont élevés.

Comparativement au taux français, une étude épidémiologique de Nègre et al⁴¹ a recueilli à travers les données du PMSI, le taux de RMD et RMI en France entre 2008 et 2014.

En 2014, le taux de RMI était de 18,9 % et le taux de RMD pour les patientes incluses entre 2008 et 2009 était de 17,6 %.

Comparativement aux Etats-Unis, en 2007, le taux global de reconstructions était de 56 %, en 2008, dont un taux de RMI de 37,8 %⁴². L'étude californienne de Jabo⁴³, décrit un taux de 24,2 % de RMI sur les 56782 patientes ayant eu une mastectomie de 2004 à 2014.

4.9. Survie

La survie globale de toute la population de notre étude est la même à deux ans.

A 4 ans, nos courbes de survie montrent une tendance à une meilleure survie des patientes porteuses d'une mutation, tendance également constatée en analyse de sous-groupe des phénotypes triples négatifs des patientes porteuses d'une mutation.

Dans la littérature, les études sur la survie des patientes porteuse de la mutation *BRCA* comparées à la population générale montrent des résultats contradictoires.

Van Den Broek⁴⁴ a publié une méta-analyse portant sur 66 études qui met en avant la tendance à une diminution de la survie spécifique et de la survie globale des patientes porteuses d'une mutation *BRCA 1, 2* par rapport à la population non porteuse de la mutation dans le cancer du sein.

Dans la récente étude prospective POSH⁴⁵, Copson a cherché à déterminer l'effet de la mutation *BRCA* sur l'évolution du cancer du sein dans une population jeune de moins de 40 ans. Dans cette étude portant sur 2733 patientes dont 338 porteuses d'une mutation *BRCA*, il n'a pas été montré de différence statistiquement significative de survie globale ou spécifique entre ces deux populations à 2 ans, 5 ans et 10 ans. L'analyse du sous-groupe de cancer triple négatif (n = 558 qui correspond à 20 % de la population globale de l'étude) a montré une meilleure survie globale des patientes porteuses de la mutation *BRCA* et de phénotype triple négatif (n = 136 soit 24 %) à 2 ans comparé à la population non porteuses de la mutation.

Soit 95 % (IC 95 % : 89-97) contre 91 % (IC 95 % : 88-94) (HR 0,59 ; IC 95 % : 0,35-0,99 ; p = 0,047). L'exclusion de l'analyse en sous-groupe des 31 patientes ayant eu une mastectomie bilatérale dans la première année suivant le diagnostic de cancer ne modifiait pas la survie. Il n'y avait pas de différence statistique de survie globale à 5 et 10 ans dans ce sous-groupe.

D'après Fasching, et suivant l'étude GeparSixto, ces résultats suggèrent une plus grande sensibilité à la chimiothérapie des patientes porteuses de la mutation sur les gènes *BRCA*^{46,47}. Il est admis que dans le cas d'un cancer de l'ovaire, les patientes mutées *BRCA 1, 2* ont une meilleure survie globale comparées à la population globale^{48,49}.

De nouvelles perspectives d'amélioration du pronostic du cancer du sein des patientes porteuses d'une mutation *BRCA*, pourraient venir des prochains résultats des essais de phase II et III qui introduisent des inhibiteurs de PARP.

Utilisés dans le cancer de l'ovaire en rechute platine sensible des patientes mutées *BRCA*, ils apportent une amélioration de la survie sans progression⁵⁰. Récemment la FDA a approuvé l'utilisation de l'Olaparib en situation métastatique des cancers du sein HER2 négatif chez des patientes porteuses d'une mutation *BRCA*⁵¹.

Une amélioration de la survie sans progression a été retrouvée en étude de phase III en situation métastatique, 7 mois pour le groupe Olaparib versus 4,2 mois dans le groupe chimiothérapie seule (RR 0,58 ; IC 95% : 0,43-0,8 ; $p < 0,001$)⁵².

V. Conclusion

Notre étude a montré que le taux de rechute locale et controlatérale du cancer du sein est supérieur dans la population porteuse d'une mutation sur les gènes de prédisposition. Dans le cas de la découverte d'une mutation avant la chirurgie, et après une information complète, la très grande majorité des patientes (89 %) ont opté pour un traitement par mastectomie totale. Les principaux avantages sont de diminuer le risque de rechute locale, d'éviter une mastectomie en territoire irradié en cas de découverte de mutation après le traitement conservateur, et de pouvoir proposer directement une reconstruction mammaire immédiate ou différée. La morbidité liée à une nouvelle intervention chirurgicale peut ainsi être évitée.

