



ROYAUME DU MAROC  
*Université Mohammed V - Rabat*  
*Faculté de Médecine et de Pharmacie*  
**RABAT**



**Année 2021**

**N°: MS0792021**

## **Mémoire de fin d'études**

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité

en : « **GYNECOLOGIE- OBSTETRIQUE** »

Intitulé :

**GENES BREAST CANCER (BRCA) REVUE DE LA LITTÉRATURE**

Présenté par :

**Docteur ANDRIANJAFY Andonavalona**

Sous la direction du

**Professeur BAYDADA Abdelaziz**



## Remerciement

A notre chef de service de la maternité Souissi, nous avons pleinement profité de votre savoir, de votre savoir-faire et de votre savoir être. Vous êtes pour nous une bibliothèque vivante de la gynécologie obstétrique ; apprendre la gynécologie au sein de votre institution a été pour nous une aubaine et nous sommes fier cher maître d'être compté parmi vos disciples. Veuillez croire cher maitre à notre profonde gratitude et notre profond respect.

Travailler à vos côtés était un plaisir pour nous. Nous n'avons pas assez de mots pour vous témoigner notre gratitude. Votre attention, vos conseils, vos qualités nous ont séduits. Chaque contact avec vous a été une occasion enrichissements. Recevez ici l'expression de notre profonde gratitude.

À tous les professeurs du service M1 et M2 de la maternité Souissi de Rabat : Pr. Amina LAKHDAR, Pr Brahim RHRAB, Pr Abdelaziz BAYDADA, Pr Najla ZERRAIDI, Pr Aïcha KHARBACH et Dr. Amina TBER, merci pour votre disponibilité, vos conseils et l'encadrement professionnel.

À tous nos maitres du centre hospitalier universitaire de la maternité Souissi et CHU Hassan II de Fès.

A tous mes collègues au centre hospitalier universitaire de la maternité Souissi et CHU Hassan II de Fès.

À tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.

Aux président et membres du jury, vous nous faites bien l'honneur de juger ce travail. Vos apports seront les bienvenus pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Merci chers maitres

INTRODUCTION .....	1
OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	2
MATERIELS ET METHODES .....	3
I. Gène BRCA1 et BRCA2 .....	4
1.1 Le Gène BRCA1 .....	4
1.2 Le Gène BRCA2.....	5
1.3 Conseil génétique .....	5
1.4 Tests génétiques pour BRCA1 et BRCA2.....	6
II. Le Syndrome BRCA .....	9
2.1 Incidence.....	9
2.2 Risque .....	9
2.3 Caractéristiques tumorales des cancers du sein sur mutation .....	11
2.4 A caractéristiques histopronostiques égales : .....	12
III. Diagnostic.....	14
3.1 Cancer du sein .....	14
3.1.1 Mammographie .....	14
3.1.2 Echographie mammaire.....	16
3.1.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	16
3.1.4 Stadification du cancer du sein.....	18
3.2 Cancer de l'ovaire.....	18
IV. Les Directives du dépistage.....	20
4.1 Femmes indemnes de cancer du sein.....	20
4.2 Femmes atteintes d'un cancer du sein .....	20

4.3	Cancer des annexes.....	21
V.	Chirurgie prophylactique.....	22
5.1	Chirurgie de réduction de risque du cancer de sein.....	22
5.1.1	Technique chirurgicale.....	25
5.1.1.1	Reconstruction mammaire par implant.....	25
5.1.1.2	« Nipple-sparing mastectomy » (NSM).....	26
5.1.1.3	Reconstruction autologue à base de lambeau.....	29
5.1.2	Place de la mastectomie réduisant les risques et quelle intervention?.....	34
5.2	Cas des femmes atteintes d'un cancer du sein.....	37
5.2.1	Traitement conservateur chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.....	37
5.2.2	Prise en charge du sein controlatéral.....	39
5.3	Chirurgie de réduction de risque du cancer de l'ovaire.....	42
5.3.1	Salpingectomie ou annexectomie ?.....	44
5.3.2	Conséquences de la SOBP chez les jeunes femmes.....	47
5.3.3	Technique chirurgicale.....	51
5.4	Risque de cancer de l'utérus chez les patientes mutées BRCA1/2.....	53
5.5	Planification du traitement chirurgical et information des patients.....	53
5.5.1	Une bonne planification et l'influence d'une équipe multidisciplinaire.....	53
5.5.2	Informations sur les complications de la chirurgie.....	54
5.6	Proposition de stratégies préventives.....	54
5.6.1	Avant 30 ans.....	58
5.6.2	A partir de 30 ans.....	58
5.6.3	Plus de 65 ans.....	58
VI.	Aspect psychologique.....	59

VII.	Traitement hormonaux préventifs, intérêt d'une chimioprophylaxie.....	61
7.1	Principaux essais d'hormonoprévention primaire publié.....	61
7.1.1	SERMs ou modulateurs récepteurs oestrogènes .....	61
7.1.2	Inhibiteurs de l'Aromatase (IA).....	63
7.1.2.1	Exemestane .....	63
7.1.2.2	Anastrozole .....	64
7.2	Hormonoprévention primaire et femmes porteuses de mutation BRCA1/BRCA2 .....	66
7.3	Les recommandations de bonnes pratiques américaines et anglaises.....	68
7.3.1	Les recommandations américaines.....	68
7.3.2	Les recommandations anglaises .....	69
7.4	Les obstacles à la prescription .....	70
7.4.1	Obstacle lié aux patientes .....	70
7.4.2	Obstacles du monde médical.....	71
7.5	Modalités possibles de prescription.....	73
VIII.	La Chimiothérapie.....	75
8.1	Généralités .....	75
8.2	Cancer du sein avancé et/ou métastatique .....	77
8.2.1	Olaparib.....	77
8.2.2	Talazoparib.....	79
8.2.3	Veliparib.....	81
8.2.4	Rucaparib .....	83
8.2.5	Niraparib.....	83

8.2.6	La place des inhibiteurs de PARP dans la stratégie thérapeutique systémique.....	84
8.3	Cancer du sein localisé .....	86
8.3.1	Essai ISPY 2.....	86
8.3.2	Essai BrighTNess .....	86
8.3.3	Étude GeparOLA.....	87
8.3.4	Talazoparib en néoadjuvant.....	88
8.3.5	Essai OlympiA .....	88
8.3.6	Rucaparib en post-néoadjuvant .....	89
8.3.7	Combinaisons potentielles en cours d'évaluation .....	89
8.3.7.1	Les inhibiteurs du checkpoint immunologique.....	90
8.3.7.2	Autres combinaisons innovantes.....	91
8.4	Stratégies de dépistage génétique théranostique.....	92
8.5	Résistance au PARP i .....	93
8.5.1	Revue de la littérature .....	94
8.5.2	Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP .....	95
IX.	Contraception et infertilité chez les femmes indemnes de Cancer.....	98
9.1	Contraception.....	98
9.2	Infertilité chez les femmes indemnes de cancer .....	99
9.3	Préservation de la fertilité avant chimiothérapie pour cancer du sein .....	100
X.	Traitement Hormonal de la Ménopause (THM) .....	101
10.1	Femmes indemnes de cancer .....	101
10.2	Femmes ayant un antécédent de cancer du sein .....	102
XI.	Cancer du sein chez l'homme .....	103

XII.	DPNI (Dépistage Prénatal Non Invasif).....	105
XIII.	Conclusion.....	111
XIV.	Résumé.....	112
14.1	Résumé.....	112
14.2	Abstract.....	113
14.3	ملخص.....	114
XV.	Références.....	115
XVI.	Annexe.....	128
A.1	Liste des figures.....	128
A.2	Liste des tableaux.....	128

## INTRODUCTION

Le cancer du sein est le plus fréquent et le plus mortel des cancers chez la Femme. Il existe quatre niveaux de risque : faible, moyen, élevé et très élevé. Le risque très élevé concerne les femmes porteuses de certaines mutations génétiques ; les deux principaux gènes identifiés sont Breast Cancer (BRCA) 1 & 2. Deux femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation d'un gène BRCA [1].

Chez ces patientes à très haut risque de cancer, les deux stratégies de référence sont la surveillance (clinique et radiologique) ou la chirurgie de réduction de risque par mastectomie [2]. Une troisième stratégie, l'hormonoprévention, est en cours d'évaluation. La stratégie de surveillance par des examens cliniques et radiologiques répétés ne diminue pas le risque de cancer et peut augmenter l'anxiété, surtout lors de la découverte d'une anomalie au décours des examens [3] et ce, même s'il s'agit de faux positifs. Une mutation BRCA est aussi associée à un très haut risque de cancer de l'ovaire pour lequel une chirurgie prophylactique par annexectomie peut être discutée, chez des femmes souvent en âge de procréer [4].

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'objectif de notre étude est de faire une revue de la littérature sur la mutation du gène BRCA : le gène BRCA 1 et 2, le syndrome BRCA, les Directives de dépistage, le Diagnostic radiographique, la Chirurgie prophylactique, le risque de cancer de l'utérus, l'Aspect psychologique, l'Hormonoprévention, la Chimiothérapie, la Contraception, la Fertilité, le Traitement Hormonal Substitutif, le cancer du sein chez l'homme et la place de la DPNI (Dépistage Prénatal Non Invasif).

## **MATERIELS ET METHODES**

Nous avons donc réalisé une revue de la littérature à travers les mots clés suivants : BRCA, gene BRCA, chimioprophylaxie, hormonoprévention, DPNI. Notre base de données était Pubmed, Science Direct et Google Scholar. Nous avons pu exploiter 164 articles. Nous avons inclus les études qui élaborent le gène BRCA 1 et 2, le syndrome BRCA, les Directives de dépistage, le Diagnostique radiographique, la Chirurgie prophylactique, le risque de cancer de l'utérus, l'Aspect psychologique, l'Hormonoprévention, la Chimiothérapie, la Contraception, la Fertilité, le Traitement Hormonal Substitutif, le cancer du sein chez l'homme et la DPNI.

## **I. Gène BRCA1 et BRCA2**

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont connus sous le nom de gènes de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire. Ils ont été découverts dans les années 1990 [5]. Ils jouent un rôle critique dans la réparation de la cassure de l'ADN double brin. Les cancers du sein héréditaires présentent une transmission autosomique dominante, à pénétrance variable [6].

Comme les gènes BRCA sont de gros gènes, plus de 400 mutations ont été identifiées sur eux [5]. Ils sont mutés que chez certains individus. La plupart des mutations peuvent être considérées comme uniques. Chaque famille peut présenter une mutation spécifique. Avec la grande variabilité des mutations familiales, certaines des mutations ont été fréquemment observées à certains emplacements géographiques et dans certaines ethnies [5]. Ainsi, le dépistage des individus se fait en considérant les mutations cancéreuses spécifiques de leur communauté [7].

Peng-fei Liu et al. ont mis en évidence quatre nouvelles variantes (BRCA2 L1390W, BRCA2 Glu432fs, BRCA1 P706L et BRCA1 Cys882fs). L'identification de ces nouveaux variants de BRCA et la confirmation de leur pathogénicité ont enrichi la base de données génétique du cancer du sein, en particulier dans la population chinoise. De plus, les variantes sont les facteurs de risque génétiques du cancer du sein héréditaire. Par conséquent, la détection des variants BRCA et le conseil génétique pour les patientes atteintes d'un cancer du sein sont significatifs et importants [8].

### **1.1 Le Gène BRCA1**

Le gène suppresseur de tumeur BRCA 1 est localisé sur le chromosome 17 (17q21).

Il est de grande taille (poids moléculaire de 220 kDa) et est réparti en 24 exons de taille inégale. L'exon 11 où ont été détectées de nombreuses mutations représentant à lui seul près de 60 % du gène. Il code pour une protéine de 1863 acides aminés.

Les mutations du gène BRCA 1 sont très nombreuses (plus de 600 décrites, essentiellement de type structural avec obtention d'une protéine tronquée ou inactive). Les mutations se trouvant avant l'exon 13 de BRCA 1 seraient plus fréquemment retrouvées dans les cancers de l'ovaire [9].

## 1.2 Le Gène BRCA2

Le gène BRCA 2 est localisé sur le chromosome 13 (13q12). Il présente un poids moléculaire de 70 kb. Il comporte 27 exons et code pour une protéine de 3418 acides aminés. Plus de 400 mutations de BRCA 2 ont été décrites. Elles sont aussi principalement de type structural. Cette mutation entraîne une augmentation du risque de cancers du sein chez l'homme, de même que les cancers du pancréas, du côlon, de la prostate [9].

## 1.3 Conseil génétique

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a établi des critères pour le conseil génétique et le dépistage des personnes qui sont à risque de porter une mutation BRCA. Ces critères incluent le fait d'avoir un membre de la famille avec une mutation BRCA connue ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancers dont les caractéristiques suggèrent qu'ils sont liés à une mutation BRCA. Il s'agit des cancers du sein diagnostiqués chez les jeunes patientes, cancers du sein triples négatifs chez les femmes de moins de 60 ans, cancer du sein bilatéral, plusieurs cas de cancer du sein dans une famille, cancer de l'ovaire, cancer du sein chez l'homme, cancers chez les personnes d'ascendance juive ashkénaze, et autres tumeurs malignes [10]. En effet, chez les femmes de moins de 45 ans en cas de maladie bilatérale ou multifocale, le taux de portage génique est de 22 et 18% respectivement : au moins la moitié d'entre eux n'auront pas d'antécédents familiaux. Toutes jeunes femmes atteintes de cancers multifocaux devraient donc se voir proposer un dépistage [11]. Le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recommande également un conseil génétique pour tous les patients atteints de carcinomes ovariens épithéliaux non mucineux, indépendamment de la présence ou de l'absence d'un antécédent familial de carcinome du sein et / ou de l'ovaire [10].

Eisenger (2004) a établi un score pour proposer une consultation d'oncogénétique (tableau 1).

Un score de 5 est une excellente indication pour une consultation d'oncogénétique, un score 3–4 est une indication possible ; avec un score inférieur ou égale à 2, la consultation d'oncogénétique est de faible intérêt. Si la patiente le souhaite, l'oncogénéticien fera un arbre généalogique et proposera un test moléculaire pour la recherche des mutations [12].

*Tableau 1 : Échelle de facteurs de risques de cancer du sein en fonction des antécédents familiaux [12]*

Facteur de risque Points	Score
BCRA1 ou 2 identifié dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme de moins de 30 ans	3
Cancer du sein chez une femme de 30 à 40 ans	3
Cancer du sein chez une femme de 40 à 50 ans	2
Cancer du sein chez une femme de 50 à 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3

#### 1.4 Tests génétiques pour BRCA1 et BRCA2

Bien qu'il soit souhaitable d'effectuer une analyse génétique pour inclure toutes les mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2. Cette procédure reste très coûteuse et le temps d'obtention des résultats est long. Il n'a pas été accepté comme un test de première intention pour les cancers héréditaires du sein et des ovaires. Le séquençage du génome entier n'est

donc pas recommandé pour une utilisation courante. Elle est uniquement appropriée pour un nombre limité de cas avec antécédents personnels et familiaux marqués et pour lesquels les méthodes standards sont revenues négatifs [5].

En pratique, on choisit le test approprié à un patient. Si le patient a un parent avec une mutation particulière, une mutation ciblée sur un seul site peut être effectuée.

La méthode standard comprend un séquençage et des tests complets de réarrangements génomiques. On utilise alors de larges panels multi-géniques et génomiques des réarrangements avec rapport prix et aptitude à évaluer les risques meilleurs. Récemment, de nombreuses mutations des gènes BRCA 1 et 2 ont été ajoutés à la prochaine génération de panels de séquençage du gène [5].

Cliniquement, 4 à 7% des femmes testées dans de grandes études avec l'utilisation de ces analyses multigènes présentaient une mutation des gènes BRCA 1 et BRCA 2 [5]. Le cancer du sein chez les jeunes femmes n'est pas courant avec seulement 6 à 7% des cas diagnostiqués avant 40 ans, 2,4% sous 35 ans et 0,6% des cas sous 30 ans [11]. Toutes jeunes femmes atteintes de cancers multifocaux devraient se voir proposer un dépistage.

Au moment du diagnostic et en présence d'un risque élevé de mutation cachée, le conseil et les tests génétiques est proposé [11].

Tarinee Manchana et al. ont trouvé que la perte d'expression de BRCA1 avait une sensibilité de 66,7%, une spécificité de 84,3%, une valeur prédictive positive (PPV) de 28,6% et une valeur prédictive négative (VPN) de 96,4% pour la détection de la mutation germinale BRCA1.

Pendant ce temps, la perte d'expression de BRCA2 avait une sensibilité de 50%, une spécificité de 78,8%, un PPV de 12,5% et une VPN de 96,3% pour la détection de la mutation BRCA2 germinale. Basé sur une valeur prédictive négative élevée, BRCA immunohistochimie (IHC) peut être utile pour exclure les patients sans dysfonctionnement BRCA si IHC a montré une expression intacte. Seuls les patients avec une perte de BRCA IHC devraient se voir proposer des tests génétiques supplémentaires [13].

Marleah Dean et al. ont montré que les motivations pour partager résultats des tests génétiques personnel avec les membres de la famille comprenaient: la protection de la santé et la prévention; obligation morale; autonomisation décisionnelle; liens familiaux; ressources écrites; et la contextualisation d'une cause familiale de cancer. Les défis / obstacles au partage familial comprenaient : l'inquiétude pour les réactions des membres de la famille ; complexité de l'information ; manque de proximité ; pertinence perçue ; et impact émotionnel. Malgré les défis / obstacles, les participants ont divulgué leur résultat aux membres de la famille le plus proche, mais les restrictions de communication et / ou la pression sur le moment, la manière de divulguer et les stratégies utilisées variaient selon certains membres de la famille. Ces résultats offrent aux fournisseurs de soins de santé et aux chercheurs des implications pratiques préliminaires pour améliorer globalement les interventions de partage familial pour les variantes pathogènes ou probablement pathogène dans les gènes à risque [14].

