

Quelles mesures prophylactiques adopter?

Prévention du carcinome mammaire chez les patientes à haut risque

Susanne Bucher^a, Stefan Aebi^b, Andreas Günthert^a, Kathrin Schwedler^a

^a Brustzentrum, Luzerner Kantonsspital, Luzern

^b Tumorzentrum, Luzerner Kantonsspital, Luzern

Les femmes porteuses de mutations génétiques ou ayant survécu à des tumeurs après radiothérapie thoracique présentent un risque élevé de cancer du sein. Les prédispositions familiales, et en particulier la mise en évidence de certaines mutations génétiques, peuvent augmenter le risque jusqu'à 80%. La mastectomie bilatérale prophylactique est la meilleure méthode pour réduire efficacement le risque de cancer du sein. Les femmes à haut risque doivent se faire conseiller dans des centres du sein.

Contexte

Dans le monde occidental, le risque moyen de développer un cancer du sein au cours de la vie est d'environ 10%. En Suisse, 5500 femmes et 40 hommes contractent un cancer du sein chaque année. Cela correspond à 32% de l'ensemble des nouveaux cancers chez la femme [1]. En dépit d'un recul de l'incidence au cours des dernières années, le carcinome mammaire reste la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme.

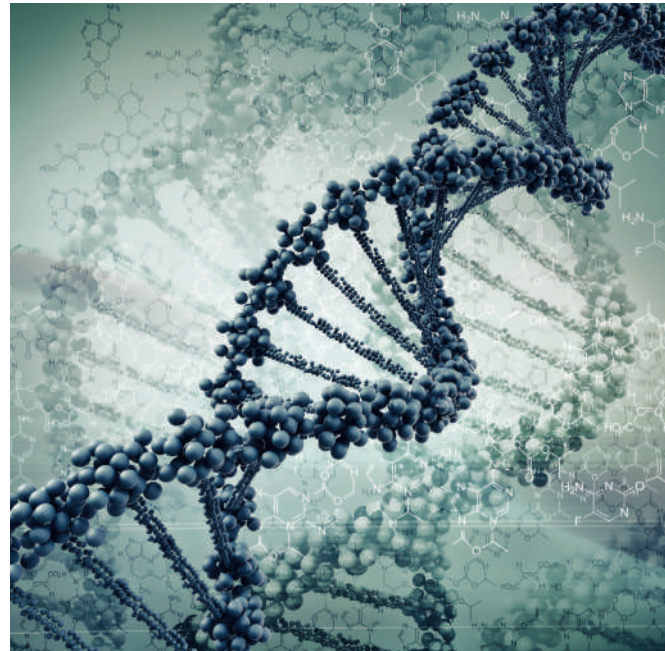
Le cancer du sein est une maladie multifactorielle associée à des interactions de l'environnement, du mode de vie, et à des facteurs hormonaux et génétiques.

Cet article présente les groupes de femmes exposées à un risque fortement accru de cancer du sein, ainsi que les mesures prophylactiques pouvant être mises en œuvre.

Causes d'un risque accru de cancer du sein

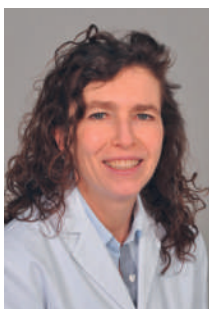
Cancer du sein d'origine génétique

La récurrence familiale du cancer du sein se retrouve chez environ 20% des personnes atteintes. Toutefois, dans la mesure où le cancer du sein est très fréquent, ce n'est pas toujours la même cause qui est à l'origine d'une fréquence familiale accrue de cancer du sein. Le cancer du sein d'origine génétique se caractérise par la survenue inhabituellement fréquente du cancer du sein et d'autres maladies cancéreuses associées chez



les membres d'une même famille, à un âge généralement beaucoup plus jeune que dans le reste de la population.