Le séquençage haut débit de l'ADN permet de réaliser des tests génétiques rapides et moins coûteux. Cette pratique s'intègre dans l'ère de la médecine personnalisée et prédictive.

Actuellement, la connaissance précoce par les patientes et les chirurgiens du statut mutationnel permet de prendre une décision éclairée et partagée sur la stratégie chirurgicale à réaliser.

Il apparaît donc essentiel que, chez une population sélectionnée de patientes à haut risque d'être porteuse d'une mutation constitutionnelle, la recherche de cette mutation par NGS soit effectuée pendant la CNA.

La généralisation de cette pratique est à promouvoir. Pour cela, une coordination est indispensable, entre les oncogénéticiens, oncologues et chirurgiens, autour de la patiente chez qui on suspecte une composante héréditaire au cancer.

Bibliographie

1. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25:1329–1333.
2. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2013;105:812–22.
3. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2012;21:134–47.
4. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:188–94.
5. Ataseven B, Minckwitz G von. The Impact of Neoadjuvant Treatment on Surgical Options and Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3093–9.
6. Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer | SpringerLink [Internet]. [cité 23 juill 2018]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-011-2108-2>
7. Synthèse_Femmes_porteuses_d_une_mutation_de_BRCA1_ou_BRCA2_mel_20170529.pdf.
8. Tableau-1-genes-inclus-dans-panel-sein-ovaire_CP-UNICANCER-09.11.17.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2018]. Disponible sur: http://www.unicancer.fr/sites/default/files/Tableau-1-genes-inclus-dans-panel-sein-ovaire_CP-UNICANCER-09.11.17.pdf
9. Pujol P, Vande Perre P, Faivre L, Sanlaville D, Corsini C, Baertschi B, et al. Guidelines for reporting secondary findings of genome sequencing in cancer genes: the SFMPP recommendations. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2018 [cité 3 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41431-018-0224-1>
10. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg.* 1995;180:297–306.
11. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France). Risques héréditaires de cancers du sein et de l’ovaire quelle prise en charge?. [Internet]. Paris: INSERM; 1998 [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://ist.inserm.fr/basisrapports/risque.html>
12. Bonaïti B, Alarcon F, Bonadona V, Pennec S, Andrieu N, Stoppa-Lyonnet D, et al. Nouveau système de score pour le diagnostic des prédispositions aux cancers du sein et de l’ovaire associées à BRCA1/2. *Bull Cancer (Paris).* 2011;98:779–95.
13. Tutt ANJ, Kaufman B, Gelber RD, Mc Fadden E, Goessl CD, Viale G, et al. OlympiA: A randomized phase III trial of olaparib as adjuvant therapy in patients with high-risk HER2-negative breast cancer (BC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm). *J Clin Oncol.* 2015;33:TPS1109–TPS1109.
14. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25:2127–32.
15. Wunderle M, Gass P, Häberle L, Flesch VM, Rauh C, Bani MR, et al. BRCA

mutations and their influence on pathological complete response and prognosis in a clinical cohort of neoadjuvantly treated breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171:85-94.

16. Fasching PA, Loibl S, Eidtmann H, Tesch H, Untch M, Hilfrich J, et al. Abstract S5-06: BRCA mutations, therapy response and prognosis in the neoadjuvant GeparQuinto study. *Cancer Res.* 2016;76:S5-06-S5-06.

17. Prédispositions génétiques - Facteurs de risque | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>

18. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K, et al. Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer.* 2015;121:25-33.

19. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, Tischkowitz M, Tavtigian SV, Nathanson KL, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 2015;372:2243-57.

20. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3:1190-6.

21. Lester TR, Hunt KK, Nayeemuddin KM, Bassett RL, Gonzalez-Angulo AM, Feig BW, et al. Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast appears more aggressive than other triple receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131:41-8.

22. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33:2345-52.

23. TP53.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/sites/default/files/TP53.pdf>

24. Heymann S, Delaloge S, Rahal A, Caron O, Frebourg T, Barreau L, et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2010;5:104.

25. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype. *Cancer.* 2007;109:1721-8.

26. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. 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. *Am J Hum Genet.* 2003;72:1117-30.

27. Arun B, Vogel KJ, Lopez A, Hernandez M, Atchley D, Broglio KR, et al. High prevalence of preinvasive lesions adjacent to BRCA1/2-associated breast cancers. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2009;2:122-7.