## II. Le Syndrome BRCA

### 2.1 Incidence

Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique [5, 15] ; Cette prédisposition est liée le plus souvent à la présence d'une altération constitutionnelle des deux gènes BRCA1 (Breast cancer gene 1) et le gène BRCA2 (Breast cancer gene 2) [16]. Les mutations BRCA1 et BRCA2 représentent 2 à 3% des cancers du sein [5].

Seuls 0,1-0,2% de la population générale sont porteurs de mutations BRCA1 et BRCA2 [5, 16]. Certaines populations comme les juifs ashkénazes, portent ces mutations génétiques avec des taux plus élevés [5]. Des mutations du gène BRCA1 ont été trouvées dans 15 à 20% des familles atteintes d'un cancer du sein. Des mutations du gène BRCA1 ont été trouvées dans 40 à 50% des familles atteintes d'un cancer du sein et de l'ovaire [5].

Chez les femmes de moins de 45 ans avec une maladie bilatérale ou multifocale, le taux de portage génique est de 22 et 18% respectivement : au moins la moitié d'entre eux n'auront pas d'antécédents familiaux. 67 % des cas ont présenté un antécédent de cancer du sein [15]. Une mutation sous-jacente peut également être découvert dans les cancers de l'ovaire détectés à un âge avancé [5].

Une mutation de la lignée germinale dans BRCA1 ou BRCA2 est retrouvée chez 3 à 4% de toutes les femmes atteintes d'un cancer du sein [17].

### 2.2 Risque

Les femmes avec une mutation BRCA1 ont un risque environ 5 fois plus élevé de développer un cancer du sein que les femmes sans mutation (60% au lieu de 12%) [11]. Les familles avec les mutations du gène BRCA sont celles qui présentent des cas de cancer du sein à un âge précoce et des cancers de l'ovaire survenant à tout âge. La relation entre les mutations BRCA et l'âge du diagnostic de cancer semble varier à la fois selon les familles et entre les membres de la famille [5].

Après un premier cancer du sein, ces mutations aggravent le risque de cancer controlatéral par comparaison aux cancers sporadiques (risque multiplié par 4). Le cancer controlatéral survient dans 20 à 40 % des cas. Ce sur-risque est encore plus accru dans les mutations type BRCA1. Ce risque est aussi plus précoce et plus important lorsque le premier cancer est survenu avant 40 ans ou, avant 50 ans ou si au moins deux apparentées de premier degré ont également eu un cancer du sein [16].

En outre, les porteurs de la mutation BRCA1 / 2 diagnostiqués avec un cancer du sein avant l'âge de 50 ans sont sujets à une moins bonne survie, ce qui s'explique en partie par des différences dans les caractéristiques de la tumeur, la réponse au traitement et les seconds cancers de l'ovaire [18].

*Tableau 2 : Mutation BRCA et âge de survenue du cancer du sein et/ou de l'ovaire [16]*

Gène	BRCA1	BRCA 2
<b>SEIN</b>		
Age médian de survenue	40 ans	43 ans
Risque cumulée à 70 ans	51-75%	33-55%
<b>OVAIRE</b>		
Age médian de survenue	52 ans ± 10 ans	60 ans ± 11 ans
Risque cumulée à 70 ans	22 % à 59 %	4 % à 18 %

*Tableau 3 : Gène BRCA et risque de cancer du sein et de l'ovaire en fonction de l'âge [16]*

Risque	Gène BRCA1	Gène BRCA2
Cancer sein après 40 ans	20%	
Cancer sein après 50 ans	51%	28%
Cancer sein après 70 ans	85%	84%
Cancer du sein à vie	85%	40-45%
Cancer de l'ovaire après 50 ans		4%

Cancer de l’ovaire après 70 ans	40-50%	27%
Cancer de l’ovaire à vie	40-50%	10-30%

Après traitement conservateur, le risque de deuxième événement (récidive ou cancer homolatéral) est similaire à celui des cancers sporadiques dans les cinq premières années de suivi, mais il est plus élevé chez les femmes porteuses d’une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 au-delà de cinq ans [16].

Les risques de récurrence et de décès liés au cancer du sein chez les femmes porteuses de ces mutations ne sont pas différents de ceux des femmes de la population générale [16].

On sait également que le risque de cancer de la prostate et du côlon est augmenté chez les porteurs de mutation BRCA1. Les porteurs de mutations BRCA2 sont exposés à un risque plus élevé de cancer du sein, cancer du pancréas et cancer de la prostate chez l’homme. Bien que rare, les porteurs de mutations BRCA2 peuvent également développer des mélanomes malins, des carcinomes du trompes de Fallope, ainsi que vésicule biliaire et des tumeurs des voies biliaires [5].

L’âge du premier cancer est un facteur de risque important de cancer du sein controlatéral. S’il est diagnostiqué avant 41 ans, le risque est de 23,9% tandis que pour les patients entre 41 et 49 ans, le risque est de 12,6% [17].

### 2.3 Caractéristiques tumorales des cancers du sein sur mutation

Les cancers du sein sur mutation BRCA1 seraient plutôt de stade I mais de haut grade, avec une activité mitotique élevée et un phénotype « triple négatif » [16]. Des études montrant des différences entre cancers du sein avec et sans mutations BRCA1 ou BRCA2 note 70-90% de triple négatif avec le BRCA1 et les BRCA2 sont 80% de RE (Récepteur oestrogène) positif [11].

L'incidence accrue de cancers *in situ* à un âge plus jeune que dans la population générale ne distingue pas en revanche entre elles ces deux mutations [16]. Les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 sont plus susceptibles de développer des tumeurs triple négatives (récepteur des œstrogènes, récepteur de la progestérone et récepteur HER2 non amplifiés), et il s'agit plus souvent de tumeurs de grade supérieur et de sous-type basal [19-23].

75% des femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ont une maladie triple négative, un phénotype basal ou les deux [24]. Le sous-type et le statut des récepteurs hormonaux d'un patient porteur d'une mutation BRCA2 ressemblent à ceux d'un cancer sporadique, mais ils sont toujours associés à un pronostic plus défavorable [25].

Parmi les patients avec une mutation BRCA 2, un statut positif pour les récepteurs des œstrogènes est associé à un pire pronostic [25].

Les cancers d'intervalle sont ceux qui apparaissent entre les périodes de dépistage. Ils sont généralement plus agressifs que le dépistage du cancer du sein détecté. Pour les femmes atteintes d'un cancer à intervalle de mutation BRCA, les cancers sont spécifiquement associés à de pires caractéristiques clinicopathologiques et nécessitent un traitement plus agressif [26].

D'un autre côté, les adénocarcinomes séreux est le principal type de cancer de l'ovaire chez les patients porteurs de mutations BRCA1 / 2, alors que les carcinomes endométrioïde et à cellules claires surviennent avec une fréquence comparable à celle des cas sporadiques [16]. Des études ont aussi indiqué que les mutations BRCA1 / 2 ne prédisposent pas au développement de tumeur borderline et sont non associé à des tumeurs stromales ou tumeurs germinales malignes [5].

En outre, les tumeurs primaires des trompes de Fallope et péritonéales sont de plus en plus fréquents chez les porteurs de mutation [5].

## 2.4 A caractéristiques histopronostiques égales :

En termes de survie globale, le pronostic des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de BRCA2 est meilleur que celui des cancers sporadiques. En termes de survie sans progression, le pronostic des cancers des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 est meilleur que celui des cancers sporadiques [16].

Il existe une différence de survie globale entre les patientes atteintes d'un cancer du sein avec mutation BRCA1 et BRCA2. Cela peut être attribué à la biologie tumorale plus agressive chez les personnes porteuses d'une mutation BRCA1. La survie sans maladie est également plus courte pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 [23].

### **III. Diagnostic**

#### **3.1 Cancer du sein**

##### **3.1.1 Mammographie**

Les cancers associés au BRCA ont tendance à évoluer directement vers une maladie invasive sans développement d'un état précancéreux : un carcinome in situ. Par conséquent, même l'imagerie mammographique est moins susceptible pour détecter le cancer du sein à un stade précoce [5].

La sensibilité de la mammographie pour détecter un cancer du sein chez les porteurs de mutation BRCA est estimée à 30% contre 83% pour la population générale. En outre, près de la moitié de ces femmes se font diagnostiquer d'un cancer du sein moins d'un an après une mammographie normale [10].

La diminution de la sensibilité de la mammographie chez ce groupe est multifactorielle :

Ces cancers du sein ont un taux de croissance plus élevé, ce qui se traduit par plus de cancers sur un intervalle court.

Les patients sont plus jeunes au moment du diagnostic, donc la faible sensibilité de la mammographie est due à une partie des cancers masqués par un tissu mammaire dense.

Chez ces femmes jeunes avec un tissu mammaire dense à composition non grasse, la mammographie numérique est plus précise pour la détection du cancer du sein par rapport à une mammographie. Elle est recommandée pour cette population [10].

Enfin, les lésions malignes mammaires associées au BRCA ont souvent un aspect de lésions bénignes. Ce qui peut conduire à des résultats faussement négatifs en mammographie.

Une lésion maligne du sein est objectivée à la mammographie par la présence d'une lésion spiculée, une distorsion architecturale ou la présence des calcifications malignes. Mais ces

caractéristiques sont moins fréquentes dans les cancers associés à la mutation du gène BRCA. Ces derniers sont plus communément décrits comme une masse bien définie [10].

Dans une série impliquant 29 porteurs de mutation BRCA avec lésions malignes détectées par mammographie, Veltmann et al. ont rapporté des lésions plus souvent rondes (12/19 vs 3/13,  $P = 0.036$ ) avec une netteté bien définie des limites (9/19 vs 1/13,  $P = 0.024$ ), par rapport aux lésions malignes dans un groupe témoin de cas sporadique [27]. Kaas et al ont décrit des porteurs de la mutation BRCA 1/2 qui avaient un pourcentage significativement plus élevé de masses mammographiques circonscrites non calcifiées qui se sont avérées malignes. Ils concluent que toutes les lésions détectées par mammographie, quelles que soient leurs caractéristiques d'imagerie, doivent être évalué en outre par échographie et biopsie [28].

Les cancers mammaires associés au BRCA sont moins susceptibles de présenter à la mammographie des calcifications d'allure maligne. Dans les cancers sporadiques, le carcinome canalaire in situ est calcifié à environ 75% tandis que le carcinome canalaire in situ est rare chez les porteurs de la mutation du gène BRCA1. Dans une étude de cohorte prospective, Schradin et Kuhl ont trouvé qu'aucun des 14 cas de cancers invasifs associés à BRCA1 ne présentaient des calcifications malignes.

Alors qu'environ 40% des cancers du sein invasifs des personnes associées à BRCA2 ont démontré des calcifications graphiquement visibles, similaires aux 30% à 50% de prévalence des calcifications malignes vu dans les cancers invasifs sporadiques [10]. En effet, la majorité des lésions malignes mammaires associées au BRCA sont des tumeurs de haut grade, qui apparaît le plus souvent comme des masses bien définies avec des limites nettes. De plus, les cancers médullaires du sein sont fréquemment observés chez les porteurs de mutation BRCA1 qui ont tendance à être bien circonscrits, non calcifiés, rondes ou ovales. Ces résultats d'image de cancers associés au BRCA sont en contraste avec les masses lisses vues au dépistage par mammographie de la population générale. Ils sont effectivement bénins dans 99% des cas. Par conséquent, la découverte d'une lésion ronde et les marges

lisses ne peuvent pas être utilisées pour déterminer la bénignité chez les porteurs de mutation BRCA [10].

### **3.1.2 Echographie mammaire**

En échographie, les cancers du sein associés aux BRCA ressemblent souvent aux lésions bénignes, en particulier aux fibroadénomes. Ces lésions sont généralement rondes en échographie, bien circonscrit, hypoéchogène et homogène et ont une transmission des ultrasons renforcée. L'échographie est limitée pour une différenciation précise entre bénin et malin [10].

Hamilton et al. ont évalué 28 cas de patiente porteuse de mutation du gène BRCA associés à des tumeurs malignes du sein à l'échographie. Ils ont classé plus de la moitié d'entre eux comme bénins (24%) ou indéterminée (29%) sur la base de leur apparence échographique [29].

Dans une étude prospective portant sur 236 patients porteurs de mutations BRCA, Warner et al. ont rapporté une sensibilité de 33% (vs 77 % à l'IRM ET 36% à la mammographie), pour le dépistage des cancers du sein à l'échographie [30].

Un dépistage supplémentaire par échographie par rapport au dépistage par mammographie et imagerie par résonance magnétique n'apporte aucun avantage. Cependant, l'échographie des seins est un complément utile de dépistage pour les femmes à haut risque pour lesquelles, l'IRM est contre indiquée [10].

### **3.1.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Avec le dépistage par IRM des femmes porteuses de mutations BRCA, la majorité des cancers du sein peuvent être diagnostiquée à des stades précoces. Plusieurs études ont montré que l'imagerie par résonance magnétique a une sensibilité plus élevée pour la détection du cancer chez les femmes à haut risque comparée à la mammographie et l'échographie. La

sensibilité et la spécificité de l'IRM mammaire rapportée sont respectivement de 97% à 100% [10].

Passaperuma et al. ont comparé dans une étude prospective se portant sur 500 patientes porteuses de mutation BRCA, la sensibilité de l'IRM annuelle et de la mammographie annuelle. Cette sensibilité a été respectivement de 94% et 9% ( $P < 0.0001$ ) respectivement. Quatre-vingt-dix-sept pour cent des cancers étaient de stade 0 ou I. Ces résultats établissent la capacité de l'IRM à détecter les stades précoces et donc des cancers potentiellement guérissables dans cette population [31].

Dans une autre étude prospective, Warner et al. ont rapporté que l'incidence des cancers du sein invasifs de grande taille ou ganglions positifs (stades II à IV) chez 1275 femmes avec une mutation du gène BRCA qui a bénéficié d'un dépistage régulier par IRM a été réduite de 70% au cours d'une période de 6 ans de suivi, par rapport à l'incidence du cancer du sein avancé chez les personnes ayant réalisé une mammographie conventionnelle [32].

Cependant, similaires à ceux observés à la mammographie, les lésions malignes vues chez les patients porteurs de la mutation BRCA à l'IRM ont le plus souvent des caractéristiques des lésions bénignes. Veltmann et al. ont constaté que l'aspect des cancers du sein chez 29 porteurs de mutations est beaucoup plus souvent rond (16/27 vs 7/28,  $P = 0.010$ ) avec des marges nettes (20/27 vs 7/28,  $P < 0.001$ ) bien définies, rehaussement périphérique (7/27 vs 1/28,  $P = 0.025$ ) à l'IRM comparé aux cancers sporadiques. Aucune différence significative n'a été trouvée pour la cinétique de rehaussement ( $P = 0,667$ ) [27]. La possibilité de l'IRM pour évaluer le mode de rehaussement et la cinétique permet la détection de caractéristiques évocatrices d'une tumeur maligne [27].

L'IRM est connue pour avoir une sensibilité plus faible dans la détection du CCIS par rapport aux carcinomes invasifs, en particulier dans le CCIS de bas grade. La prise de contraste faible ou intermédiaire qui est souvent observée dans le CCIS pur et l'absence de courbe de type 3 peut entraîner une évaluation faussement négative. Dans l'étude de Veltman et al., tous les cancers de la cohorte de mutation BRCA qui n'ont pas été détectés lors de l'imagerie

par résonance magnétique ont été confirmés comme CCIS. Ils ont été considérés comme des calcifications ou une masse à la mammographie [27].

Cependant, dans une étude prospective de Kuhl et al., l'imagerie par résonance magnétique s'est avérée plus sensible que la mammographie pour la détection du CCIS chez 7319 femmes à haut risque. Le résultat important est que la mammographie a détecté les quelques cas de CCIS qui ont été manqués à l'imagerie IRM, et pour cette raison l'imagerie IRM et la mammographie combinées sont actuellement recommandées pour le dépistage chez les porteurs de mutation BRCA. [10]

Étant donné que le risque de développer un cancer du sein est élevé pour ces femmes, presque toutes les lésions détectées devraient, en pratique, être classées comme suspectes de malignité jusqu'à preuve du contraire [10].

#### **3.1.4 Stadification du cancer du sein**

Les sites de la maladie métastatique liés au BRCA1/2 et cancer sporadique sont considérablement différents. Le BRCA1 se développe relativement moins au niveau des os et plus de sites métastatiques au niveau des poumons. Environ les deux tiers des porteurs de mutation BRCA1 atteints d'un cancer de stade IV développent des métastases cérébrales, qui sont rares chez les porteurs de mutation BRCA2. Alors qu'environ 10% des cancers de seins sporadiques de stade IV le patient développe des métastases cérébrales.

Il est important de considérer cette tendance de propagation lors de la stadification des cancers et du suivi des patients atteints d'une maladie métastatique de sorte que les sites de métastases les plus communs seront inclus dans l'exploration radiographique [10].

### **3.2 Cancer de l'ovaire**

Les carcinomes ovariens associés au BRCA1 se manifestent en moyenne 5 à 10 ans plus tôt que les cancers sporadiques. Ces cancers se manifestent donc généralement chez les patients

du 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> décennie de vie. 10% sont diagnostiqués chez des patients avant qu'ils soient âgés de 40 ans.

Cependant, similaire au cancer sporadique, les carcinomes ovariens associés à BRCA2 se manifestent à une moyenne d'âge de 63 ans.