Afin de déterminer au cabinet médical une possible prédisposition au cancer, des questionnaires ont été élaborés par des sociétés de discipline médicale, entre autres la *Société Suisse de Génétique Médicale* et la *Société Suisse de Sénologie*. Le questionnaire élaboré par



Susanne Bucher

les sociétés de discipline médicale suisses comporte deux parties. Dans la première, la patiente répond seule aux questions concernant la survenue de maladies cancéreuses au sein de sa famille. Dans la seconde, le médecin détermine, à l'aide des critères d'inclusion des *Directives S3* (tab. 1) ou bien du *Manchester Scoring System*, si une consultation génétique est nécessaire. Les *Directives S3* sont des recommandations et déclarations établies par des experts multidisciplinaires de la *Deutsche Krebsgesellschaft* et de la *Deutsche Gesellschaft für Senologie* dans le but de servir de directives pour le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer du sein. Elles se basent sur des publications de haute qualité méthodologique et sur les meilleures preuves disponibles, et elles sont actualisées périodiquement. Le *Manchester Scoring System* est un modèle de calcul simple d'utilisation qui permet une prédiction quantitative de la présence d'une mutation des gènes BRCA1/2. Les femmes présentant un risque élevé de contracter un cancer du sein ou bien les femmes déjà atteintes avec indication d'une prédisposition génétique doivent être adressées à un centre du sein pour une consultation génétique. Le risque de contracter la maladie pourra alors être calculé à l'aide de modèles prédictifs standardisés (par ex. BOADICEA, PENN II, Cyrillic, BR-CAPRO). En cas de risque de plus de 30% de développer un cancer du sein au cours de la vie ou bien lorsque la probabilité d'une présence de mutation est de 10%, une consultation génétique est recommandée [2, 3]. Si la personne touchée souhaite cette consultation, une garantie de prise en charge des frais est demandée auprès de la caisse-maladie. En cas de mise en évidence d'une mutation génétique, les coûts des opérations prophylactiques et de la surveillance intensive sont pris en charge par la caisse-maladie. Environ 10% des cas de cancer du sein peuvent être attribués à une mutation génétique spécifique. Les mutations du gène BRCA1 ou BRCA2 sont les plus fréquentes, et correspondent au «syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire» (HBOC).

Syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire

Les mutations des gènes BRCA1/2 sont responsables de 25% des cancers du sein d'origine génétique et de 5% de l'ensemble des cancers du sein. Ces gènes jouent un rôle décisif dans la recombinaison homologique, le mécanisme de réparation des lésions de l'ADN. Le mode de transmission est autosomique dominant. Ainsi, les descendants ont 50% de risque d'être porteurs d'une telle mutation. Dans les études basées sur la population, la pénétrance se situe entre 45 et 65%; chez les familles touchées, elle est cependant nettement plus élevée. Cela souligne la pertinence des facteurs modifiables tels que les effets du mode de vie. La prévalence varie considérablement en fonction des groupes ethniques et des zones géographiques. Les mutations spécifiques à une population se retrouvent par exemple parmi les juifs ashkénazes dans de nombreux pays européens [2]. Le gène RAD51C a été identifié en 2010. Au sein des familles prédisposées au carcinome mammaire et ovarien, ce gène est muté dans 1,5 à 4% des cas avec une pénétrance modérée ou élevée. Etant donné que cette mutation est rare et que les données disponibles relatives à la pénétrance sont insuffisantes, cette mutation génétique ne fait pas partie du diagnostic de routine [2].

Bien qu'une partie des familles à haut risque sans mutation des gènes BRCA1/2 présentent probablement des mutations de gènes hautement pénétrants et non encore identifiés, la combinaison de variantes génétiques peu à moyennement pénétrantes est vraisemblablement responsable de la majorité des cas de cancer. Cela vaut pour environ 50% des cancers du sein d'origine génétique et 20% de l'ensemble des cancers du sein. Voici des exemples de variantes génétiques dont le risque est moyennement élevé: ATM, CHEK2, BRIP1, PALB2. Les variantes génétiques dont le risque est faible peuvent avoir une influence sur l'irruption de la maladie en présence de mutations BRCA. Une analyse de ces gènes n'est pas indiquée actuellement pour la routine [2].

Caractéristiques cliniques du cancer du sein associé au gène BRCA1/2

Le risque de cancer du sein au cours de la vie est de 50 à 80% en cas de mutation BRCA1, et de 40 à 70% en cas de mutation BRCA2 [4]. La maladie se manifeste environ 20 ans plus tôt que dans les cas de cancer du sein sporadique. Les femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA1 développent des carcinomes peu différenciés et récepteur-négatifs (on parle de cancer du sein triple négatif) dans une proportion allant jusqu'à 75% des cas. Etant donné qu'une mutation BRCA1 est présente chez

Tableau 1: Directives S3 relatives à la consultation et au test génétique [49].