28. Pierce LJ, Phillips K-A, Griffith KA, Buys S, Gaffney DK, Moran MS, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121:389-98.

29. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, Valero V, Amos CI, Gonzalez-Angulo AM, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26:4282-8.

30. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31:3997-4013.

31. Park S, Lee JE, Ryu JM, Kim I, Bae SY, Lee SK, et al. Genetic Diagnosis before Surgery has an Impact on Surgical Decision in BRCA Mutation Carriers with Breast Cancer.

World J Surg. 2018;42:1384-90.

32. Chiba A, Hoskin TL, Hallberg EJ, Cogswell JA, Heins CN, Couch FJ, et al. Impact that Timing of Genetic Mutation Diagnosis has on Surgical Decision Making and Outcome for BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers with Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3232-8.
33. Wevers MR, Hahn DEE, Verhoef S, Bolhaar MDK, Ausems MGEM, Aaronson NK, et al. Breast cancer genetic counseling after diagnosis but before treatment: a pilot study on treatment consequences and psychological impact. *Patient Educ Couns*. 2012;89:89-95.
34. Wevers MR, Aaronson NK, Bleiker EMA, Hahn DEE, Brouwer T, van Dalen T, et al. Rapid genetic counseling and testing in newly diagnosed breast cancer: Patients' and health professionals' attitudes, experiences, and evaluation of effects on treatment decision making. *J Surg Oncol*. 2017;116:1029-39.
35. Trainer AH, Lewis CR, Tucker K, Meiser B, Friedlander M, Ward RL. The role of BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:708-17.
36. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144:443-55.
37. Bordeleau L, Panchal S, Goodwin P. Prognosis of BRCA-associated breast cancer: a summary of evidence. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119:13-24.
38. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW, et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials: The STEEP System. *J Clin Oncol*. 2007;25:2127-32.
39. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet Lond Engl*. 2002;359:1471-7.
40. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127:287-96.
41. Nègre G, Balcaen T, Sinna R, Chazard E. En France, une minorité de femmes bénéficient d'une reconstruction mammaire après mastectomie pour cancer du sein. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2018;66:S19.
42. Albornoz CR, Bach PB, Mehrara BJ, Disa JJ, Pusic AL, McCarthy CM, et al. A paradigm shift in U.S. Breast reconstruction: increasing implant rates. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131:15-23.
43. Jabo B, Lin AC, Aljehani MA, Ji L, Morgan JW, Selleck MJ, et al. Impact of Breast Reconstruction on Time to Definitive Surgical Treatment, Adjuvant Therapy, and Breast Cancer Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2018;
44. van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RAEM, van Leeuwen FE. Worse Breast Cancer Prognosis of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers: What's the Evidence? A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 [cité 13 févr 2018];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4376645/>
45. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19:169-80.
46. Fasching PA. Breast cancer in young women: do BRCA1 or BRCA2 mutations matter? *Lancet Oncol*. 2018;19:150-1.
47. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3:1378-85.

48. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307:382-90.
49. Candido-dos-Reis FJ, Song H, Goode EL, Cunningham JM, Fridley BL, Larson MC, et al. Germline mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015;21:652-7.
50. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1579-89.
51. FDA Approves First Treatment for Breast Cancer With a Certain Inherited Genetic Mutation [Internet]. PracticeUpdate. [cité 20 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.practiceupdate.com/content/fda-approves-first-treatment-for-breast-cancer-with-a-certain-inherited-genetic-mutation/63153>
52. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:523-33.

Résumé

Contexte: Les patientes porteuses d'une mutation sur les gènes *BRCA 1, 2* ont plus de rechute locale (RL) après 5 ans et de rechute controlatérale (RCL). Après chimiothérapie néoadjuvante (CNA) les taux de récurrence ne sont pas connus.

Objectif: Comparer les taux de RL et RCL après CNA pour tumeur du sein localement avancée, entre une population porteuse ou non de mutation des gènes de prédisposition.

Méthodes: Etude rétrospective menée à l'Institut Bergonié. Seules les patientes traitées par CNA pour tumeur mammaire localement avancée avec recherche de mutation des gènes *BRCA* au minimum élargie à un panel de 25 gènes, entre 2007 et 2015, ont été sélectionnées.

Résultats: 122 patientes ont été incluses. 28 patientes sont porteuses d'une mutation (19 *BRCA 1*, 7 *BRCA 2*, 1 *TP 53*, 1 *MSH6*), 94 patientes ne le sont pas.