Il n'y a pas de différence dans la morphologie ou le grade du cancer de l'ovaire des porteurs des mutations BRCA1 et BRCA2. Les analyses histopathologiques méticuleuses des échantillons de salpingo-ovariectomie prophylactique des femmes avec des mutations BRCA ont révélé que la majorité des carcinomes séreux de haut grade ovariens proviennent de carcinomes occultes invasifs et non invasifs survenant sur franges tubaires. Ces cancers font référence aux carcinomes intraépithéliaux tubaires séreux. Et les caractéristiques d'imagerie des cancers séreux de l'ovaire sont similaires entre les cas associés au BRCA et les cas sporadiques.

Sur tomographie informatisée (TDM) et images par Résonance Magnétique, une image hétérogène solide avec des zones dispersées d'hémorragie, changement kystique, nécrose et projections papillaires suggèrent des cancers séreux de haut grade. Une Ascite, carcinose péritonéale, et des ganglions lymphatiques hypertrophiés sont également vus avec des carcinomes séreux de haut grade [10].

## **IV. Les Directives du dépistage**

### **4.1 Femmes indemnes de cancer du sein**

Une mammographie annuelle combinée avec IRM du sein est faite entre 30 et 75 ans. Dû au taux de croissance tumoral élevé et à l'intervalle plus court d'apparition de cancers du sein liés à la BRCA, l'alternance du dépistage par IRM et mammographie à intervalles de 6 mois peuvent également être une approche paraclinique efficace [10]. En 2017, l'Institut national du cancer (INCa) a publié des recommandations, une surveillance clinique bisannuelle à partir de l'âge de 20 ans et un suivi radiologique annuel à partir de l'âge de 30 ans, associant mammographie et échographie si les seins sont denses, et une IRM, le tout sur une période n'excédant pas 2 mois, sans limitation dans le temps du dépistage imagerie excepté pour les femmes ayant eu une mastectomie bilatérale, prophylactique ou non [33].

A partir de 65 ans, le dépistage par mammographie annuelle (deux incidences/sein) est préconisé, en technique numérique plein champ est recommandé. Suivi à réaliser sans limite d'âge. L'arrêt du suivi est à adapter en fonction des comorbidités et de l'espérance de vie. Intérêt d'une mastectomie bilatérale à évaluer au cas par cas [16].

Il y a nécessité d'une formation des radiologues à ce dépistage spécifique en lien avec les équipes d'oncogénétique. Il y a également nécessité qu'un même radiologue, ou qu'une même équipe de radiologues, réalise toutes les modalités d'imagerie pour une même patiente avec accès à toutes les modalités de biopsies incluant un accès aux biopsies sous IRM [16].

Après la reconstruction, il est recommandé de proposer une surveillance clinique, avec inspection et palpation des sites mammaires selon un rythme annuel ou biannuel. Aucune imagerie systématique n'est recommandée. Dans l'étude d'Oger et al. 53,3 % des patientes ont appréhendé la surveillance annuelle [15].

### **4.2 Femmes atteintes d'un cancer du sein**

Une surveillance mammaire associant IRM et mammographie selon deux incidences par sein (en technique numérique plein champ) est réalisée de façon concomitante. Ce sera couplé à un examen clinique mammaire, à un rythme annuel, pour une couverture clinique semestrielle.

À partir de 65 ans, on poursuit une surveillance mammaire avec mammographie deux incidences par sein (en technique numérique plein champ) et examen clinique, à un rythme annuel et sans limite d'âge.

La réalisation d'une échographie mammaire laissée à l'appréciation du radiologue [16].

L'absence de récurrences à distance de cancers incidents à ce jour est encourageante. Cependant, un suivi plus long est nécessaire pour confirmer la sécurité de la surveillance mammaire. Dans l'étude de Passaperuma et al., aucun des 24 survivants n'a eu de récurrence à distance après un suivi médian de 8,4 ans depuis le diagnostic [31].

### 4.3 Cancer des annexes

Le dépistage du cancer des annexes se fait par un examen clinique pelvien annuel.

Il n'y a pas d'examen complémentaire de dépistage recommandé [16]. Une échographie transvaginale (USG) peut être réalisée et les taux sériques de CA-125 peuvent être dosés tous les 6 à 12 mois pour le dépistage du cancer de l'ovaire à partir de l'âge de 30 ans ou 5 à 10 ans avant le plus jeune âge de diagnostic de cancer de l'ovaire dans la famille. Cependant, l'échographie et l'évaluation des marqueurs tumoraux ne sont pas vraiment capables de détecter le cancer de l'ovaire à un stade précoce [11] et de réduire suffisamment le risque de mortalité [10].

En cas d'annexectomie bilatérale : aucune surveillance spécifique n'est recommandée (en dehors d'une surveillance clinique gynécologique habituelle en cas de conservation utérine) [16].

## V. Chirurgie prophylactique

### 5.1 Chirurgie de réduction de risque du cancer de sein

Dans les études de survie, la mastectomie de réduction du risque (MRR) est associée à une mortalité plus faible que la surveillance chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1. Le même bénéfice n'est pas observé chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA2 ; par conséquent, le conseil devrait être individualisé [21].

La mastectomie bilatérale réduisant le risque est l'approche la plus efficace pour réduire le risque de cancer du sein chez les patientes atteintes d'un cancer du sein d'origine génétique. Le bénéfice attendu de la mastectomie prophylactique chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA qui n'ont pas eu de cancer du sein diffère selon l'âge au moment de l'intervention. La probabilité d'être en vie à 80 ans chez les femmes ayant subi une mastectomie à 25 ans est augmentée de 8,7%. Le bénéfice estimé diminue avec l'âge et à 50 ans, il est estimé à 2,8% [34]. Le moment choisi pour la procédure est crucial, en particulier en matière de planification familiale [35].

L'effet de la MRR contralatérale chez les femmes avec une mutation BRCA diagnostiquée avec un cancer du sein est débattu. Six études avec des résultats similaires suggèrent toutes que la MRR contralatérale a un impact positif sur la survie. Les patientes atteintes d'un cancer du sein BRCA1 peuvent avoir une survie sans maladie à dix ans plus courts que les patientes atteintes d'un cancer du sein BRCA2. La différence de survie globale entre les patients atteints d'un cancer du sein BRCA1 et BRCA2 pourrait être attribuée à la biologie tumorale. La chimiothérapie et la mastectomie contralatérale réduisant le risque réduisent la mortalité des patientes atteintes d'un cancer du sein BRCA1 et BRCA2 [36].

En effet, la mastectomie contralatérale réduisant le risque (MCRR) est associée à une amélioration de la survie globale chez les porteurs de mutation BRCA1/2 ayant des antécédents de cancer du sein primaire [37]. La survie globale à 10 ans était de 89% chez les femmes optant pour le MCRR (n = 105) comparativement à 71% dans le groupe non-MCRR (n = 593);  $p < 0,001$ .

L'avantage de survie est resté après appariement pour l'ovariectomie, le gène, le grade et le stade : HR 0,37 (0,17-0,80,  $p = 0,008$ ). La MCRR semble agir indépendamment de salpingo-oophorectomie bilatérale réduisant le risque SOBRR. Le MCRR semble conférer un avantage de survie. Si cette constatation est confirmée dans une série plus large, elle devrait faire partie de la procédure de conseil lors du diagnostic de la tumeur primitive [38].

K. Metcalfe et al. ont également trouvé dans leur étude que les femmes positives pour les mutations BRCA traitées pour un cancer du sein de stade I ou II par mastectomie bilatérale sont moins susceptibles de mourir d'un cancer du sein que les femmes traitées par mastectomie unilatérale [39].

Par contre, T.C. van Sprundel et al. note que l'effet de la MCRR controlatérale n'était plus significatif lors de l'ajustement pour PBSO. Ils ont trouvé que la mastectomie prophylactique controlatérale MPC a réduit le risque de cancer du sein controlatéral de 91%, indépendamment de l'effet de l'ovariectomie prophylactique bilatérale (OPB). À 5 ans de suivi, la survie globale était de 94% pour le groupe mastectomie prophylactique controlatérale contre 77% pour le groupe de surveillance ( $p = 0,03$ ). Après ajustement pour OPB dans une analyse de Cox multivariée, l'effet MPC sur la survie globale n'était plus significatif. Ces données montrent que le MPC réduit considérablement le risque de cancer du sein controlatéral chez les porteurs de mutations BRCA1 ou BRCA2 ayant des antécédents de cancer du sein. Le choix du MPC est fortement corrélé à celui du OPB, alors que seul le OPB conduit à une amélioration significative de la survie globale jusqu'à présent [40].

Une vaste revue a regroupé 61 études observationnelles éligibles. Elle a démontré que le MCRR réduisait l'incidence du cancer du sein controlatéral, mais il n'y a pas suffisamment de preuves que le MCRR améliore la survie. Il est possible que le biais de sélection en termes de femmes plus saines et plus jeunes recommandées ou choisissant le MCRR produise de meilleurs chiffres de survie globale pour le MCRR. Elle suggère de réfléchir à d'autres options pour réduire le risque de cancer du sein, telles que SOBRR et la chimioprévention lors de la MRR [41].

Le bénéfice de la MCRR controlatérale pour diminuer le cancer du sein controlatéral ultérieur étant bien documenté [37]. La MCRR controlatérale est souvent préférée par les femmes atteintes d'une mutation BRCA pour réduire le stress associé à un nouveau cancer. En France, moins de 10 % des femmes porteuses d'une altération des gènes BRCA choisissent mastectomie prophylactique cette option au cours de leur suivi (cohorte Genepso, données non publiées) [4].

Les options de prévention pour les femmes ayant un risque accru de développer un cancer du sein comprennent la surveillance, la chemoprévention, et mastectomie prophylactique [15].

Les experts sont opposés à la mastectomie pour les femmes de moins de 30 ans ou ayant un risque tumoral de moins de 20 % ; la mammectomie prophylactique peut être proposée en cas de risque tumoral supérieur à 60 % ou chez les patientes porteuses d'une mutation pathogène identifiée, sous réserve d'une décision collégiale multidisciplinaire (comprenant généticien, biologiste, gynécologue, chirurgien, oncologue et psychologue), d'une information de la patiente avec recueil de son consentement, d'un suivi psychologique et d'un délai de réflexion préalable d'au moins six mois [9].

Il n'y a pas de différence démontrée en termes de survie globale entre la mastectomie prophylactique et le dépistage précoce [4]. Il n'est pas aussi recommandé de réaliser une chirurgie mammaire de réduction de risque chez les patientes ayant eu un cancer des annexes au moins dans les 5 premières années [16].

La reconstruction mammaire peut être proposée dans le même temps que la mammectomie, chez ces femmes jeunes pour lesquelles le préjudice esthétique est mal accepté [9]. La décision d'une reconstruction doit relever du choix de la patiente après exposé des différentes possibilités (reconstruction ou pas, immédiate ou différée, les différentes techniques de reconstruction et les complications des gestes chirurgicaux). Oger Depuis une dizaine d'années, le nombre de mastectomies bilatérales prophylactiques avec reconstruction prothétique est en constante augmentation. Le taux de recours à la reconstruction mammaire immédiate est de 85,7 % en France et plus fréquent chez les

femmes jeunes et indemnes de cancer. La reconstruction par prothèse est devenue la technique de reconstruction immédiate la plus utilisée, en apportant le volume souhaité par des implants lors de la réalisation d'une nipple-sparing mastectomy NSM [42].

### **5.1.1 Technique chirurgicale**

#### **5.1.1.1 Reconstruction mammaire par implant**

La MRR peut être réalisée avec et sans reconstruction primaire. Il existe un risque accru de complications et une éventuelle deuxième intervention chirurgicale chez les patients ayant une reconstruction primaire par rapport à une mastectomie simple [43]. La reconstruction immédiate est toujours préférée pour des raisons psychologiques. L'intervention la plus courante est la MRR avec reconstruction par implant mammaire. Cela peut être effectué de plusieurs manières. L'implant peut être permanent ou par un extenseur tissulaire qui se transforme en implant permanent en silicone lors d'une seconde intervention chirurgicale. Il peut être placé en pré-pectoral (sous-cutané) ou sous-pectoral, et il peut être avec ou sans préservation du mamelon.

Tous ces détails doivent être discutés avec le patient avant la chirurgie et certaines des décisions finales peuvent être prises pendant la chirurgie. L'évaluation préopératoire des comorbidités telles que le diabète sucré incontrôlé, l'obésité morbide, le tabagisme, les antécédents de radiation, l'épaisseur du tissu sous-cutané et la disponibilité d'un site donneur possible pour la greffe de graisse sont des aspects importants pour décider du bon emplacement de l'implant et de l'implant à utiliser.

D'un point de vue oncologique, il est obligatoire d'évaluer la distance de la tumeur à la paroi thoracique et le stade de la tumeur. Les patients présentant une innervation cutanée et une innervation musculaire sont principalement exclus de la reconstruction primaire. La technique basée sur l'implant est l'application d'un implant immédiat (implant permanent) ou d'un extenseur tissulaire. L'équipe chirurgicale doit être préparée et avoir les deux options disponibles, et la décision finale doit être prise pendant la chirurgie. D'autres considérations peropératoires sont la qualité du lambeau cutané après la mastectomie épargnant la peau, et

si les bords du derme sont bien circulés. Il doit y avoir une quantité adéquate de derme et il ne doit pas y avoir de tension dans le lambeau cutané lors de la fermeture [17].

La mastectomie prophylactique bilatérale épargnant le mamelon ou nipple-sparing mastectomy et la reconstruction immédiate avec le treillis TiLoop®Bra sont un exemple d'approche d'implant mammaire. Il s'agit d'une procédure où l'implant, qui est recouvert d'un treillis, est placé par voie sous-cutanée, et s'avère donner des niveaux élevés de satisfaction et de qualité de vie. Une autre approche pour soutenir l'implant consiste à utiliser une matrice dermique acellulaire pour soutenir le pôle inférieur de l'implant. Il y a un manque d'études de bonne qualité pour soutenir sa sécurité dans la reconstruction immédiate [17].

#### 5.1.1.2 « Nipple-sparing mastectomy » (NSM)

La technique de mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) ou « nipple-sparing mastectomy » (NSM) est la plus utilisée dans le cadre des mastectomies prophylactiques [1]. La préservation du mamelon est en corrélation positive avec le bien-être psychosocial et sexuel [17]. La PAM représente une partie importante de l'apparence naturelle du sein et l'exérèse de celle-ci est associée à un impact psychologique négatif et à un sentiment de mutilation.

La sécurité de la mastectomie avec épargne du mamelon (NSM) dans le cancer sporadique est bien documentée mais son application chez la femme avec une mutation BRCA est un sujet de débat [44].

Il y a peu de données publiées spécifiques pour NSM chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec une mutation BRCA. Deux études portant respectivement sur 26 et 51 patients ont abordé cette question de manière spécifique et ont conclu que la mastectomie sans mamelon chez des femmes correctement sélectionnées avec une mutation BRCA1 ou BRCA2 était associée à de faibles taux de récurrence locorégionale et de faibles taux de complications. Des séries plus importantes et un suivi plus long sont nécessaires de toute urgence [45, 46].

Si le mamelon peut être préservé en toute sécurité d'un point de vue oncologique, la NSM est préférée. La préservation du mamelon est également possible pour les femmes atteintes de ptose, mais cela nécessite une certaine technique chirurgicale [17].

La NSM dans une MRR controlatérale est également considérée comme sûre et devrait être le choix approprié pour les patientes atteintes d'un cancer du sein BRCA positif ayant une NSM thérapeutique du côté affecté [47]. Il est important d'informer la patiente que les tissus mammaires seront laissés pour compte à la fois pour la mastectomie NSM et skin sparing mastectomy with excision of the nipple / cutanée avec excision du mamelon et le risque de cancer du sein n'est donc pas éliminé [17].

Une des complications des NSM est la nécrose partielle ou totale de l'aréole. Le seul facteur de risque de nécrose de l'aréole identifié de façon significative est la taille du sein (bonnet C). Les antécédents de radiothérapie, la ptose du sein, l'indice de masse corporel  $25 \text{ kg/m}^2$ , le diabète et le tabagisme semblent augmenter le risque de nécrose d'aréole, mais de façon non significative. Pour la réalisation de la NSM, il semblerait que les incisions péri-aréolaires et radiaires atteignant l'aréole soient associées à un plus haut taux de nécrose d'aréole que les incisions dans le sillon sous-mammaire [1]. La conservation de la PAM ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein.

Le premier temps opératoire consiste à obtenir une capsule péri-prothétique autour d'implants et corriger une éventuelle ptose ou hypertrophie mammaire.

Lors du second temps, on réalise une mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la plaque aréolo-mamelonnaire et changement des implants pour un volume supérieur. Le troisième temps était consacré au lipofilling. Les avantages seraient de diminuer le taux de complications, d'améliorer le résultat esthétique et de diminuer l'impact psychologique de la chirurgie [1].

La mise en place d'implants permet d'obtenir une capsule péri-prothétique. Ce tissu fibreux est constitué et s'épaissit en 24 semaines, justifiant la réalisation du deuxième temps opératoire plus de 6 mois après le premier temps. Plusieurs études chez des patientes

initialement porteuses de prothèses esthétiques et bénéficiant d'une reconstruction immédiate par implants lors d'un cancer du sein ont décrit l'utilisation de la capsule péri-prothétique existante afin de couvrir le pôle inférieur des implants. Le décalage entre l'incision cutanée sous mammaire et la capsulotomie (pour changement des implants) limite une éventuelle exposition prothétique en cas de souffrance cutanée [1].