Une consultation multidisciplinaire et un test génétique doivent être proposés dans des centres spécialisés lorsque, dans une lignée de la famille:

- au moins 3 femmes ont un cancer du sein
- au moins 2 femmes ont un cancer du sein, dont 1 avant 51 ans
- au moins 1 femme a un cancer du sein et 1 femme un cancer de l'ovaire
- au moins 2 femmes ont un cancer de l'ovaire
- au moins 1 femme a un cancer du sein et de l'ovaire
- au moins 1 femme de 35 ans ou moins a un cancer du sein
- au moins 1 femme de 50 ans ou moins a un cancer du sein bilatéral
- au moins 1 homme a un cancer du sein et 1 femme un cancer du sein ou de l'ovaire.

10 à 20% des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif, une consultation génétique est recommandée chez ces dernières lorsqu'elles sont âgées de moins de 50 ans.

A l'inverse, les carcinomes des femmes porteuses d'une mutation du gène BRCA2 sont hétérogènes, et souvent récepteur-positifs et HER2-négatifs [5].

Chez les hommes, c'est avant tout en présence d'une mutation du gène BRCA2 que le risque de cancer du sein est élevé. Le risque au cours de la vie est pour eux de 5 à 10% [6].

Autres tumeurs malignes associées au gène BRCA

Les femmes porteuses d'une mutation BRCA ont également un risque élevé de carcinome ovarien. En cas de mutation BRCA1 avérée, le risque de contracter un carcinome au cours de la vie est de 40–50%; il est de 10–25% en cas de mutation BRCA2 [3]. Lors de la consultation génétique, ce risque élevé doit également être pris en compte dans la planification. D'autres types de cancer associés sont présentés dans le tableau 2.

Autres syndromes cancéreux avec un risque accru de cancer du sein

Les syndromes de Li-Fraumeni, de Cowden et de Peutz-Jeghers ainsi que le cancer gastrique diffus héréditaire représentent d'autres syndromes cancéreux rares d'origine génétique qui s'accompagnent d'un risque élevé de cancer du sein (tab. 2).

Autres causes d'un risque fortement accru de cancer du sein

Les femmes ayant survécu à des tumeurs après radiothérapie thoracique (par ex. maladie de Hodgkin) font également partie des patientes à haut risque [7]. Dans la pratique, on néglige trop souvent d'intégrer ces patientes dans un programme intensif de dépistage précoce ou bien de discuter avec elles de mesures éventuelles visant à réduire les risques.

Chirurgie réduisant les risques chez les femmes saines à haut risque de cancer du sein

L'objectif des opérations prophylactiques est de réduire le risque de cancer et de décès. La mastectomie et la salpingo-ovariectomie représentent les mesures préventives les plus efficaces afin de réduire considérablement le risque de cancer du sein et de cancer de l'ovaire. Ces opérations peuvent cependant s'accompagner de complications chirurgicales, de troubles psychiques ou de troubles sexuels. Il est donc impératif d'évaluer les avantages et les inconvénients de telles interventions au cours de plusieurs entretiens avec la patiente.

Mastectomie bilatérale prophylactique

La mastectomie bilatérale prophylactique est indiquée pour les femmes chez qui une mutation BRCA1/2 a été mise en évidence, chez les femmes ayant subi une radiothérapie thoracique (par ex. radiothérapie médiastinale en cas de lymphome hodgkinien) et chez celles atteintes d'un syndrome de Li-Fraumeni, d'un syndrome de Cowden ou d'un syndrome de cancer gastrique diffus héréditaire (mutation CDH1) [8, 9]. Ces derniers cas doivent cependant être considérés dans le contexte que d'autres cancers associés soient éventuellement déjà présents.

Les études aussi bien rétrospectives que prospectives ont montré que la mastectomie bilatérale prophylactique réduit le risque de cancer du sein d'au moins 95% chez les patientes à risque [10–13]. Néanmoins, en ce qui concerne la mastectomie bilatérale prophylactique sans salpingo-ovariectomie prophylactique, il n'existe jusqu'à présent aucune preuve formelle d'un avantage de survie. Il se peut que cela soit en rapport avec la meilleure survie après cancer du sein observée ces dernières années en raison du dépistage précoce et du meilleur traitement systémique [14, 15].

On distingue plusieurs types de mastectomie: la mastectomie totale, la mastectomie avec conservation de l'épiderme cutané et la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire. Ces techniques diffèrent par leur radicalité chirurgicale. On ne sait pas avec cer-

Tableau 2: Syndromes cancéreux héréditaires avec risque accru de cancer du sein [50].