Après chirurgie conservatrice, trois patientes porteuses de mutations ont eu une RL (2 *BRCA1*, *BRCA 2*) sur 15 et deux patientes non porteuses de mutation sur 67 ($p = 0,0403$). Deux patientes porteuses de mutation ont eu une RCL (1 *BRCA 1*, 1 *TP53*) sur 28 et une patiente non porteuse de mutation a eu une RCL sur 94 ($p = 0,13$).

Le délai médian de la RL est de 4,05 ans et 7,94 ans pour la RCL.

Conclusion: Après CNA et chirurgie conservatrice, les patientes porteuses d'une mutation sur les gènes de prédisposition ont plus de rechute locale du cancer du sein avant 5 ans.

Le serment d'Hippocrate

Version du serment d'Hippocrate réactualisée et publiée dans le bulletin de l'Ordre National des Médecins (Avril 1996, n°4) :

« 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 ».

Patientes à haut risque, traitées pour une tumeur mammaire localement avancée par chimiothérapie néoadjuvante : comparaison entre les patientes porteuses ou non d'une mutation sur les gènes de prédisposition.

Contexte: Les patientes porteuses d'une mutation sur les gènes *BRCA 1, 2* ont plus de rechute locale (RL) après 5 ans et de rechute controlatérale (RCL). Après chimiothérapie néoadjuvante (CNA) les taux de récurrence ne sont pas connus.

Objectif: Comparer les taux de RL et RCL après CNA pour tumeur du sein localement avancée, entre une population porteuse ou non de mutation des gènes de prédisposition.

Méthodes: Etude rétrospective menée à l'Institut Bergonié. Seules les patientes traitées par CNA pour tumeur mammaire localement avancée avec recherche de mutation des gènes *BRCA* au minimum élargie à un panel de 25 gènes, entre 2007 et 2015, ont été sélectionnées.

Résultats: 122 patientes ont été incluses. 28 patientes sont porteuses d'une mutation (19 *BRCA 1*, 7 *BRCA 2*, 1 *TP 53*, 1 *MSH6*), 94 patientes ne le sont pas.

Après chirurgie conservatrice, trois patientes porteuses de mutations ont eu une RL (2 *BRCA1*, *BRCA 2*) sur 15 et deux patientes non porteuses de mutation sur 67 ($p = 0,0403$).

Deux patientes porteuses de mutation ont eu une RCL (1 *BRCA 1*, 1 *TP53*) sur 28 et une patiente non porteuse de mutation a eu une RCL sur 94 ($p = 0,13$).

Le délai médian de la RL est de 4,05 ans et 7,94 ans pour la RCL.

Conclusion: Après CNA et chirurgie conservatrice, les patientes porteuses d'une mutation sur les gènes de prédisposition ont plus de rechute locale du cancer du sein avant 5 ans.

High-risk patients treated for a locally advanced breast tumor with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between patients carrying or not a mutation in predisposing genes.

Introduction: *BRCA* mutation carriers have a higher breast cancer recurrence rate after 5 years and a higher contralateral recurrence rate comparing to non-carriers patients. After neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cancer, recurrence rates are unfortunately unknown.

Objective: Compare in high-risk breast cancer patients, treated by neoadjuvant chemotherapy, the rate of local and contralateral recurrence between mutation carriers and non-carriers.

Methods: This research is a retrospective study, which included all patients managed at the Bergonié Institute. Only locally advanced breast cancer patients who were treated by neoadjuvant chemotherapy, between 2007 and 2015, were selected. All patients had oncogenetic research. Mutational research was directed at least for *BRCA* genes but with expansion to a panel of in total 25 genes.

Results: A total of 122 patients were included. 28 patients were carriers (19 *BRCA 1*, 7 *BRCA 2*, 1 *TP 53*, 1 *MSH6*), 94 were non-carriers. Fifteen mutations carriers were treated by conservative surgery and three had local recurrence (2 *BRCA 1*, 1 *BRCA 2*). Among the 67 non-carriers treated by conservative surgery only two had local recurrence ($p = 0.0403$). Of the 28 mutation carriers, two had a contralateral recurrence (1 *BRCA 1*, 1 *TP 53*) and of the 94 non-carriers, only one patient had a contralateral recurrence ($p = 0.13$).

Median time to local recurrence was 4.05 years and 7.94 years for contralateral recurrence.

Conclusion: After neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery, mutations carriers have a higher 5-years local recurrence rate of breast cancer.