Concernant la correction de la ptose ou de l'hypertrophie lors du premier temps opératoire, Salibian et al. ont comparé 9 patientes candidates à une NSM avec hypertrophie mammaire à 18 autres patientes dans la même situation. Les 9 patientes ont bénéficié d'une réduction mammaire 5 mois avant la chirurgie de réduction de risque tandis que les 18 autres patientes bénéficiaient de la correction de l'hypertrophie en même temps que la chirurgie de réduction de risque. Le taux de nécroses cutanées majeures était inférieur de façon significative dans le groupe de patientes opérées en 2 temps (0 % versus 22,2 % ;  $p = 0,0415$ ). Les taux de souffrances cutanées mineures, nécroses partielles d'aréoles, et de déposes d'implants étaient inférieurs dans le groupe de patientes opérées en 2 temps, de façon non significative [1].

Lors de la réalisation d'une NSM, la loge de mastectomie a tendance à s'agrandir dans sa partie externe, rendant difficile la définition du sillon mammaire externe et le remplissage des quadrants internes avec un implant.

La capsule péri-prothétique délimite la loge dans sa partie externe. L'implant, lors du premier temps opératoire, est donc placé en fonction de la position souhaitée du sillon mammaire externe et non pas centré derrière l'aréole. Lors du second temps, l'implant est plus volumineux avec une base plus grande et prend appui sur la capsule dans sa partie externe. Une ou plusieurs capsulotomies radiaires sont réalisées dans les quadrants internes afin de développer la loge pour optimiser le positionnement de la prothèse.

Afin de délimiter une loge prothétique, certains utilisent les matrices en reconstruction mammaire. Elles sont encore peu utilisées en France et non prises en charge par l'assurance maladie. Les principaux avantages des matrices sont de favoriser les reconstructions en 1 temps par rapport aux reconstructions en 2 temps (NSM-expandeur, puis implant définitif),

un meilleur résultat esthétique lors d'une reconstruction en 1 temps, et de réduire l'incidence des coques péri-prothétiques. Leurs principaux inconvénients sont leur coût élevé et la survenue de complications (infection, sérome, échec de reconstruction), bien que les taux soient très variables d'une étude à l'autre et semblent diminuer avec l'expérience. A l'heure actuelle, les conditions ne sont donc pas réunies pour que l'utilisation des matrices soit systématique.

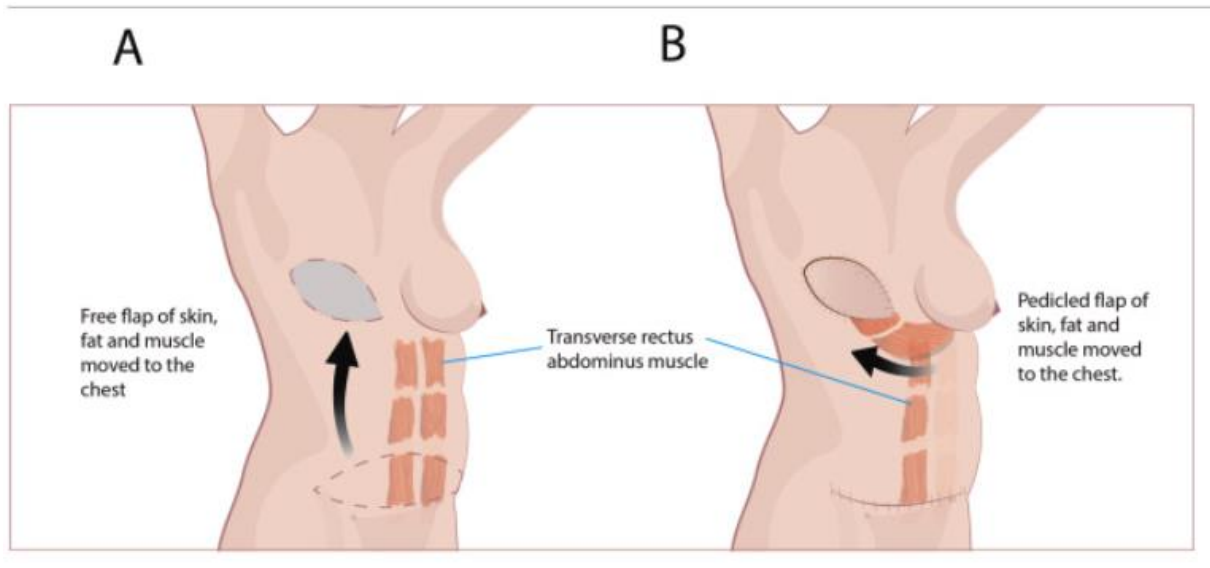
La correction d'une éventuelle ptose et/ou hypertrophie étant réalisée lors du premier temps, s'il existe des imperfections résiduelles de résultat, celles-ci peuvent être corrigées lors du deuxième temps opératoire par des gestes peu risqués de désépidermisation—suture [1].

#### 5.1.1.3 Reconstruction autologue à base de lambeau

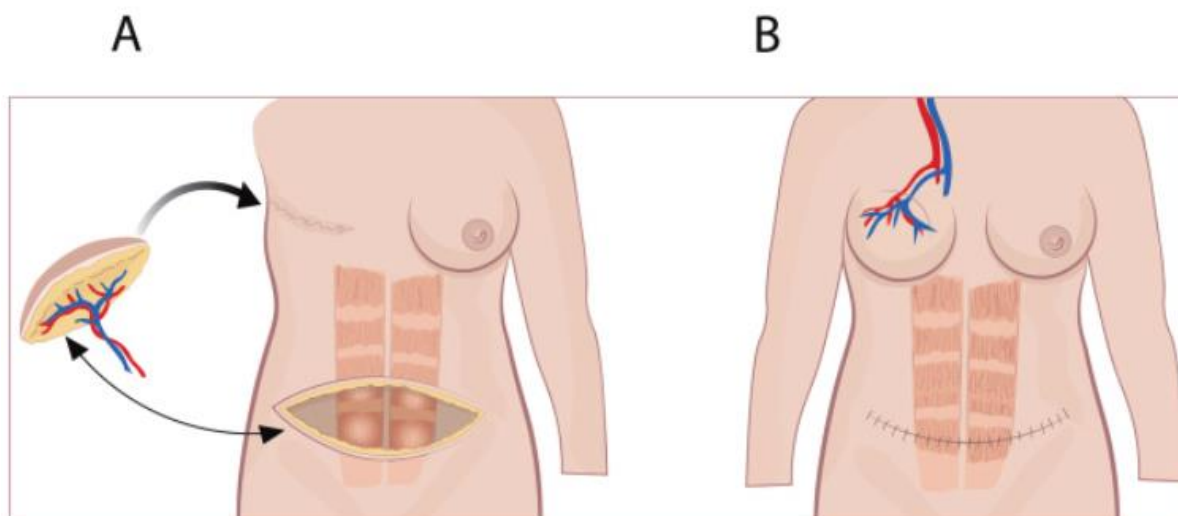
Comme alternative à la reconstruction implantaire, la reconstruction peut être réalisée à partir de tissu autologue. Le lambeau myocutané trans droit de l'abdomen (MTDA) est la technique la plus courante (Fig. 3). Cela peut être fait avec un lambeau libre (Fig. 3A) ou un lambeau pédiculé (Fig. 3B). Elle peut également être réalisée par un lambeau myocutané abdominal trans droit ménageant les muscles. Dans un lambeau MTDA pédiculé, la graisse, la peau, les vaisseaux sanguins et les muscles de la paroi abdominale inférieure sont transférés sous la peau jusqu'à la poitrine en remplacement du sein retiré. Les vaisseaux sanguins du lambeau sont laissés attachés à leur apport sanguin d'origine dans l'abdomen (Fig. 3B). Dans la reconstruction basée sur un lambeau libre, le sein retiré est remplacé par un lambeau de peau, de graisse et de tout ou partie du muscle droit sous-jacent. Les vaisseaux sanguins du lambeau sont rattachés aux vaisseaux sanguins de la poitrine par microchirurgie (Fig. 3A). Le nom de la procédure est basé sur l'artère donnée pour fournir la greffe. Les plus courants sont le lambeau de perforation épigastrique inférieure profonde (PEIP) (Fig. 4) et le lambeau de l'artère épigastrique inférieure supérieure (AEIS). Un lambeau PEIP est comme un lambeau myocutané abdominal trans droit mais sans le muscle de la paroi abdominale inférieure dans le cadre de la reconstruction. Dans un lambeau PEIP, la graisse, la peau et les vaisseaux sanguins sont prélevés de la paroi inférieure de l'abdomen et déplacés vers la paroi thoracique pour reconstruire le sein. Les vaisseaux sanguins du

lambeau sont rattachés aux vaisseaux sanguins de la poitrine de la même manière que le lambeau MTDA libre (Fig. 4).

*Figure 1 : Lambeau myocutané trans droit de l'abdomen [17]*



*Figure 2 : Lambeau de perforation épigastrique inférieure profonde [17]*



Les indications d'une reconstruction autologue par rapport à une reconstruction implantaire sont avant tout la préférence du patient. Il est plus souvent utilisé dans les reconstructions unilatérales en raison de la quantité de tissu abdominal nécessaire pour reconstruire les deux seins. Par conséquent, cela pourrait être un défi chez les porteurs de mutations BRCA qui ont besoin d'une reconstruction bilatérale. Une femme avec suffisamment de volume abdominal est plus adaptée pour cette procédure, mais l'obésité est une contre-indication relative. D'autres contre-indications relatives sont une chirurgie abdominale antérieure, des procédures antérieures de remodelage abdominal comme la liposuction et l'abdominoplastie, les antécédents de tabagisme moins d'un mois avant la chirurgie et si les patients souffrent d'un état d'hypercoagulabilité. Il existe également des contre-indications absolues à la reconstruction autologue et c'est surtout si le patient est médicalement inapte. Une chirurgie abdominale importante affectant le système vasculaire est une contre-indication absolue, et si la procédure donne un retard significatif dans le traitement d'une maladie dans le cas d'une femme atteinte avec une mutation BRCA. Il est important que le patient ait des attentes réalistes de résultats. Il existe des sites donneurs alternatifs pour le pédicule et le lambeau libre. Le lambeau pédiculaire dorsal Latissimus est une option, mais cette procédure est souvent associée à une reconstruction implantaire ou à un traitement conservateur du sein pour combler le volume mammaire déficient. Ce dernier est plus applicable aux femmes

BRCA négatives car elles suivent plus souvent un traitement conservateur du sein. Le lambeau libre de l'abdomen nécessite un certain volume qui n'est pas toujours présent chez les jeunes femmes porteuses d'une mutation BRCA. Une alternative est le lambeau perforateur de l'artère lombaire qui est également possible chez les patients très minces. Le lambeau libre de gracilis myocutané transverse est une troisième alternative, et cette procédure est plus appropriée pour les femmes avec des seins de petite et moyenne taille et pas assez de volume abdominal pour un PEIP régulier. Enfin, il est possible d'utiliser la région fessière comme site donneur avec le lambeau perforateur de l'artère fessière inférieure ou supérieure. Cela peut être techniquement difficile, mais entre les mains de microchirurgiens expérimentés, il est considéré comme sûr et fiable avec de beaux résultats esthétiques et une morbidité minimale au site donneur. La MRR et la reconstruction avec du tissu autologue sont plus souvent effectuées chez la femme non affectée avec une mutation BRCA car elle nécessite plus d'efforts de la part du patient et de l'équipe chirurgicale, et les décisions concernant cette procédure prennent plus de temps et doivent être bien planifiées. Elle est cependant préférée chez les patientes ayant déjà reçu un diagnostic de cancer du sein et traitées par irradiation adjuvante de la paroi thoracique, en raison de l'augmentation du taux de complications associées à la post-radiothérapie et à la reconstruction implantaire [17].

Une seule étude institutionnelle de 238 patients a comparé la reconstruction implantaire à la reconstruction autologue, 89,5% étaient basées sur des implants et les autres étaient basées sur des implants autologues. Les femmes ayant subi une reconstruction autologue étaient plus satisfaites que celles ayant eu une reconstruction implantaire [48].

Ceci est également conclu dans une méta-analyse récente de 9 études avec plus de 2000 reconstructions implantaires et environ 1000 reconstructions mammaires autologues. Il y avait une satisfaction significativement plus élevée avec le sein, une plus grande satisfaction du résultat, un bien-être psychosocial plus élevé et un bien-être sexuel plus élevé dans la reconstruction autologue par rapport à la reconstruction implantaire. Il y avait une tendance

à un meilleur bien-être physique, mais ce n'était pas significatif. Dans les cas où le salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique (SOBP) est combiné avec la MRR bilatérale [49] et la reconstruction primaire basée sur un tissu autologue, il est important d'être bien préparé. Si le SOBP est réalisé par une technique laparoscopique, il est important de placer les ports là où ils n'interféreront pas avec le site donneur. La SOBP est ensuite réalisée dans la première partie de la procédure suivie d'une MRR bilatérale et d'une reconstruction mammaire avec par exemple PIEP (lambeaux perforateurs épigastriques inférieurs profonds). Cette procédure en une étape s'est avérée sûre, faisable et bien acceptée. L'approche combinée est positive en termes de rapport coût-efficacité, en particulier pour les patients ayant déjà subi une radiothérapie. La chirurgie par lambeau libre est une excellente option pour la reconstruction mammaire autologue, avec un faible taux de morbidité au site donneur et un faible taux de complications. Le remodelage d'un sein par greffe autologue de graisse (lipofilling) est une technique populaire de reconstruction mammaire mais sa sécurité oncologique est débattue. Il a été évalué dans une revue systématique comprenant 23 publications. En conclusion, ils ont trouvé la technique oncologique sûre et avec une faible morbidité chez les femmes ayant déjà eu un cancer du sein. Une revue plus récente de 35 études confirme que la greffe de graisse est un outil de reconstruction utile, avec de bons résultats esthétiques et un taux de complications acceptable. Aucune de ces études ne concernait spécifiquement les patients porteurs d'une mutation BRCA. Les auteurs soulignent le besoin urgent d'un contrôle randomisé menés et suivi à long terme. Chez les patients à haut risque comme les femmes avec une mutation BRCA, il a été démontré que la greffe de graisse donne des résultats oncologiques indésirables et n'est généralement pas conseillée [17].

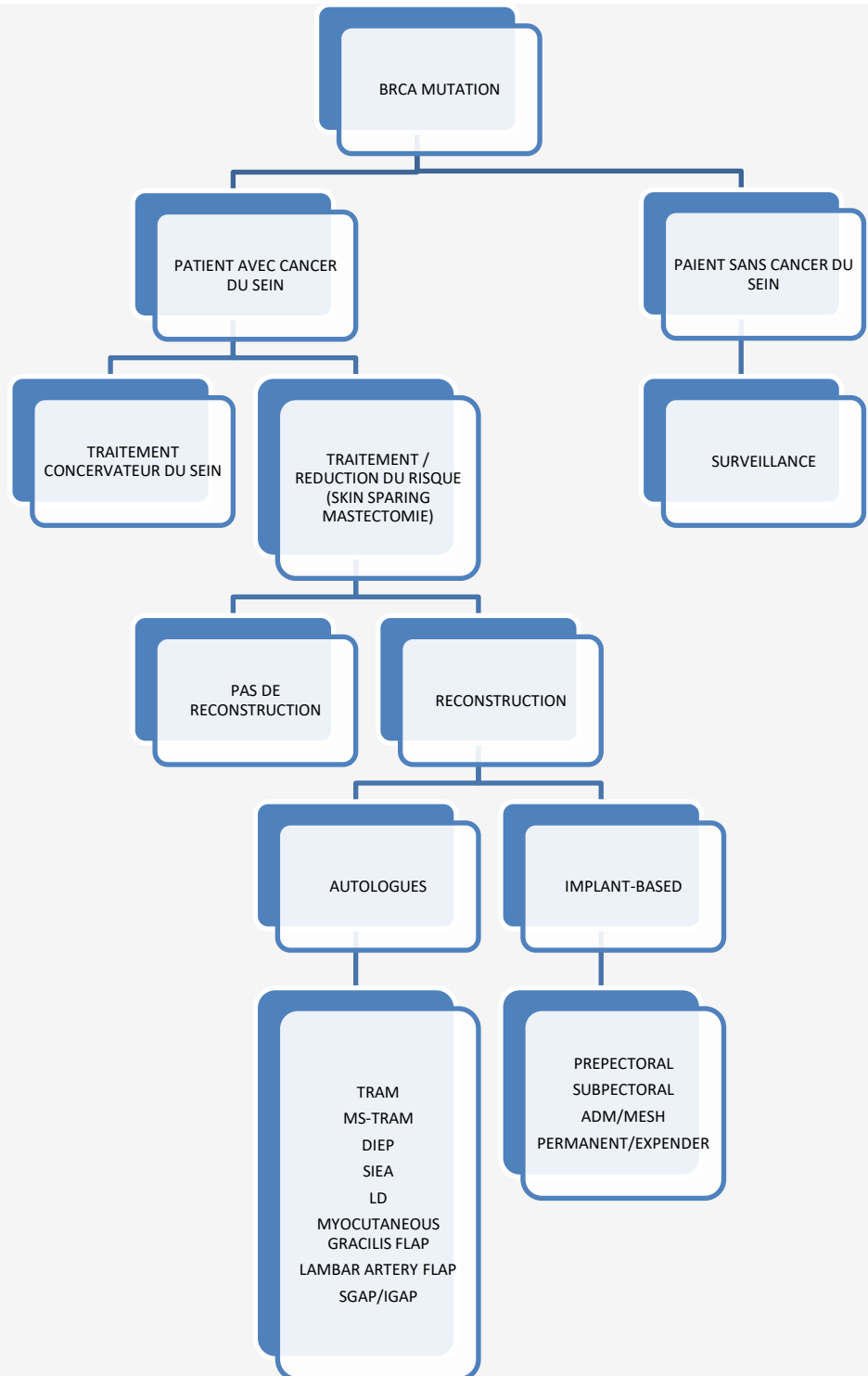
Il est recommandé d'expliquer que la mastectomie bilatérale prophylactique peut se faire selon trois techniques : mastectomie avec résection de peau et de la PAM, mastectomie avec conservation de l'étui cutané seul, mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM [15]. Pour faire le choix de la technique chirurgicale, la patiente doit être informée au préalable de l'ensemble des complications possibles et du risque résiduel selon le type de technique utilisé.