Gène	Syndrome	Risque au cours de la vie	Autres néoplasies malignes associées	Autres caractéristiques
BRCA1	HBOC	50–80%	Carcinome ovarien Carcinome prostatique Carcinome pancréatique	
BRCA2		40–70%	Carcinome biliaire Mélanome	
TP53	Li-Fraumeni	~50%	Sarcome Tumeurs cérébrales Carcinome corticosurrénalien Leucémie Tumeurs pulmonaires	
PTEN	Cowden	~25%	Carcinome thyroïdien non médullaire Carcinome endométrial Carcinome urologique (surtout rein)	Lésions cutanées pathognomoniques Macrocéphalie Tumeurs mammaires et hyroïdiennes bénignes
CDH1	Cancer gastrique diffus héréditaire	~40–50% (carcinome lobulaire invasif)	Carcinome gastrique Carcinome colorectal	
STK11	Peutz-Jeghers	~45–50%	Carcinome gastro-intestinal Carcinome pancréatique Carcinome endométrial Tumeurs du stroma des cordons sexuels de l'ovaire	Polypose gastro-intestinale Hyperœstrogénisme Taches pigmentées mélanotiques de la peau/des muqueuses

titude si la sécurité oncologique en est diminuée. D'anciennes études semblent indiquer que la mastectomie avec conservation de l'étui cutané s'accompagne d'un taux plus élevé de cancer du sein [10, 11, 13]; à l'inverse, des études plus récentes ne valident pas cette observation [16–18]. Le grand avantage de la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire est le meilleur résultat esthétique; son inconvénient réside en un taux de complications plus élevé dû à la grande complexité technique de l'opération. Des nécroses mamelonnaires surviennent dans env. 5% des cas. Les candidats à cette technique sont les jeunes femmes non-fumeuses sans macromastie. En principe, la mastectomie prophylactique ne devrait pas être effectuée avant l'âge de 25 ans [19]. En cas de mastectomie prophylactique, la probabilité d'un cancer du sein occulte est d'environ 5%. Étant donné que ce taux est faible, la biopsie ganglionnaire n'est pas indiquée. Après une mastectomie bilatérale prophylactique, la satisfaction des patientes est élevée (80%). La conscience du fait que le risque de cancer du sein diminue grandement semble avoir une influence positive sur la santé psychique. Toutefois, la perception de l'image corporelle, la féminité et la sexualité s'en trouvent affectées [20, 21].

Salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique

Les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 présentant également un grand risque de contracter un carcinome ovarien, les directives internationales recommandent de discuter avec les patientes de l'ablation bilatérale des ovaires et des trompes. Le risque de contracter la maladie peut par ce biais être réduit de 97%, et la mortalité de 75% [22, 14].

On ne sait pas si cela permet également de réduire efficacement le risque de carcinome mammaire, comme d'anciennes études le laissaient penser [23]. Un léger effet protecteur semble se profiler chez les femmes avant la ménopause. D'autres études ont montré une réduction du risque de cancer du sein uniquement chez les porteuses de mutations BRCA2, ce qui s'expliquerait par le caractère le plus souvent récepteur-positif des carcinomes dans cette population de patientes [22].

Dans la mesure où il n'existe aucun dépistage efficace du cancer de l'ovaire et que le pronostic de survie est moins favorable, la salpingo-ovariectomie bilatérale est fortement recommandée après conclusion de la planification familiale, et ce malgré un bénéfice incertain en ce qui concerne le cancer du sein [1, 3, 7, 9].

Le dépistage précoce intensif comme alternative

Les patientes à haut risque ne souhaitant pas subir une opération prophylactique doivent être intégrées dans un programme de dépistage intensif et structuré. Celui-ci doit tenir compte de la densité mammaire plus élevée chez les jeunes femmes ainsi qu'au fait qu'elles sont davantage sujettes à une carcinogenèse radio-induite en raison des gènes mutés pour la réparation ADN. Des mammographies régulières ne devraient donc pas être réalisées avant l'âge de 40 ans. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'échographie mammaire revêtent une importance particulière pour la surveillance. Les directives recommandent de commencer à réaliser ces deux examens à partir de l'âge de 25 ans (tab. 3).

Chirurgie réduisant les risques chez les femmes à haut risque déjà malades

L'objectif principal du traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein d'origine génétique est la réduction de la probabilité de décéder de la maladie primaire. Un autre objectif essentiel est de prévenir l'apparition d'un carcinome secondaire, et ainsi, la morbidité et la mortalité qui y sont associées. Par conséquent, la question se pose de savoir si le traitement conservateur est indiqué pour ces patientes, et si une mastectomie controlatérale prophylactique peut apporter des avantages supplémentaires.

Chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA, la mastectomie du sein atteint ne semble pas apporter d'avantage de survie par rapport au traitement conservateur. Il existe toutefois des signes indiquant que le risque d'un nouveau carcinome mammaire primaire mais aussi le risque d'une récurrence locale sont élevés en cas de traitement conservateur [24, 25].

La discussion relative à l'éventuelle ablation préventive et simultanée du sein opposé doit être envisagée dans le contexte de la maladie. Le pronostic de la maladie primaire doit être inclus dans la prise de décision. Chez les femmes porteuses d'une mutation génétique, le risque d'un carcinome mammaire controlatéral est considérable. Le risque cumulatif de carcinome mammaire controlatéral 25 ans après la première atteinte

Tableau 3: Programme multimodal de dépistage précoce AGO [51].

Type d'examen mammaire	Début de l'examen	Intervalle de contrôle
Examen médical de palpation des seins	≥25 ans	Semestriel
Echographie	≥25 ans	Semestriel
Mammographie	≥40 ans	Annuel à biennal
Imagerie par résonance magnétique	≥25 ans	Annuel

est d'environ 45% en cas de mutation BRCA1 et d'environ 35% en cas de mutation BRCA2 [26, 27]. Le jeune âge au moment de la première atteinte de la maladie ainsi que des antécédents familiaux de premier degré avant 50 ans lors du premier diagnostic ont également une influence négative sur ce risque. Le tamoxifène, une ovariectomie bilatérale ainsi qu'un âge avancé lors du premier diagnostic semblent à l'inverse avoir un effet protecteur [28].

La mastectomie bilatérale prophylactique permet de réduire le risque de développer un carcinome mammaire controlatéral [29]. La question de savoir si celle-ci améliore également la survie spécifique au cancer du sein et la survie globale reste incertain. Une étude rétrospective a montré une réduction significative de la mortalité après une longue période de suivi. Il est possible que l'avantage de survie ne se fasse sentir que lors de la seconde décennie suivant la première atteinte [30]. Une autre étude récente a également mis en évidence un avantage de survie, avant tout chez les jeunes patientes (<40 ans) et chez celles atteintes de tumeurs primaires moins agressives [31]. D'autres études n'ont cependant pas montré d'avantage en termes de survie [32, 33].

En résumé, il semblerait y avoir au moins un sous-groupe de patientes chez qui une approche chirurgicale agressive avec mastectomie bilatérale pourrait être bénéfique. Il s'agit des patientes jeunes qui ne subissent pas d'ovariectomie et ne reçoivent pas de traitement endocrinien par tamoxifène.

La pharmacothérapie comme prévention primaire chez les patientes à haut risque

Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes

Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) tels que le tamoxifène, le raloxifène, l'arzofoxifène et le lasofoxifène se lient aux récepteurs des œstrogènes et exercent des effets spécifiques d'antagonistes purs ou partiels des œstrogènes en fonction des tissus. Lors d'un traitement d'environ 5 ans, le tamoxifène et le raloxifène ont réduit l'incidence du carcinome mammaire. Dans neuf études randomisées, la réduction du risque relatif était de 42% au cours des 5 premières années et de 25% au cours des 5 années suivantes. Le tamoxifène réduisait uniquement la survenue des carcinomes positifs aux récepteurs d'œstrogènes. La réduction du risque absolu dépendait bien entendu du risque de maladie sous-jacente et était d'environ 2% après 10 ans d'observation, selon la moyenne des neuf études [34].

Les patientes présentant des mutations de la lignée germinale dans le gène BRCA1 ou BRCA2 ont été incluses dans l'étude de prévention primaire NSABP P-1 (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, Prevention-1*) [35]. Le tamoxifène a réduit le risque de développer la maladie chez les patientes présentant des mutations BRCA2 (rapport de risque 0,38) [36]. Le fait que les carcinomes mammaires n'expriment la plupart du temps pas de récepteurs œstrogéniques en cas de mutation BRCA1 et qu'au contraire, en cas de mutation BRCA2, les carcinomes mammaires expriment des récepteurs œstrogéniques avec la même probabilité que les carcinomes sporadiques, peut expliquer cette observation. En ce qui concerne le raloxifène, qui a fait l'objet d'études randomisées (par ex. STAR) et dont l'efficacité est comparable à celle du tamoxifène, il n'existe aucune analyse de l'effet chez les femmes présentant des mutations BRCA1 et BRCA2 d'origine génétique. Il en est de même pour le lasofoxifène et l'arzofoxifène.