Le résultat cosmétique attendu doit être acceptable et doit tenir compte des situations à risque (les réductions de l'étui cutané, diabète, tabac. . .) [15]. Il est important aussi de noter qu'en fonction du type de chirurgie utilisée les complications peuvent être majorées [15].

### **5.1.2 Place de la mastectomie réduisant les risques et quelle intervention?**

Il existe différentes approches de la procédure chirurgicale prophylactique à la fois en ce qui concerne le moment de la chirurgie, le nombre de chirurgies, l'ordre des différentes interventions chirurgicales et la manière dont les procédures chirurgicales doivent être effectuées. L'approche de la stratégie chirurgicale diffère entre les femmes non affectées et affectées avec BRCA. Chez les porteuses de BRCA n'ayant pas reçu de diagnostic de cancer du sein, une approche combinée avec SOBP simultanée et mastectomie prophylactique bilatérale (MRR) est préférée [69]. L'approche combinée peut cependant être proposée également aux patients diagnostiqués avec des cancers, mais elle nécessite une bonne planification. Les cancers liés au BRCA sont souvent agressifs et il est important de ne pas retarder le traitement car cela peut compromettre le pronostic. Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein et d'une mutation BRCA programmée pour une mastectomie thérapeutique du côté affecté, une MRR controlatérale doit être envisagée. La figure 1 est un exemple de l'algorithme de gestion des porteurs BRCA affectés et non affectés. Dans certaines étapes, il est possible de changer de cap, c'est-à-dire que l'on peut choisir la surveillance au départ et lorsque le temps est prêt, le patient peut effectuer une chirurgie réduisant les risques. Cela dépend souvent de l'âge et de la planification familiale [17]

*Figure 3 : Prise en charge des patients porteurs d'une mutation BRCA [17]*



## 5.2 Cas des femmes atteintes d'un cancer du sein

L'approche combinée MRR et SOPB peut être également proposée aux patients diagnostiqués avec des cancers, mais elle nécessite une bonne planification. Les cancers liés au BRCA sont souvent agressifs et il est important de ne pas retarder le traitement car cela peut compromettre le pronostic. Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein et d'une mutation BRCA programmée pour une mastectomie thérapeutique du côté affecté, une MRR controlatérale doit être envisagée [17].

### 5.2.1 Traitement conservateur chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

Dans le cancer du sein sporadique, le traitement conservateur du sein (TCS) a les mêmes données de survie que la mastectomie si elle est associée à une radiothérapie adjuvante. Certaines études ont même démontré de meilleures données de survie chez les patients traités par TCS. Il existe cependant un certain risque de récurrence du cancer du sein homolatéral chez les patientes traitées par TCS. Dans une étude portant sur 445 patientes atteintes d'un cancer du sein sporadique, les récurrences ipsilatérales estimées à 10 et 15 ans étaient respectivement de 9% et 17%. Les patients porteurs d'une mutation BRCA traités par TCS ont montré, dans de multiples études, le même risque de récurrence homolatérale que ceux atteints d'un cancer du sein sporadique (12% en 10 ans et 24% en 15 ans) [50, 51].

L'assurance que la thérapie conservatrice du sein est une option de traitement local sûre à offrir aux porteurs de la mutation BRCA1 atteints d'un cancer du sein invasif [52]. En effet, les tumeurs chez les porteurs de la mutation BRCA1 / 2 peuvent être plus sensibles aux radiations, un traitement conservateur du sein est une option de traitement possible [53]. Cependant, un suivi plus long est nécessaire pour s'assurer que le taux de nouveau cancer primaire dans le sein traité n'augmente pas à long terme [54] [55]. Des stratégies préventives visant à réduire le cancer du sein controlatéral et la récurrence de la tumeur homolatérale du sein chez toutes les patientes à haut risque de cancer héréditaire du sein et de l'ovaire doivent être étudiées [56].

A. Vallard et al. souligne que le traitement conservateur du sein est une option raisonnable pour les porteurs de la mutation BRCA1 / 2, mais la littérature est controversée concernant les résultats locaux à long terme et les résultats d'une grande cohorte prospective sont nécessaires [57].

Dans les études avec un suivi de longue durée, il a été démontré un risque accru de cancer du sein homolatéral chez les femmes atteintes d'une mutation BRCA par rapport aux femmes atteintes d'un cancer du sein sporadique, mais il n'est pas associé à des résultats indésirables de survie à court et à long terme. La chirurgie conservatrice du sein était associée à un taux plus élevé de récurrence du cancer du sein homolatéral chez les porteurs de mutation BRCA. Cependant, il n'était pas associé à des résultats défavorables de survie à court et à long terme. Une chirurgie mammaire conservatrice doit être proposée en option aux porteurs de mutation BRCA avec un conseil préopératoire approprié [58].

En raison du risque accru de cancer du sein homolatéral chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA, il a été avancé que ces femmes ne sont pas adaptées à la TCS. Cette question a été abordée dans des études comparant le TCS à la mastectomie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec mutation BRCA. Il n'y avait aucune différence significative entre la thérapie conservatrice du sein et la mastectomie pour la survie globale, la mort par cancer du sein ou la récurrence à distance. Les porteurs de la mutation BRCA1 / 2 traités par un traitement conservateur du sein présentent un risque élevé de récurrence locale, dont beaucoup sont de nouveaux cancers du sein primitifs. Cela doit être discuté en profondeur avec le patient et est un exemple de la façon dont des tests génétiques rapides axés sur le traitement pourraient influencer le choix du traitement [59].

Les porteuses de la mutation BRCA1 / 2 atteintes d'un cancer du sein ont une survie similaire, qu'elles soient traitées par conservation du sein OU par mastectomie.

M.G.Davey et al. montre que les risques de cancer du sein controlatéral (HR: 1,51, IC à 95% : 0,44–5,11, P = 0,510, I2 = 80%), de récurrence de la maladie (HR: 1,16, IC à 95% : 0,78–1,72, P = 0,470, I2 = 44%), récurrence spécifique de la maladie (HR: 1,58, IC à 95% : 0,79–3,15, P

= 0,200, I2 = 38%) et décès (HR: 1,10, IC à 95%: 0,72–1,69, P = 0,660 , I2 = 38%) étaient équivalents pour la combinaison traitement conservateur du sein et mastectomie [60].

La prise en charge du cancer par une mastectomie chez les patientes mutées, ne doit pas reposer sur l'hypothèse d'une amélioration de la survie. Plusieurs études ont montré qu'il n'y avait pas de modification de la survie chez les patientes traitées par tumorectomie par rapport aux patientes traitées par mastectomie. Mahmood et al. ont trouvé à partir d'une étude de plus de 14 000 patientes de moins de 40 ans, sur la base de données du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), que les survies globales et spécifiques étaient similaires entre le traitement conservateur et la mastectomie [15]. Ces patientes doivent donc être informées de manière appropriée de leurs options de traitement [61]. Oger et al. Note une prise en charge par traitement conservateur premier chez 70,7 % de la population (n = 29/41). Six patientes ont présenté une récurrence dans un délai de 5 ans après la prise en charge de leur cancer du sein [15]. Si la mutation n'est pas connue mais l'histoire familiale évocatrice d'un contexte héréditaire, une consultation d'oncogénétique peut être envisagée « en urgence » dans le but d'éclaircir l'histoire familiale et si nécessaire modifier le traitement local ou controlatéral [15].

### **5.2.2 Prise en charge du sein controlatéral**

Les événements de cancer du sein controlatéral sont très fréquents [62].

Il a été avancé que la plupart des événements ipsilatéraux sont de nouveaux cancers primaires. Il existe un risque accru de cancer du sein controlatéral chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA. Mais cela n'a aucun impact sur la survie globale [50, 54-56, 61].

La mutation BRCA est le seul facteur de risque indépendant de cancer du sein controlatéral. Par conséquent, une surveillance et un suivi intensifs ainsi qu'une prévention individuelle plus efficace sont urgents. Les décisions sur une prévention alternative efficace, en particulier la prévention du cancer du sein controlatéral, sont urgentes et doivent tenir compte du pronostic et des préférences de la patiente [63]. Le risque est estimé à 25-30% sur 10 ans et à plus de 40% sur 15 ans [50, 61].

Le risque de cancers du sein homolatéraux chez les patientes positives BRCA est inférieur à celui du cancer du sein controlatéral et est probablement un effet de l'irradiation du sein traité dans le cadre du traitement conservateur du sein [50].

En raison de l'effet de réduction du risque par SOBP sur le sein controlatéral revendiqué dans certaines publications, il est suggéré que les femmes qui n'ont pas eu de PBSO se voient proposer une mastectomie au lieu d'un TCS [50, 64].

Il existe différentes opinions sur l'innocuité de la radiothérapie adjuvante après TCS et le risque de cancer du sein controlatéral. La mutation BRCA implique une mutation et un dysfonctionnement des voies de réparation des dommages à l'ADN. Les dommages à l'ADN sont le même mécanisme appliqué lors du traitement du patient par radiothérapie adjuvante. Par conséquent, il a été avancé qu'il existe un risque accru de cancer du sein controlatéral radio-induit. Cela a été évalué dans une étude de 247 patientes qui ont eu un cancer du sein controlatéral, 169 ont reçu une radiothérapie et 78 pas. La conclusion de cette étude était que, par rapport aux patientes atteintes d'un cancer du sein sporadique, les femmes présentant une mutation BRCA avaient un risque accru de développer un cancer du sein controlatéral radio-induit. D'autres ont conclu le contraire, à savoir qu'il n'y avait aucune preuve d'une toxicité accrue ou d'un cancer du sein controlatéral dû à une exposition aux rayonnements chez la femme avec une mutation BRCA [65, 66]. Le risque accru de cancer du sein controlatéral chez les femmes avec mutation BRCA n'est pas une cause de la radiothérapie, mais les résultats du risque déjà accru de cancer du sein controlatéral [62]. Une étude a montré que l'irradiation du sein controlatéral chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec mutation BRCA réduisait l'incidence du cancer du sein controlatéral [67]. Dans l'ensemble, les patients jeunes, les patients avec une maladie triple négative et ceux avec des mutations BRCA1 ou 2 ont le risque le plus élevé d'échec local. On considère que la biologie intrinsèque est la raison de ce résultat inférieur, et cela n'est pas compensé par une chirurgie plus importante comme la mastectomie. En conclusion, le TCS n'est pas contre-indiquée chez les femmes atteintes d'une mutation BRCA qui souffrent d'un cancer du sein primitif, cependant la mastectomie thérapeutique ipsilatérale et la MRR controlatérale doivent être discutées avec la patiente compte tenu du risque accru de cancer du sein controlatéral par

rapport à celles atteintes de cancers sporadiques, et qu'il existe un risque d'événement primaire ipsilatéral même si ce dernier ne semble pas différent entre les femmes avec ou sans mutation BRCA [17].

Le risque de cancer du sein controlatéral chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA est d'environ 40% à 10 ans, et est réduit chez les femmes qui prennent du tamoxifène ou qui subissent une ovariectomie [61].

Quant à la pertinence clinique des gestes chirurgicaux mammaires de réduction de risque, la mastectomie bi ou controlatérale devront toujours être mise en balance avec le pronostic de cancer notamment de la probabilité d'évolution entre 3 et 5 ans [16]. Les conséquences d'un tel geste restent importantes. Il est nécessaire de mieux sélectionner les patientes qui bénéficieraient le plus de ce type de chirurgie. Il n'y a pas de consensus clair, celle-ci peut être envisagée sur demande de la patiente, qui a été correctement informée [15].

Dans l'étude de Rebbeck et al., la mastectomie prophylactique bilatérale réduit le risque de cancer du sein chez les femmes atteintes de mutations BRCA1 / 2 d'environ 90%. Le cancer du sein a été diagnostiqué chez deux (1,9%) des 105 femmes ayant subi une mastectomie prophylactique bilatérale et chez 184 (48,7%) des 378 témoins appariés qui n'ont pas subi la procédure, avec un suivi moyen de 6,4 ans [68].

Mais des études ont également montré l'impact négatif sur la qualité de vie et l'image de soi après la mastectomie controlatérale prophylactique, bien que chez une minorité de femmes. Il est important de prendre en compte, l'âge de la patiente et la mutation en cause (BRCA1 > BRCA2), les facteurs histopronostiques du cancer, les traitements de ce cancer (chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie) et d'évaluer ainsi la balance bénéfice/risque à réaliser un tel geste [15].

Le recours à une mastectomie controlatérale prophylactique, chez les patientes atteintes de cancer du sein unilatéral invasif a augmenté de 150 % entre 1993 et 2003 aux États-Unis. Une étude de Zendejas et al., publiée dans le JCO 2011, a montré que la mastectomie

controlatérale prophylactique semblait être une stratégie rentable pour la population générale des patientes atteintes d'un cancer du sein qui avaient moins de 70 ans.

La mastectomie controlatérale prophylactique serait à la fois moins coûteuse et offrirait plus de qualité de vie pour les patientes à haut risque (BRCA positif) de tout âge. Mais ces résultats ne doivent pas être utilisés pour suggérer que toutes les patientes devraient subir une mastectomie controlatérale prophylactique, ni que la mastectomie controlatérale prophylactique est supérieure à la surveillance. En effet, la discussion de mastectomie controlatérale prophylactique doit être individualisée pour chaque patiente.

La prise en charge de ces patientes doit être réalisée dans un milieu adapté et spécialisé avec une équipe multidisciplinaire. Le soutien médical et psychologique reste majeur. Les informations données aux patientes doivent être les plus claires possibles avec plusieurs étapes avant la décision finale. Celle-ci reste un choix personnel dans le cadre d'une décision partagée avec la patiente. Une étude prospective randomisée comparant la mastectomie prophylactique avec la surveillance (ou la chimioprévention) chez les femmes à risque serait nécessaire [15].

De plus, il faudrait réfléchir à d'autres options pour réduire le risque de cancer du sein, telles que le SOBRR et la chimioprévention. Il est possible que le biais de sélection en termes de femmes plus saines et plus jeunes recommandées ou choisissant le MCRR produise de meilleurs chiffres de survie globale pour le MCRR. Étant donné le nombre de femmes qui peuvent être sur-traitées par MBRR / MCRR, il est essentiel que les femmes et les cliniciens comprennent le risque réel pour chaque femme avant d'envisager une intervention chirurgicale. De plus, il faudrait réfléchir à d'autres options pour réduire le risque de cancer du sein, telles que SOBRR et la chimioprévention lors de la prise en charge pour MRR [3].

### **5.3 Chirurgie de réduction de risque du cancer de l'ovaire**

Lors de l'identification de la mutation BRCA par des tests génétiques, plusieurs options préventives sont suggérées pour réduire le risque de cancer du sein et de l'ovaire. La salpingo-ovariectomie réduisant le risque (SORR) est une procédure efficace qui réduit non

seulement le risque de cancer de l'ovaire et de Fallope jusqu'à 88% et le cancer du sein jusqu'à 63%, mais améliore également la survie globale et la survie spécifique au cancer dans la mutation BRCA transporteurs [2, 70-76]

Cependant, le RRSO est une procédure irréversible qui peut avoir des effets négatifs sur plusieurs aspects de la qualité de vie (QV) et de la santé, en particulier lorsqu'elle est effectuée avant la ménopause naturelle [77, 78].

Sumin Chae et al. ont trouvé aucune différence dans la qualité de vie mentale, le statut psychosocial, la fonction sexuelle et les symptômes de la ménopause entre les groupes SORR et non SORR. L'absorption de SORR n'a affecté que la moins bonne qualité de vie physique. Ces résultats aideront les médecins à conseiller les porteurs de mutations BRCA sur l'effet du SORR sur la qualité de vie [79].

La salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique (SOBP) est recommandée aux femmes avec mutation BRCA1 entre 35 et 40 ans. Les femmes avec mutation BRCA2 sont recommandées la même procédure à un âge plus avancé, de préférence entre 40 et 45 ans [80].

Chez les femmes qui ont déjà eu un cancer du sein, le PBSO est destiné à réduire le risque de cancer du sein controlatéral, mais l'importance de cette réduction du risque est discutable [64]. Le risque de récurrence d'une tumeur au sein à 10 ans est similaire chez les porteuses BRCA1/2 traitées par chirurgie de conservation du sein qui subissent une ovariectomie par rapport aux témoins sporadiques. L'incidence du cancer du sein controlatéral ait été significativement réduite chez les porteurs de mutations ayant reçu du tamoxifène, ce taux est resté significativement plus élevé que chez les témoins. Des stratégies supplémentaires sont nécessaires pour réduire les cancers controlatéraux chez ces femmes à haut risque [50, 81-83].

Le SOBP donne en outre une réduction de la mortalité spécifique du cancer de l'ovaire de 95% et de la mortalité spécifique du cancer du sein de 42% [34]. Il existe des preuves de très faible certitude que le SORR peut augmenter la survie globale et réduire le cancer sévère de

haut grade (CSHG) et la mortalité par cancer du sein chez les porteurs de BRCA1 et BRCA2. Des preuves de très faible certitude suggèrent que SORR réduit le risque de décès par CSHG et cancer du sein chez les femmes présentant des mutations BRCA1. Les preuves de l'effet du SORR sur le CSHG et le cancer du sein chez les porteurs de BRCA2 étaient très incertaines en raison du faible nombre. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des conceptions d'étude douteuses, des profils de risque de biais et des preuves de très faible certitude. Aucune conclusion n'est donnée concernant l'incidence des fractures osseuses, la qualité de vie ou les événements indésirables graves pour le SORR, ou pour les effets du SORR en fonction du type et de l'âge de la chirurgie réduisant le risque. Des recherches supplémentaires sur ces résultats sont justifiées pour explorer les effets différentiels des mutations BRCA1 ou BRCA2 [84].

Selon M. Jacobson et al., les porteurs de la mutation BRCA1 atteints d'un cancer du sein bénéficieront de plusieurs avantages si une ovariectomie est effectuée peu de temps après le diagnostic. Les avantages comprennent une réduction des seconds cancers de l'ovaire primitifs et une réduction des décès dus au cancer du sein. La chirurgie ovarienne doit donc être réalisée dans l'année suivant le diagnostic pour optimiser le bénéfice. Aucune étude spécifique n'a encore été réalisée pour comparer l'ampleur du bénéfice en fonction du temps passé à l'ovariectomie ou pour stratifier le bénéfice en fonction de l'âge au moment du diagnostic. Ils suggèrent qu'un statut ER négatif négatif devrait diminuer la recommandation de chirurgie [85].

La réduction du risque de cancer du sein est plus prononcée pour les porteurs de mutation BRCA1 que pour les porteurs de mutation BRCA2 [84].

### **5.3.1 Salpingectomie ou annexectomie ?**

Depuis une dizaine d'années, une nouvelle séquence carcinogénique du cancer ovarien séreux a été décrite. L'origine serait tubaire avec une diffusion métastatique ovarienne secondaire. Proposer des salpingectomies prophylactiques, en particulier dans les populations à risque (mutations génétiques BRCA notamment), au lieu de la classique annexectomie permettrait d'éviter les effets secondaires de la ménopause chirurgicale

induite. Si cette alternative paraît séduisante, il semble néanmoins que l'origine tubaire ne concernerait pas la totalité des cancers ovariens et que la prudence soit de rigueur [86].

En analysant des séries d'annexectomie prophylactique pour mutation BRCA (prédisposition génétique aux cancers séreux de haut grade), entre 4 à 17 % de lésions intra-épithéliales occultes ont été mises en évidence dont la grande majorité (de 57 à 100 %) siégeait au niveau du pavillon tubaire [87, 88]. Ces lésions dénommées Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas (STICs) sont caractérisées par une signature moléculaire p53, une forte instabilité génétique (comme en témoigne le marqueur de cassure double-brin de l'ADN gH2AX) et un indice de prolifération élevé (Ki67 > 40 %).

Des lésions non cancéreuses plus précoces ont par la suite été identifiées, dénommées Serous Tubal Intraepithelial Lesions ou STILs et Secretory Cell Outgrowths ou SCOUTs. Elles peuvent être localisées sur tout ou une partie de la trompe (et pas uniquement sur le pavillon tubaire, ce qui plaiderait, comme nous le décrirons par la suite, pour la salpingectomie radicale plutôt que la fimbriectomie) et évolueraient vers les lésions STICs. Ensuite, ces STICs pourraient métastaser à l'ovaire et au péritoine contigu. Les cancers ovariens séreux de haut grade sporadiques (sans mutation génétique BRCA et non associés à un syndrome de Lynch) ont alors été réexaminées à la recherche de lésions tubaires préneoplasiques : une séquence identique a été mise en évidence mais, dans une proportion moins importante (30 à 50 % de lésions STICs). Le fait que ces lésions tubaires précèdent le cancer invasif peut être affirmé par la présence de STICs sans cancer ovarien sur les annexectomies prophylactiques pour risque génétique; par les profils moléculaires identiques entre STILs, STICs et cancers invasifs : mutations identiques du TP53 dans 93 % des cas ; par la surexpression des gènes RSF-1, Cycline E, p16, FASN, stathmine (marqueur de la voie de signalisation PI3K), laminine g 1, suggérant une expansion clonale à partir des lésions tubaires; par la présence de cellules souches électivement localisées au niveau de la partie distale de la trompe, mais aussi des STICs (comme l'affirment les marqueurs CD44 et intégrine  $\alpha 6$ ) suggérant un rôle initiateur dans la cancérogenèse ovarienne; par l'instabilité génomique (l'une des caractéristiques moléculaires principales des séreux de haut grade) présente dès le stade STICs comme en témoignent la forte expression de gH2AX, les

déséquilibres génomiques (visualisés en hybridation génomique comparative CGH) et le raccourcissement télomérique. La dysfonction télomérique est d'ailleurs plus importante sur les STICs que sur les cancers invasifs de l'ovaire, ce qui est le cas pour la plupart des lésions précancéreuses d'autres organes (raccourcissement télomérique dans près de 90 % des lésions pré-invasives du sein, vessie, colon, col utérin, prostate ou encore œsophage); modèles animaux de tumorigenèse à partir de cellules épithéliales tubaires aboutissant à des cancers mullériens de haut grade similaires d'un point de vue moléculaire aux cancers séreux ovariens de haut grade humains.

Devant ces éléments prouvant l'origine tubaire des cancers séreux de haut grade avec ou sans mutation génétique BRCA, il pouvait sembler logique de proposer la réalisation de salpingectomies prophylactiques exclusives ? Oui, mais. . . Comment expliquer que les STICs (ou au minimum une cicatrice histologique) ne soient pas systématiquement retrouvés et soient absents jusqu'à 40 % des séries génétiques et dans 50 à 70 % des séries sporadiques ?

Une autre origine pouvait donc être possible : une lésion pré-invasive ovarienne dénommée dysplasie épithéliale de l'ovaire a pu être objectivée, aussi bien sur les pièces d'ovariectomie prophylactique que sur des zones adjacentes à des cancers ovariens sporadiques [89].

La dysplasie est caractérisée par des modifications cytologiques et architecturales de l'épithélium ovarien et par l'expression de p53, analogue à la signature p53 des STICs tubaires. Il se produirait des invaginations corticales profondes à partir de cellules épithéliales dysplasiques, donnant naissance à des kystes d'inclusion. Sous l'influence du micro-environnement stromal pro-inflammatoire, ces kystes d'inclusion évolueraient vers des carcinomes in situ, prélude au cancer invasif. Différents arguments plaident pour cette origine ovarienne : présence de dysplasie ovarienne sans lésions tubaires ni cancers ovariens associés [89]; profils immunohistochimique et moléculaire similaires aux cancers invasifs : forte expression p53, Ki67, Akt, COX-2 et perte d'expression de Dab2; voies de signalisation impliquant les cellules souches (TGFB/ BMP, WNT, NOTCH, Hedgehog et

voies des acides rétinoïques) mises en évidence au niveau de l'épithélium de surface ovarien suggérant un rôle initiateur dans la cancérogenèse ovarienne ; confirmation morphométrique et caryométrique des lésions dysplasiques; instabilité génomique retrouvée au niveau des lésions dysplasiques ovariennes sous forme d'un raccourcissement des télomères et d'altérations génomiques (visualisées en CGH); expérimentation animale de tumorigenèse à partir d'épithélium ovarien de surface à l'origine de tumeurs ayant les caractéristiques moléculaires des cancers séreux de haut grade.

Il pourrait donc y avoir une double origine tubaire et ovarienne aux cancers séreux de haut grade. L'origine tubaire serait prépondérante chez les patientes porteuses de mutations BRCA, contrairement aux cas sporadiques. Pour les tumeurs de type 1, la trompe de Fallope pourrait également intervenir [86].

### **5.3.2 Conséquences de la SOBP chez les jeunes femmes**

La Salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique (SOBP) entraîne une ménopause précoce anticipée qui a des conséquences physiques et psychologiques malheureuses. Les femmes qui suivent un programme de surveillance montrent un bon niveau de satisfaction, grâce à la diminution des inquiétudes sur le risque de cancer. La salpingo-ovariectomie bilatérale peut avoir un impact sur la qualité de vie en raison des symptômes associés à la ménopause chirurgicale précoce, même si elle peut être traitée par des traitements hormonaux substitutifs [90]. Les femmes préménopausées subissant de la SOBP ont des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes (40%), de la dyspareunie (17%) et une baisse de la libido (22%) [41]. L'œstrogène est protecteur contre l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires et est recommandé pour les femmes ayant une ménopause prématurée en général [42]. Les bouffées de chaleur sont ressenties chez 80% des femmes ménopausées, ce qui a un impact important sur la réduction de la qualité de vie [43]. L'hormonothérapie substitutive (THS) est la seule stratégie efficace pour compenser le manque d'hormones

induit chirurgicalement. L'ajout d'œstrogènes seuls n'augmente pas le risque de cancer du sein chez ces femmes, mais l'ajout de progestérone, nécessaire pour protéger l'endomètre, n'est pas suffisamment étudié pour confirmer son innocuité [80]. Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'œstrogènes après une ovariectomie n'augmente pas le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 et devrait rassurer les porteuses de la mutation BRCA1 considérant la chirurgie préventive que le THS est sans danger. L'effet indésirable possible du THS contenant de la progestérone mérite une étude plus approfondie [50, 91-93].

La stratégie la plus efficace pour réduire ce risque de cancer de l'ovaire et du sein est SORR [93].

Le risque associé aux progestatifs / progestérone peut être de faible impact clinique chez les femmes subissant à la fois SOBP et RRM [80].

Bien que les preuves soient limitées, le THS après Salpingo-ovariectomie réduisant le risque (SORR) a un certain nombre d'avantages rapportés et ne semble pas avoir d'impact sur la réduction du risque de cancer du sein chez les porteurs de mutations BRCA. Cette information est essentielle lors de la discussion de SORR avec les patientes, car les prestataires doivent examiner les risques de ménopause précoce et les options de traitement. Cette revue fournit des informations pour aider à conseiller cette population spécifique [94].

Finch et al. ont montré que l'ovariectomie préventive était associée à une réduction de 80% du risque de cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du péritonéal chez les porteuses BRCA1 ou BRCA2 et à une réduction de 77% de la mortalité toutes causes [95].

Cependant, environ 4% de risque de développer un carcinome péritonéal primaire persiste [10].

L'annexectomie bilatérale est recommandée quels que soient les gestes chirurgicaux mammaires effectués auparavant [95]. Quant au cancer du sein, le risque diminue de 35 à 50 % parmi les patientes bénéficiant d'une ovariectomie bilatérale avant 50 ans et ce

d'autant plus qu'il y a une mutation BRCA [86]. Plus il est effectuée tôt, plus la réduction des risques est meilleure [10].

En raison de l'inefficacité prouvée du dépistage gynécologique des cancers ovariens et tubaires au stade précoce, les porteurs de BRCA sont recommandés de subir une salpingo-ovariectomie prophylactique réduisant le risque (SORR ou risk reducing salpingo-oophorectomy) à un moment de leur vie. Une chirurgie SORR correcte comprend l'élimination complète des deux ovaires et des trompes de Fallope, alors qu'une hystérectomie n'est pas systématique. Une autre étape importante dans le SORR est l'examen anatomopathologique des échantillons. Les ovaires et les trompes de Fallope doivent être examinés dans leur intégralité par microsection par un pathologiste ayant des connaissances spécifiques dans le domaine et conscient du statut à haut risque du patient, en utilisant un protocole standardisé appelé «Sectionnement et examen approfondi de l'extrémité fimbriée» (SEE-FIM) [96].

Une alternative au SORR est l'utilisation de contraceptifs pour prévenir le cancer de l'ovaire, qui entraîne une réduction de 40% à 50% chez ces patientes. D'autant plus que l'utilisation de contraceptifs oraux n'augmente pas le risque de cancer du sein chez les femmes à haut risque. Plus de 90% des cancers de l'ovaire associés au BRCA sont des adénocarcinomes séreux, contre 50% des cancers sporadiques [10].

Les résultats des études suivantes devraient guider les futures politiques de santé préventive pour SORR chez les porteurs de mutation BRCA.

Timothy R Rebbeck et al., à travers dix études ont examiné les résultats du cancer du sein ou gynécologique chez les porteurs de la mutation BRCA1 / 2 qui avaient subi un SORR. Le SORR a été associé à une réduction statistiquement significative du risque de cancer du sein chez les porteurs de la mutation BRCA1 / 2 (HR = 0,49 ; intervalle de confiance à 95% [IC] = 0,37 à 0,65). Des réductions de risque similaires ont été observées chez les porteurs de mutation BRCA1 (HR = 0,47; IC à 95% = 0,35 à 0,64) et chez les porteurs de mutation BRCA2 (HR = 0,47; IC à 95% = 0,26 à 0,84). Le SORR était également associé à une réduction statistiquement significative du risque de cancer de l'ovaire ou de la trompe de

Fallope associé au BRCA1 / 2 (HR = 0,21; IC à 95% = 0,12 à 0,39). Les données étaient insuffisantes pour obtenir des estimations distinctes de la réduction du risque de cancer de l'ovaire ou de la trompe de Fallope avec SORR chez les porteurs de mutations BRCA1 ou BRCA2 [74].

Giovanni Grandia et al. ont signalés un total de 222 SORR (54,5% BRCA1, 34,7% BRCA2, 1,8% BRCA1 et BRCA2 combinés, 5,8% BRCA-VUS et 3,2% BRCA non mieux spécifiés) dans 9 centres différents, la moitié dans des hôpitaux non universitaires et le reste dans les hôpitaux universitaires. Les survivantes du cancer du sein (56,3%) ont subi le RRSO à un plus jeune âge (47,8 vs 50,6 ans,  $p = 0,02$ ). Les âges moyen et médian à l'intervention chirurgicale (49,0 et 48,0, respectivement) étaient similaires pour les porteurs de mutations BRCA1 et BRCA2, tout comme la tendance temporelle de la répartition par âge et les proportions traitées dans les hôpitaux universitaires et non universitaires. Un diagnostic de cancer invasif de l'ovaire a été rapporté chez 3,5% des sujets, tous les sujets BRCA1 ou BRCA-combinés, à un âge médian et moyen de 57 ans (extrêmes 42–68). Des anomalies tubaires, telles que des lésions intraépithéliales tubaires séreuses (STIL) (100%), une excroissance des cellules sécrétoires (SCOUT) (100%) et des STIC (71,4%), ont été principalement rapportées par les pathologistes des hôpitaux universitaires. Sur les 222 procédures, 15 (6,7%) incluaient des hystérectomies: dans aucun de ces cas, un endométrioïde utérin primitif ou un cancer séreux n'a été trouvé [96].

Renee Cowan et al. ont reporté 548 patients porteurs d'une mutation BRCA ayant subi un RRSO. 26 (4,7%) avaient un cancer de l'ovaire invasif occulte (COIC) (âge médian de 55 ans ; intervalle de 42 à 75 ans); 15 (58%) patients, BRCA1; 9 (34%), BRCA2; 2 (8%) avaient une mutation dans les deux gènes. Tous les COIC étaient séreux de haut grade : 10 (38%) stade I; 8 (31%) stade II; 8 (31%) Stade III. 24 (92%) patients ont reçu un traitement adjuvant au platine / taxane. Parmi les patients de stade III, 4 (50%) ont été identifiés en peropératoire ; les 4 autres (50%) avaient une maladie ganglionnaire microscopique sur la pathologie finale seulement. Au suivi médian de 67,3 mois (28–166), aucun patient de stade I n'a récidivé ; 2

patients de stade II et 6 de stade III ont récidivé. La survie sans progression (SSP) à 5 ans était de 72% (IC à 95%, 50,2 à 85,7%); La SSP médiane pour la cohorte était de 129 mois (IC à 95%, 75,3 - non estimable). La survie spécifique à la maladie (SSM) à 5 ans était de 96% (IC à 95%, 76 à 99%); SSM médian non atteint [97].

Janice S Kwon et al. montrent que l'annexectomie bilatérale a été associée à moindre coût et l'espérance de vie la plus élevée par rapport aux deux autres stratégies. Lorsque les mesures de la qualité de vie ont été incluses, la salpingectomie suivie d'une ovariectomie retardée a donné l'espérance de vie ajustée sur la qualité la plus élevée avec des ratios coût-efficacité supplémentaires de 37805 \$ et 89680 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité pour BRCA1 et BRCA2, respectivement, par rapport à la salpingectomie seul. L'annexectomie bilatérale a donné le plus faible nombre de cancers de sein et des ovaires par rapport aux deux autres stratégies.

La salpingo-ovariectomie bilatérale offre la plus grande réduction du risque de cancer du sein et de l'ovaire chez les porteurs de mutations BRCA. Cependant, si l'on considère l'espérance de vie ajustée en fonction de la qualité, la salpingectomie bilatérale avec ovariectomie retardée est une stratégie rentable et peut être une alternative acceptable pour ceux qui ne souhaitent pas subir une salpingo-ovariectomie bilatérale [98].

Finalement, Mark H Greene et al. propose que la salpingectomie bilatérale avec rétention ovarienne devrait être considérée comme une option de gestion des risques expérimentale d'une utilité clinique non prouvée, en particulier parce que le retard de l'ovariectomie bilatérale pourrait théoriquement réduire l'effet protecteur contre le cancer du sein qui a été documenté chez les femmes qui ont subi une SORR [99].

### **5.3.3 Technique chirurgicale**

Toute salpingo-oophorectomie (à fortiori chez ces patientes BRCA) devrait répondre à un cahier des charges carcinologiques. Elle est réalisée idéalement par voie cœliochirurgicale ou robotique. Une inspection minutieuse et complète de la cavité abdomino-pelvienne et des coupes diaphragmatiques est associée à d'éventuelles biopsies dirigées.

La cytologie péritonéale systématique manque de sensibilité. Manchanda et al. ne retrouvait que 32,2 % (10/31) de cytologie positive sur une série de 31 STICs découverts dans le cadre d'annexectomie prophylactique pour risque génétique. Elle doit pour autant être effectuée en cas de suspicion de néoplasie pelvienne et/ou de kyste ovarien.