Les directives actuelles, par ex. celles du *National Comprehensive Cancer Network* ou de la *European Society for Medical Oncology*, ne fournissent aucune recommandation relative à la chimioprophylaxie chez les femmes saines présentant des mutations BRCA1 ou BRCA2 [37, 38]. Un traitement prophylactique par modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques s'avère vraisemblablement bénéfique chez les femmes saines issues de familles présentant une fréquence accrue de carcinome mammaire mais ce, sans mutation BRCA1 ou BRCA2 concomitante [39].

Inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase tels l'exémestane et l'anastrozole sont efficaces dans la prophylaxie primaire postménopausique [40, 41]. L'exémestane réduit le risque relatif d'un carcinome mammaire de 65% (de 0,55%/an à 0,19%/an), l'anastrozole de 53% (de presque 0,5%/an à 0,2%/an). L'effet se limite aux carcinomes positifs pour les récepteurs d'œstrogènes. Dans les deux études, les effets indésirables du principe actif n'étaient que peu différents de ceux du placebo. Jusqu'à présent, il n'existe aucun résultat d'étude documentant la valeur des inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes présentant une mutation BRCA1/2. Cependant, à l'instar du tamoxifène, leur utilisation chez les femmes ménopausées avec mutation BRCA2 pourrait s'avérer judicieuse.

Autres médicaments

Des données épidémiologiques ont montré que les diabétiques sous metformine sont moins souvent atteints d'un carcinome mammaire que les patientes traitées sans metformine [42, 43]. Au moins une étude randomisée et contrôlée a analysé la prévention pri-

Correspondance:
Dr Susanne Bucher
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern
susanne.bucher[at]luks.ch

maire du carcinome mammaire chez les femmes obèses; on peut s'attendre à ce que les résultats futurs soient transposables aux patientes à haut risque [44]. Néanmoins, il n'est pas encore possible de recommander la metformine comme prévention primaire. Aucun des traitements chimiopréventifs étudiés jusqu'à présent n'est à même de réduire la mortalité globale; la pharmacothérapie est moins essentielle que les traitements chirurgicaux et il convient d'évaluer consciencieusement avec la patiente ses avantages au vu des effets indésirables médicamenteux.

L'essentiel pour la pratique

- Afin de déterminer une éventuelle prédisposition au cancer, il existe des questionnaires spécifiques qui peuvent être utilisés au cabinet médical, et en particulier au cabinet de gynécologie. Ces questionnaires sont disponibles sur le site Internet de la *Ligue suisse contre le cancer*, dans la rubrique *autres documents* [48].
- Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein doivent être adressées à un centre du sein pour une consultation génétique.
- Environ 10% de l'ensemble des cas de cancer du sein peuvent être attribués à une mutation génétique spécifique. Les interventions prophylactiques sont très efficaces:
 - La mastectomie bilatérale prophylactique réduit le risque de cancer du sein d'au moins 95% chez les patientes à risque;
 - L'annexectomie bilatérale prophylactique peut réduire à 3% le risque de cancer de l'ovaire.
- Des mesures chirurgicales prophylactiques ne doivent être prises qu'en cas de mutation génétique avérée ou chez les survivants à long terme après une radiothérapie thoracique.
- Qui assume les coûts?
 - Une garantie de prise en charge des frais doit être demandée auprès de la caisse-maladie pour la prise en charge des frais de l'examen génétique.
 - En cas de mutation génétique avérée, les frais des interventions prophylactiques et de la surveillance intensive sont pris en charge par la caisse-maladie.
 - En présence d'un risque élevé (risque de contracter la maladie au cours de la vie $\geq 30\%$ et probabilité d'une mutation génétique $>10\%$) sans examen génétique, la caisse-maladie assume les frais du dépistage précoce intensif.
- Des études montrent que, chez les jeunes femmes (<40 ans) déjà atteintes d'un cancer du sein avec mutation génétique avérée, une approche chirurgicale agressive avec mastectomie du côté touché et mastectomie prophylactique du côté opposé est bénéfique.
- Une consultation génétique est recommandée chez les patientes de moins de 50 ans atteintes d'un cancer du sein triple négatif, même en cas d'anamnèse familiale négative.
- Des programmes intensifs de surveillance à des fins de dépistage représentent une alternative aux interventions prophylactiques.
- Aucun des traitements chimiopréventifs étudiés jusqu'à présent n'est à même de réduire la mortalité globale.