Une salpingectomie complète est réalisée sans oublier d'emporter la trompe au niveau des cornes utérines (plus de 2 cm). Dans le cas contraire, il peut persister de l'épithélium tubaire actif et un risque potentiel de laisser en place des lésions pré-invasives.

Parallèlement, pour l'ovariectomie, la section du pédicule lombo-ovarien doit être à distance de l'ovaire (au moins 2 cm) afin d'éviter de laisser en place des fragments de stroma ovarien (syndrome de l'ovaire rémanant). L'extraction est protégée à l'aide d'un sac endoscopique. L'analyse histopathologique exhaustive par échantillonnage complet de toute la trompe et de l'ovaire est faite. En cas de doute, on recourt aux techniques immunohistochimiques (p53 et Ki67).

Le protocole anatomo-pathologique Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End (SEE-FIM) permet d'améliorer la détection des STICs d'au moins 17 % [87, 100].

Un protocole opératoire et pathologique rigoureux pour RRSO augmente le taux de détection de cancer ovarienne occulte chez les porteurs de mutation BRCA de près de sept fois. Si elle est confirmée, cette constatation modifiera la prise en charge postopératoire car une stadification, une chimiothérapie et un suivi supplémentaires peuvent être nécessaires chez les femmes atteintes [87]

Joseph Rabban et al. propose lors de l'étude anatomopathologique de la pièce réséquée qu'il ne semble pas être d'une valeur de diagnostic d'effectuer automatiquement plusieurs étapes de sections plus profondes au niveau de l'échantillon de RRSO spécimens si le tissu est sectionné de façon appropriée et si l'échantillon est coupé en tranches à des intervalles qui ne sont pas plus de 3 mm d'épaisseur. Des lignes directrices pour l'évaluation des échantillons de RRSO devraient mettre l'accent sur l'utilisation d'un protocole de dissection optimale et l'importance des intervalles minces de tranche de tissu [100].

## 5.4 Risque de cancer de l'utérus chez les patientes mutées BRCA1/2

Chen Nahshon et coll. étudie l'association possible entre le cancer de l'utérus et le syndrome de cancer associé à BRCA1 / 2. Ils discutent les implications d'une telle association sur la prise en charge clinique des patients porteurs de mutations BRCA1 / 2. Huit études ont été incluses, comprenant 13 098 patients porteurs de mutations BRCA1 / 2. Les patients ayant subi une mutation BRCA1 / 2 présentaient un risque significativement plus élevé de cancer de l'utérus par rapport à la population générale (rapport d'incidence standardisé SIR = 2,22, IC à 95% 1,76–2,8, p <0,001). Une incidence plus élevée de cancer papillaire séreux utérin USPC a également été observée chez les patients porteurs de mutations BRCA1 / 2 (SIR = 17,97, IC à 95% 9,89 à 32,66, p <0,001), ainsi que dans une analyse distincte pour BRCA1 (SIR = 2,81, IC à 95% 2,09 –3,79, p <0,001) et BRCA2 (SIR = 1,75, IC à 95% 1,09–2,80, p <0,001). Les patients porteurs d'une mutation BRCA1 / 2 courent donc un risque significativement plus élevé de développer un cancer de l'utérus, en particulier l'USPC, ce qui confirme que l'USPC peut être une composante du syndrome BRCA1 / 2. La décision de pratiquer une hystérectomie concomitante au moment de la chirurgie bilatérale salpingo-coophorectomie de réduction du risque doit être envisagée individuellement [101].

## 5.5 Planification du traitement chirurgical et information des patients

### 5.5.1 Une bonne planification et l'influence d'une équipe multidisciplinaire

La mastectomie prophylactique et la reconstruction primaire nécessitent une bonne planification, tant chez les patients cancéreux que chez les patients à haut risque non affectés. Il est démontré qu'un modèle multidisciplinaire de membres formés et engagés est favorable pour le moment et l'issue de la chirurgie [102]. Une mastectomie sans mamelon et une reconstruction mammaire immédiate doivent être réalisées entre 30 et 40 ans et une équipe multidisciplinaire doit être impliquée [103]. Les femmes doivent être bien informées des complications possibles, de la détresse et de la morbidité associées à une procédure de réduction des risques. La prise en charge chirurgicale et la prévention du cancer du sein sont

en constante évolution et amélioration. Il est important de disposer à tout moment d'un personnel formé et de centres bien qualifiés [17].

### **5.5.2 Informations sur les complications de la chirurgie**

La RRM est la prévention la plus efficace du cancer du sein chez les porteurs de mutations BRCA, avec un taux de réduction de 90 à 95% [104]. Le risque n'est pas éliminé. Même s'il existe un faible risque de développer un cancer du sein après une RRM, la patiente doit être informée de cette possibilité. Ceci est particulièrement important chez les jeunes femmes qui ont choisi la RRM avant la grossesse. Lors de grossesses ultérieures, elles connaîtront très probablement des tissus croissants ou des bosses sur la paroi thoracique en réponse hormonale à la grossesse. Ces changements sont à prévoir puisque tous les tissus mammaires ne seront pas enlevés par la mastectomie. Les complications varient selon le type de chirurgie, mais il existe, comme pour tout type de chirurgie, des facteurs liés au patient comme le diabète, l'indice de masse corporelle et le tabagisme. Il y a certains éléments sur lesquels le chirurgien doit prendre en compte et éclairer le patient. Le premier est que le risque de cancer du sein n'est pas complètement éliminé. Il existe toujours un risque de 5% de développer un cancer du sein, car il restera toujours des tissus mammaires non perçus. La deuxième question importante est d'informer le patient sur le risque accru de morbidité chirurgicale comme l'ischémie de la peau ou le complexe mamelon-aréolaire, les hématomes, les infections, l'échec de l'implant ou la perte de lambeau autologue. Les taux de morbidité chirurgicale de la RRM sont de 15 à 20% [105]. Il existe des outils en ligne qui s'avèrent d'une grande valeur pour les patients dans la décision de choisir la reconstruction (<https://www.bcna.org.au/resource/breconda>). Ceci est valable pour tous les patients nécessitant une reconstruction, pas seulement les femmes avec une mutation BRCA [17].

### **5.6 Proposition de stratégies préventives**

Diverses stratégies préventives ont été proposées. Dans la population BRCA, même si la séquence carcinologique tubaire semble prépondérante, et comme ces patientes sont à haut

risque de développer un cancer ovarien séreux de haut grade (risque global à 70 ans de 28 à 60 % en cas de mutation BRCA1 et de 11 à 27 % en cas de mutation BRCA2) à un âge jeune (en moyenne 10 années plus tôt que dans la population générale, soit moins de 50 ans), il semble raisonnable de proposer une annexectomie bilatérale une fois qu'il n'y a plus de désir de grossesse (en pratique, au-delà de 40 ans). Si la patiente refuse l'ovariectomie, on pourrait proposer une salpingectomie bilatérale première suivie quelques mois à années plus tard d'une ovariectomie bilatérale complémentaire. Cela aurait l'avantage d'éviter les conséquences de la ménopause chirurgicale mais d'un autre côté, la prévention du cancer serait incomplète (risque de cancer à point de départ ovarien et risque augmenté de cancer du sein) et la patiente devra accepter la morbidité opératoire d'une deuxième intervention chirurgicale [99].

Selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), le Salpingo-ovariectomie de réduction de risque (SORR) est recommandé à l'âge de 35 à 40 ans ou lorsque la procréation est terminée. La possibilité de reporter le SORR jusqu'à l'âge 40 à 45 ans chez les femmes porteuses de mutations BRCA2 peuvent être envisagées car il semble y avoir un âge moyen d'apparition plus tardif (environ 8 à 10 ans) par rapport à la mutation BRCA1 [96].

Kwon et al. [98] ont développé un modèle mathématique comparant trois stratégies dans la population BRCA : annexectomie bilatérale, salpingectomie bilatérale, et salpingectomie bilatérale suivi d'une ovariectomie bilatérale. Les auteurs concluent à la supériorité de l'annexectomie prophylactique en termes de réduction de risque de cancer du sein et de l'ovaire. Cependant, la salpingectomie suivie de l'ovariectomie offre une meilleure qualité de vie. En ce qui concerne le délai entre salpingectomie et ovariectomie, des modèles de progression ont prédit que les STICs étaient présents au moins 4 années avant la dissémination métastatique ovarienne.

Ce délai d'intervention reste à déterminer [86]. L'âge de réalisation est fonction du pronostic du cancer [16]. L'âge au moment de l'intervention chirurgicale peut dépendre du retard du test de diagnostic du BRCA (âge moyen à l'hôpital universitaire de Modène : 46,9 ans) et

éventuellement être soumis à une salpingectomie prophylactique au début de l'âge fertile mais pas seulement, et cela peut avoir deux implications importantes :

- La tendance à retarder la procédure RRSO à l'âge de la ménopause naturelle. Le RRSO chez les femmes préménopausées peut, chez les sujets prédisposés, avoir un impact négatif sur plusieurs aspects de la qualité de vie et de la santé en raison des effets secondaires de la ménopause chirurgicale liés à la diminution des taux d'hormones circulantes produites par les ovaires. Par conséquent, les avantages pour la santé du RRSO devraient l'emporter sur les coûts de la procédure par rapport à la qualité de vie et à la santé à long terme. Dans l'échantillon de A.S. Cabaret, l'âge à l'intervention chirurgicale était généralement repoussé à l'âge de la ménopause naturelle dans notre région (vers 50 ans, ce qui suggère une propagation de la peur chez les médecins et les patientes anticipant l'intervention et les effets secondaires associés à la ménopause chirurgicale. D'autres éléments pourraient influencer l'acceptabilité du RRSO, en particulier la race et la parité des femmes, comme l'ont démontré des études antérieures.

- La répartition par âge au RRSO n'est pas différente entre BRCA1 et BRCA2 : Le risque à vie de développer un cancer de l'ovaire chez les femmes ayant une mutation BRCA1 avérée est d'environ 40%, nettement plus élevé (3 à 4 fois) que chez les porteuses de BRCA2 (18%), avec un âge moyen d'apparition plus précoce (environ 8 à 10 ans). Ceci n'est pas représenté par les courbes d'âge rapportées des procédures RRSO effectuées dans notre région, en particulier pour les porteurs de BRCA1. Pour les porteurs de mutation BRCA1, il est nécessaire de traduire la courbe à un âge plus jeune par rapport à la BRCA2, généralement entre 35 et 40 ans comme le suggèrent les lignes directrices. Ce message important doit être transmis aux gynécologues et aux médecins généralistes [9].

Rebbeck comparant 259 sujets appariés à 292 contrôles non ovariectomisés suivies en moyenne plus de huit ans la réduction du risque ovarien est de 96 % (IC 95 % 0,01–0,16) allant de 97 % à 89 % selon que la chirurgie a été pratiquée entre 35 et 50 ans ou après 50 ans ; ces résultats sont corroborés par Kauff qui note une diminution de 85 % du risque de cancer ovarien après annexectomie (IC 95 % 0,02–1,31) avec un suivi plus court. L'ovariectomie prophylactique entraîne une diminution importante de l'exposition

mammaire aux œstrogènes. Le risque relatif de faire un cancer du sein chez les femmes castrées par rapport à celles qui ne l'étaient pas était de 0,53 (IC 95 % 0,33–0,84), tombant à 0,34 (IC 95 % = 0,12–0,96) si l'ovariectomie était réalisée avant 50 ans. Une diminution du risque de cancer mammaire après annexectomie de 53 % (IC 95 % 0,29–0,77) le suivi étant de plus de 10 ans en moyenne [9].

Ces résultats ont été confirmés par deux études : (a) l'étude internationale de Narod [106] qui a retenu un risque relatif de 0,31 (IC 95 % = 0,15–0,67) dans le groupe des femmes ovariectomisées avant 50 ans (le bénéfice de l'ovariectomie après 50 ans ayant été retrouvé moins important : risque relatif = 0,57 avec IC 95 % 0,36–0,92) ; (b) et le travail de Kauff [107] qui retient une diminution du risque mammaire de 68 % (IC 95 % 0,08–1,20). La réduction du risque de cancer mammaire persiste après une moyenne de 10 ans de suivi et malgré la prise d'un traitement hormonal substitutif. Ces études souffrent de leur faible effectif et ne reposent que sur les seuls survivants. Une hypothèse pourrait encore être un facteur confondant : les cancers du sein pourraient être moins fréquents dans les familles où s'expriment plutôt les cancers de l'ovaire [9].

Sur deux publications se sont penchées sur la modélisation de la chirurgie prophylactique combinée mammaire et ovarienne [38,39] reposant sur des principes communs : trois classes de risque croissant liés à la mutation BRCA ont été définis, le pronostic des formes héréditaires des cancers mammaire et ovarien était préjugé identique, la diminution du risque par la chirurgie était estimée à 50 % pour le sein et 85–90 % pour l'ovaire. Le bénéfice maximum dans ce modèle théorique était de 6 à 7,6 ans, chez les femmes à haut risque, ayant subi conjointement mammectomie et ovariectomie prophylactique, ceci avant 30 ans sur une période cumulée de 30 à 70 ans.

Ainsi le collectif d'experts réunis par l'Inserm recommande cette ovariectomie aux femmes ayant un risque tumoral de plus de 40 % (tandis qu'elle est envisageable si le risque est de plus de 20 %), ayant eu le nombre d'enfants souhaité. Cette chirurgie ne doit pas être proposée chez les femmes de moins de 35 ans ou de moins de 40 ans sans enfant ou lorsque le risque tumoral est inférieur à 5 %. Cette décision doit être prise dans un cadre

multidisciplinaire, avec un suivi psychologique, après un délai de réflexion d'au moins 3 mois et le geste effectué par cœlioscopie sauf contre-indication, après une exploration soigneuse de la cavité abdominale, en enlevant largement l'annexe, avec ensachage et en prévoyant une étude histologique. Enfin, une substitution hormonale peut être discutée. La prise en charge de ces femmes porteuses d'une mutation doit être individualisée selon leurs priorités et évolutive avec l'âge [9].

#### **5.6.1 Avant 30 ans**

Selon INCa, Pas de recommandation de chirurgie mammaire de réduction de risque avant l'âge de 30 ans. Pas de recommandation de chirurgie annexielle de réduction avant l'âge de 40 ans [16].

#### **5.6.2 A partir de 30 ans**

Mastectomie bilatérale.

A partir de 40 ans, BRCA1/2 : annexectomie bilatérale.

Modalités : par voie laparoscopique, avec extraction de la pièce sous protection d'un sac endoscopique et exploration systématique et complète du péritoine.

Toute constatation d'un épanchement péritonéal en début d'intervention doit faire l'objet d'un prélèvement pour étude cytologique. Étude des pièces opératoires selon le protocole SEE-FIM.

Peut être différée à 45 ans si BRCA2 [16].

#### **5.6.3 Plus de 65 ans**

Intérêt d'une mastectomie bilatérale à évaluer au cas par cas [16].

## VI. Aspect psychologique

L'annonce d'une mutation génétique BRCA chez les patientes entraîne des réactions émotionnelles qui peuvent affecter le bien-être psychologique [1]. La stratégie de surveillance par des examens cliniques et radiologiques répétés ne diminue pas le risque de cancer et peut augmenter l'anxiété, surtout lors de la découverte d'une anomalie au décours des examens et ce, même s'il s'agit de faux positifs [1]. Une information sur la nécessité d'un accompagnement psychologique dans ces situations doit être délivrée par le clinicien à la patiente au cours du suivi lié au risque de cancer [16]. Cet accompagnement psychologique doit aussi être systématiquement proposé tout au long du parcours chirurgical : prise de décision chirurgicale, vécu de l'intervention, difficultés psychiques postopératoires. Il doit être effectué par un onco-psychologue ayant une connaissance approfondie de ces interventions chirurgicales [15, 16].

Les femmes subissant une RRM peuvent éprouver un grand inconfort. Il a été rapporté que jusqu'à 69% ressentent de la douleur après la procédure, jusqu'à 71% ressentent une gêne au sein, 85% ont signalé une réduction de la sensation sexuelle et le plaisir sexuel a été réduit chez 75% des patientes [57]. Ces résultats proviennent d'une étude plus ancienne portant sur seulement 59 femmes. Les mesures de la qualité de vie sont plus favorables dans les études récentes [58]. Dans une revue systématique de 22 études, les patients étaient satisfaits des résultats et rapportaient un bien-être psychosocial élevé et une image corporelle positive. Le bien-être sexuel et la fonction somatosensorielle se sont avérés plus compromis [58]. Les satisfactions avec un sein reconstruit sont influencées par des attentes réalistes de résultats, liées à la fois à des problèmes d'apparence et d'intimité [17].

Le degré de satisfaction concernant la chirurgie prophylactique est généralement élevé. La mastectomie réduisant les risques est généralement bien acceptée, malgré le fait que les résultats esthétiques ne sont pas entièrement satisfaisants [90].

Dans l'étude de Oger et al., 98,6% de la population ont considéré avoir été correctement informées par l'équipe médicale avant l'intervention. 91,1% ont été satisfaites de l'information délivrée par la consultation infirmière d'annonce [15].

Lostumbo et al. montre que les vingt études ayant évalué des mesures psychosociales ont signalé pour la plupart des niveaux élevés de satisfaction à l'égard de la décision d'avoir une RRM. Cependant, il y avait une plus grande variation de la satisfaction à l'égard des résultats esthétiques [3]. Quant au MBRR, l'inquiétude suscitée par le cancer du sein a été considérablement réduite après, par rapport aux niveaux d'inquiétude de base et aux groupes qui ont opté pour la surveillance. Néanmoins, la satisfaction à l'égard de l'image corporelle et des sentiments sexuels a diminué [3].