Pharmacothérapie en prévention d'un carcinome mammaire controlatéral

Tamoxifène

Depuis des années, il est établi que le tamoxifène a la capacité, en tant que traitement adjuvant, de réduire le risque d'apparition d'un second carcinome mammaire (controlatéral). Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein positif pour les récepteurs d'œstrogènes, un traitement d'une durée de 5 ans réduit le risque relatif de 38%. Sur 15 ans, le risque absolu passe de 9,8 à 6,5%. Les femmes atteintes d'un carcinome mammaire négatif pour les récepteurs d'œstrogènes n'en tirent aucun bénéfice [45]. Chez les patientes avec mutations BRCA1 et BRCA2 connues, le tamoxifène réduit également le risque d'un carcinome secondaire. Une étude non randomisée australienne a laissé présager que le tamoxifène réduisait le risque de carcinome mammaire controlatéral, aussi bien chez les patientes atteintes d'une tumeur primaire négative pour les récepteurs d'œstrogènes que chez celles atteintes d'une tumeur primaire positive pour ces récepteurs [46]. La divergence par rapport aux observations du *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) n'est pas facile à expliquer [45]. Des modèles précliniques semblent indiquer qu'il existe une phase précoce hormono-sensible dans le développement du carcinome mammaire négatif pour les récepteurs d'œstrogènes avec mutation BRCA1. Une étude randomisée serait nécessaire afin de documenter le bénéfice du tamoxifène chez les femmes atteintes d'un carcinome mammaire négatif pour les récepteurs d'œstrogènes avec mutation BRCA1.

Inhibiteurs de l'aromatase

Les inhibiteurs de l'aromatase sont seulement efficaces chez les femmes ménopausées. Ils réduisent chez celles-ci le risque de carcinome secondaire controlatéral plus fortement que le tamoxifène [47]. Les connaissances relatives aux patientes à haut risque avec mutations BRCA1 ou BRCA2 font défaut.

Autres traitements adjuvants

Les chimiothérapies adjuvantes et l'immunothérapie par trastuzumab n'ont pratiquement aucune influence sur le risque de carcinome mammaire controlatéral.

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Photo de couverture

© Cornelius20 | Dreamstime.com

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Literatur / Références

1. www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/05/ky/02/05.html. Krebsinzidenz: Brust. NICER und Bundesamt für Statistik (BFS)
2. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer- new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Ärztebl Int* 2011;108(19):323-30
3. www.nice.org.uk/guidance/cg/164/resources/guidance-familial-breast-cancer-pdf. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer. NICE clinical guideline 164, issued June 2013
4. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Annals of Oncology* 26:1291-1299, 2015
5. Rhiem K, Schmutzler RK. Impact of prophylactic mastectomy in BRCA 1/2 Mutation Carriers. *Breast Care* 2014;9:385-389
6. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22:735-742
7. AGO-Online-Mamma. Brustkrebsrisiko und Prävention. Available from: <http://www.ago-online.de/de/infotek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma>
8. Burke EE, Portschy PR, Tuttle TM. Prophylactic mastectomy: who needs it, when and why. *J Surg Oncol* 2015;111:91-95
9. www.nccn.org. NCCN Guidelines Version 1.2015. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. ADDIT-2
10. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Hensen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 and BRCA1 mutation. *N Engl J Med* 2001; 345:159-64
11. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van't Veer L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. The PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:1055-62
12. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet* 2006; 7:223-9
13. Hartmann LC, Sella TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-1637
14. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HAT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama* 2010 302(9):967-975
15. Ingham SL, Sperrin M, Baildam A, Ross GL, Clayton R, Lalloo F, et al. risk-reducing surgery increases survival in BRCA1/2 mutation carriers unaffected at time of family referral. *Breast Cancer Res Treat* (2013) 142:611-618
16. Yao K, Liederbach E, Tang R, Lei L, Czechura T, Sisco M, et al. Nipple-Sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: An interim analysis and review of the literature. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:370-376
17. Peled AW, Irwin CS, Hwang ES, Ewing CA, Alvarado M, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy in BRCA mutation carriers. *Ann Surg Oncol* (2014) 21:3741
18. Reynolds C, Davidson JA, Lindor NM, Glazebrook KN, Jakub JW, Degnim AG, et al. Prophylactic and therapeutic mastectomy in BRCA mutation carriers: Can the nipple be preserved?. *Ann Surg Oncol* (2011)18:3102-3109
19. www.awmf-leitlinien.de. Interdisziplinäre S3 Leitlinie. Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Albrecht U. Stufe-3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, 2008
20. den Heijer M, Seynaeve C, Timman R, Duivenvoorden HJ, Vanheusden K, Tilanus-Linthorst M, et al. Body image and psychological distress after prophylactic mastectomy and breast reconstruction in genetically predisposed women: A prospective long-term follow-up study. *EJC* 48(2012)1263-1268
21. Frost MH, Slezak JM, Tran NV, Williams CI, Johnson JL, Woods JE, et al. Satisfaction after contralateral prophylactic mastectomy: The significance of mastectomy type, reconstructive complications, and body appearance. *J Clin Oncol* 2005;23(319):7849-7856
22. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: A multicenter, prospective Study. *J Clin Oncol* 2008;26:1331-7
23. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, Van Asperen CJ, Ausems MG, Collée JM, van Doorn HC, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA 1/2 mutation carriers: Revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst* (2015) 107(5): djv033
24. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, de La Roohefordiere A, Solmon RJ, This P, et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* (2010) 120:119-12626.
25. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA, Oliviotto I, Eisen A, Dawson L, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 18:3360-3369
26. Graeser MK, Engel Ch, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2009;27:1-6
27. Rhiem K, Engel C, Graeser M, Zachariae S, Kast K, Kiechle M, et al. The risk of contralateral breast cancer in patients from BRCA 1/2 negative high risk families as compared to patients from BRCA1 or BRCA2 positive families: A retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012;14:R156
28. 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) 144:443-455
29. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J : Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (2010) 11:CD002748
30. Metcalfe K, Gershman S, Ghadirian P, Lynch HAT, Snyder C, Tung N, et al. Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis. *BMJ* 2014;348:g226 doi
31. Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, Ausems MG, Collée JM, Jansen L, et al. Improved overall survival after contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers with a history of unilateral breast cancer: A prospective analysis. *IJC* (2015) 136 668-677
32. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, vd Ouweland A, Menke-Pluymers MB, Bartels CC, et al. Tumor characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA 1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* (2007) 43:867-876
33. Van Sprundel TC, Schmidt MK, Rookus MA, Brohet R, van Asperen CJ, Rutgers EJ, et al. Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* (2005) 93:287-292
34. Cucick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A et al.: Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381:1827-34
35. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al.: Tamoxifen for Prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88. PubMed PMID: 9747868

36. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al.: Tamoxifen and Breast Cancer Incidence Among Women With Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *Jama* 2001;286:2251-2256
37. Bevers TB, Ward JH, Arun BK, Colditz GA, Cowan KH, Daly MB, et al.: Breast Cancer Risk Reduction, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015;13:880-915
38. Balmana J, Diez O, Rubio IT, Cardoso F: BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 22(Supplement 6): vi31-vi34, 2011
39. Metcalfe KA, Finch A, Poll A, Horsman D, Kim-Sing C, Scott J, et al.: Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer*. 2009;100:421-5. PubMed PMID: 19088722
40. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J et al: Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2011;364:2381-91
41. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S et al.: Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBISII): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;373:1041-48
42. Cazzaniga M, Bonanni B, Guerrieri-Gonzaga A, Decensi A. Is it time to test metformin in breast cancer clinical trials? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:701-5. PubMed PMID: 19240238
43. Chlebowski RT, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Manson JE, Aragaki AK, Rohan T, et al.: Diabetes, metformin, and breast cancer in postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2844-52.
44. Anonymous. Metformin hydrochloride vs placebo in overweight or obese patients at elevated risk for breast cancer 2014 (updated December 2014; cited 2015 July 17, 2015). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01793948>
45. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG): Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378:771-84
46. Phillips KA, Milne RL, Rookus MA, Daly MB, Antoniou AC, Peock S et al.: Tamoxifen and Risk of Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2013 31:3091-3099
47. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al.: Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 509-18
48. www.krebsliga.ch/de/fachpersonen/qualitaetslabel-fur-brustzentren/downloads-q-label/
49. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms S. 26 AWMF-Register-Nummer: 032 – 0450L. Kurzversion 3.0. Juli 2012. Available from: <http://www.awmf.org>
50. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Annals of Oncology* 26:1291-1299, 2015
51. AGO-Online-Mamma. Brustkrebsrisiko und Prävention. Available from: <http://www.ago-online.de/de/infothek-fuer-aerzte/leitlinienempfehlungen/mamma>