## **VII. Traitement hormonaux préventifs, intérêt d'une chimioprophylaxie**

### **7.1 Principaux essais d'hormonoprévention primaire publié**

#### **7.1.1 SERMs ou modulateurs récepteurs œstrogènes**

La méta-analyse récente publiée dans le Lancet en mai 2013 reprend 9 essais utilisant des SERMs en prophylaxie primaire (tamoxifène, raloxifène, arzoxifène et lasofoxifène) dont 8 études versus placebo. Cela représente un total de 83 399 femmes, avec un suivi moyen de 65 mois.

En colligeant les données ces 9 études, les auteurs montrent que la prise de SERMs diminue significativement le risque de cancer du sein (y compris de carcinome canalaire in situ/CCIS) de 38 % (HR 0,62, IC 95 % 0,56–0,69,  $p < 0,0001$ ), avec un risque estimé à 10 ans de cancer du sein de 4,2 % dans le groupe traité par SERMs contre 6,3 % dans le groupe témoin à 65 mois de moyenne de suivi. Pour le tamoxifène, la réduction de l'incidence de cancer du sein versus placebo est estimée à 33 % (HR 0,67, IC 95 % 0,59–0,76,  $p < 0,0001$ ) à 10 ans, avec plus particulièrement une réduction des cancers invasifs avec récepteurs aux œstrogènes (RE) positifs de 44 % (HR 0,56, IC 95 % 0,47–0,67,  $p < 0,0001$ ), et également une réduction significative des CCIS de 28 % (HR 0,72, IC 95 % 0,57–0,92,  $p = 0,009$ ). Il n'est pas observé de réduction significative des cancers du sein invasifs RE négatifs (HR 1,13, IC 95 % 0,86–1,49). Le tamoxifène est administré pendant 5 ans en moyenne dans les différents essais, sauf celui du Royal Marsden, où il est administré jusqu'à 8 ans. Pour le raloxifène, la réduction des cancers du sein est significative de 34 % (HR 0,66, IC 95 % 0,55–0,80,  $p < 0,0001$ ) à 10 ans. La réduction de cancers RE positifs est significative de 56 % (HR 0,44, IC 95 % 0,34–0,58), mais pas de réduction des CCIS (HR 1,37, IC 95 % 0,96–1,95), et ni des cancers du sein, RE négatifs (HR 1,07, IC 95 % 0,68–1,68). Pour le lasofoxifène et l'arzoxifène, le suivi est limité à 5 ans. Les deux essais PEARL ( $n = 8856$ ) et GENERATIONS ( $n = 9354$ ) montrent une diminution significative des cancers du sein, de respectivement de 79 % (HR 0,21, IC 95 % 0,08–0,55,  $p < 0,001$ ) et 58 % (HR 0,42, IC 95 % 0,25–0,68,  $p = 0,001$ ). La diminution des cancers du sein RE positifs est de 83 % (HR

0,17, IC 95 % 0,05–0,56,  $p < 0,0001$ ) pour le lasofoxifène et de 70 % (HR 0,30, IC 95 % 0,14–0,63,  $p = 0,002$ ) pour l'arzofoxifène. Il n'y a pas de diminution significative de l'incidence des cancers du sein RE négatifs observés, ni des CCIS.

L'observance dans l'essai IBIS-1, l'observance sur les 5 ans de traitement est de 64 % dans le groupe tamoxifène contre 74 % dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). L'observance est de 8 % inférieure dans le bras tamoxifène dans l'essai du Royal Marsden ( $p = 0,002$ ) et est constante durant les 5 ans de traitement.

Les autres bénéfices sont une réduction du risque fracturaire. En effet, il existe une réduction significative des fractures (OR 0,85, IC 95 % 0,80–0,89 ;  $p < 0,001$ ) avec l'utilisation des SERMs, expliquée par la réduction observée dans les essais concernant l'ostéoporose (raloxifène, lasofoxifène et arzofoxifène). Mais ce bénéfice est non significative dans les essais avec le tamoxifène OR 0,92 (IC 95 % 0,83–1,02) [4].

Pour le cancer de l'endomètre, les auteurs montrent une augmentation du risque de cancers de l'endomètre dans les groupes traités par SERMs, ( $p = 0,007$ ). Cette majoration du risque semble observée uniquement pendant les cinq ans d'administration des SERMs (HR 1,64, IC 95 % 1,14–2,36 ;  $p = 0,007$ ), et non dans les cinq années suivant l'exposition (HR 0,85, IC 95 % 0,38–1,89 ;  $p = 0,7$ ). Cette augmentation du risque de cancers de l'endomètre est observée dans les essais avec le tamoxifène (HR 2,18, IC 95 % 1,39–3,42 ;  $p = 0,001$ ), avec 13 cancers de l'endomètre sous tamoxifène dans l'essai du Royal Marsden, pour 1238 femmes traitées (soit 10,5 pour 1000), 29 pour 3579 dans l'essai IBIS-1 (soit 8,1 pour 1000), et 36 pour 6681 (soit 5,3 pour 1000) dans l'essai NSABP-1. Elle n'est pas significative dans les essais utilisant le raloxifène (HR 1,09, IC 95 % 0,74–1,62 ;  $p = 0,7$ ) et l'arzofoxifène (HR 2,26, IC 95 % 0,7–7,32 ;  $p = 0,2$ ).

Dans ce dernier essai, il survient chez les femmes traitées par arzofoxifène seulement 9 cancers de l'endomètre pour 4676, contre 4 dans le groupe placebo. Il existe trop peu de cancers de l'endomètre dans l'essai du lasofoxifène pour évaluer le risque.

Pour les effets secondaires gynécologiques, sous tamoxifène, les patientes rapportent significativement plus de pertes gynécologiques, de kystes ovariens, de saignements anormaux (plus de polypes endométriaux et de fibromes utérins) mais aussi d'aménorrhée. Cela entraîne significativement plus de procédures diagnostiques : plus d'hystérosopies (6,4 % contre 3,9 %,  $p < 0,0001$ ), d'échographies pelviennes (5,8 % contre 3,7 %,  $p < 0,0001$ ), mais aussi chirurgicales : plus d'hystérectomie (4,3 % contre 2,9 %,  $p = 0,002$ ) et d'ovariectomie (2,9 % contre 1,9 %),  $p = 0,006$ .

Pour les Accidents thromboemboliques, ils sont significativement augmentés par les SERMs (OR 1,73, IC 95 % 1,47–2,05 ;  $p < 0,0001$ ). Cette augmentation est observée avec les quatre molécules utilisées, et est comparable entre le tamoxifène et le raloxifène.

Pour les événements cardiovasculaires, en revanche, il n'y a pas de sur-risque observé d'événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, ou accident ischémique transitoire).

D'autres effets seconcaire sont signalés tel que le risque de cataracte. Il est légèrement significativement augmenté par l'utilisation du tamoxifène OR 1,10 (IC 95 % 1,01–1,21,  $p = 0,04$ ) [4].

## **7.1.2 Inhibiteurs de l'Aromatase (IA)**

### *7.1.2.1 Exemestane*

La première molécule anti-aromatase proposée dans cette indication est l'exemestane dans l'essai MAP 3 publié dans le New England Journal of Medicine en 2011. Cette étude porte sur 4560 femmes. Les femmes connues pour être porteuses de mutation BRCA n'étaient pas éligibles pour cet essai. Ce sont des femmes de plus de 35 ans ménopausées, avec un risque de cancer du sein qui était défini par : un âge supérieur à 60 ans ou un score de Gail à 5 ans  $> 1,66$  %, ou encore un antécédent personnel de lésion histologique à risque (hyperplasie canalaire atypique, ou lobulaire atypique, de carcinome lobulaire in situ [CLIS] en biopsie),

voire de carcinome canalaire in situ traité par mastectomie. La médiane de suivi est courte, de 35 mois.

L'administration d'exemestane est associée à une diminution de 65 % (HR 0,35, IC 95 % 0,18–0,70 ;  $p = 0,002$ ) du risque de cancer du sein invasif dans cet essai à moins de 3 ans de prise. La diminution des cancers du sein porte principalement sur les cancers RE positifs, avec une réduction de 73 % (HR 0,27, IC 95 % 0,12–0,60 ;  $p < 0,001$ ) mais aussi sur la survenue de CCIS avec une réduction de 53 % (HR 0,47, IC 95 % 0,27–0,79 ;  $p = 0,004$ ). En revanche, on n'observe pas de diminution significative des cancers du sein RE négatifs (HR 0,80, IC 95 % 0,21–2,98,  $p = 0,74$ ).

L'observance est de 67,2 % dans le groupe exemestane, (32,8 % d'interruption du traitement), contre 71,3 % dans le groupe placebo (28,7 % d'arrêt) à la fin du recueil des données. La mauvaise tolérance du traitement est la première cause de l'arrêt, avec 15,4 % dans le groupe exemestane, contre 10,8 % dans le groupe placebo, ( $p < 0,001$ ).

Pour la tolérance du traitement, l'essai rapporte 88 % d'effets secondaires dans le groupe exemestane, versus 85 % dans le groupe placebo ( $p = 0,003$ ), avec plus de douleurs articulaires

( $p = 0,01$ ) et plus de bouffées de chaleur ( $p < 0,001$ ) dans le groupe traité par exemestane. Il n'y a pas plus de fracture ou de cas d'ostéoporose ayant nécessité un traitement par biphosphonates dans le groupe traité, mais le suivi est trop court (35 mois) pour observer de tels événements. Finalement les différences sont significatives mais peu importantes entre le groupe traité et le groupe placebo, que ce soit pour l'observance au traitement ou pour les effets secondaires [4].

#### 7.1.2.2 Anastrozole

Le dernier essai publié concernant les IA est l'essai IBIS-II publié dans le Lancet en décembre 2013. Ce dernier étudie l'anastrozole chez les femmes ménopausées à haut risque de cancer du sein. Il comprend 3864 femmes (1920 dans le groupe anastrozole, et 1944 dans le groupe placebo).

L'âge moyen à l'inclusion est de 59,5 ans. Le suivi moyen est de 5 ans. La définition du haut risque de cancer du sein était la suivante : de 40 à 44 ans avec un risque 4 fois plus élevé que celui de la population générale, de 45 à 60 ans avec un risque relatif de cancer du sein au moins 2 fois supérieur à celui de la population générale, de 60 à 70 ans avec un risque au moins 1,5 fois supérieur à celui de la population générale, étaient également incluses les femmes dont le risque de cancer du sein calculé avec le modèle de Tyrer-Cuzick était supérieur à 5 % à 10 ans. Cet essai met en évidence une diminution de 53 % du risque de cancer du sein dans le groupe traité par anastrozole (HR 0,47, IC 95 % 0,32–0,68,  $p < 0,0001$ ) avec une médiane de suivi de 5 ans. Cette diminution est de 58 % sur les cancers invasifs RE positifs (HR 0,42, IC 95 % 0,25–0,71,  $p = 0,001$ ) et de 70 % pour les CCIS (HR 0,30, IC 95 % 0,12–0,74,  $p = 0,009$ ). Comme dans les autres essais d'hormonoprévention, le bénéfice n'est pas significatif sur les cancers du sein RE négatifs, (HR 0,78, IC 95 % 0,35–1,72,  $p = 0,538$ ).

L'observance pour les 5 ans de traitement est globalement de 70 %, avec une légèrement moins bonne observance dans le groupe anastrozole (données non disponibles).

Parmi les effets secondaires rapportés, les arthralgies sont significativement plus importantes chez les femmes traitées par anastrozole (51 % versus 46 %, RR 1,10 [IC 95 % 1,03–1,18]  $p = 0,0001$ ).

Les raideurs articulaires, le syndrome du canal carpien, les bouffées de chaleur sont aussi plus marquées dans le groupe traité par cet IA. Il n'y a pas de différence significative entre l'anastrozole et le placebo sur les effets secondaires gynécologiques (sécheresse vaginale, prurit, saignements, prolapsus), ni sur les morbidités cardiovasculaires hormis l'hypertension artérielle. L'hypertension artérielle est significativement plus importante dans le groupe traité par anastrozole, 5 % contre 3 % dans le groupe placebo (RR 1,64, IC 95 % 1,18–2,28).

Les effets secondaires osseux ne sont pas notablement différents entre les deux groupes, mais le suivi de 5 ans est probablement trop court.

Les données disponibles dans la littérature montrent donc que les SERMs, dont le tamoxifène et le raloxifène, et les IA (l'exemestane et l'anastrozole) permettent une réduction significative du risque de cancer du sein, notamment les RH positifs, ainsi que des CCIS chez les femmes à haut risque de cancer du sein, ainsi que dans des populations de femmes ostéoporotiques avec des effets secondaires acceptables. Cette protection est observée avec le tamoxifène, jusqu'à 20 ans de suivi, mais n'est jusqu'à présent rapportée uniquement pendant l'administration des anti-aromatases [4].

## **7.2 Hormonoprévention primaire et femmes porteuses de mutation BRCA1/BRCA2**

L'un des enjeux majeurs du diagnostic d'une prédisposition génétique au cancer est la mise en œuvre de mesures de dépistage et/ou de prévention adaptée au niveau de risque. Le dépistage, aussi efficace soit-il, n'évite pas aux patientes la survenue d'un cancer, et de ses traitements. Pour les patientes indemnes porteuses d'une prédisposition génétique au cancer du sein type BRCA, la démarche active pour réduire leur risque de développer un cancer du sein se limite aujourd'hui à la chirurgie prophylactique (la mastectomie prophylactique ou l'annexectomie prophylactique qui réduit le risque de cancer de l'ovaire mais aussi du sein). En France, peu de femmes se décident à effectuer un geste mammaire prophylactique.

L'hormonoprévention pourrait être une alternative préventive, dont l'efficacité n'est pourtant pas démontrée jusque-là dans cette population.

Aucun de ces essais d'hormonoprévention primaire n'a concerné spécifiquement les femmes porteuses d'une altération de BRCA1 ou BRCA2 jusqu'à présent. Le seul essai prospectif mené chez les femmes BRCA1/BRCA2 est l'essai LIBER conduit en France jusqu'à août 2013 [108]. Il proposait le létrozole en prophylaxie primaire chez les femmes porteuses d'une mutation délétère de BRCA1/BRCA2. Les résultats sont en attente.

Par ailleurs, l'équipe de l'essai NSABP-P1 a publié en 2001 dans le JAMA les données concernant les patientes BRCA1/BRCA2 de l'étude [109]. Cette analyse est réalisée a

posteriori à partir du statut génétique BRCA1/BRCA2 de 288 femmes parmi les 320 ayant développé un cancer du sein parmi les 13 388 femmes de l'étude. Sur les 288 patientes, 19 (6,6 %) mutations ont été identifiées dont 8 mutations de BRCA1 (dont 5 dans le groupe tamoxifène et 3 dans le groupe placebo) et 11 mutations de BRCA2 (dont 3 dans le groupe tamoxifène et 8 dans le groupe placebo). Les auteurs extrapolent de cette analyse une absence d'effet protecteur significatif du tamoxifène sur les patientes BRCA1, et une réduction de l'ordre de 62 % chez les femmes BRCA2, sans avoir analysé le statut BRCA1/BRCA2 de l'ensemble de la population, ni de la totalité des femmes ayant développé un cancer du sein. Ainsi le bénéfice de l'hormonoprévention primaire du cancer du sein reste à démontrer malgré le risque élevé de développer un cancer du sein, notamment pour les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 [4].

En effet, ces dernières ont tendance à développer des tumeurs triples négatives, dans environ 60 % des cas [110], et pourraient ainsi moins bénéficier de l'hormonothérapie préventive, pour laquelle on n'a pas démontré une réduction des cancers RE négatifs. Néanmoins plusieurs arguments plaident en faveur d'une implication des œstrogènes dans la carcinogenèse mammaire chez les femmes BRCA1/BRCA2 [111]. La parité, l'âge à la première grossesse, l'allaitement, la contraception œstroprogestative semblent influencer la survenue de cancer du sein également dans la population BRCA1/BRCA2 [112].

De la même manière, les bénéfices de l'annexectomie prophylactique sur le risque de cancer du sein chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA semblent réels [74, 95, 113].

La réalisation de l'annexectomie prophylactique diminue le risque de cancer du sein de près de 50 % chez les patientes BRCA1 et BRCA2.

De plus, le tamoxifène semble diminuer le risque de cancer du sein controlatéral chez les femmes porteuses d'une mutation délétère de BRCA2 de 67 % (HR 0,33, IC 95 % 0,22–0,50) mais aussi de BRCA1, de 62 %, (HR 0,38, IC 95 % 0,27–0,55) y compris lorsque le premier cancer était RH chez les BRCA1 [114].

Tout cela souligne le probable rôle hormonal dans la survenue de cancer du sein y compris chez les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2, mais sans démonstration d'un bénéfice à l'hormonoprévention primaire [4].

A noter qu'Eleonora Bruno et al. a montré que l'âge tardif des premières règles et de la grossesse était associé négativement au cancer lié au BRCA, en particulier chez les femmes atteintes de la maladie BRCA1-positives. Une masse grasse plus élevée et la présence de 4 ou 5 facteurs de risque métaboliques étaient significativement associés au cancer lié au BRCA (rapport de risque, 1,87, intervalle de confiance à 95%, 1,21-2,88; et rapport de risque, 1,87, intervalle de confiance à 95%, 1,11-3,19, respectivement), avec un effet plus important chez les femmes BRCA2-positives. 502 femmes (304 avec un diagnostic antérieur de cancer du sein et / ou de cancer de l'ovaire et 198 non atteintes) avec des mutations BRCA délétères, avec ou sans cancer antérieur, âgées de 18 à 70 ans et sans métastases ont été incluses dans cette étude. Ces résultats suggèrent un impact potentiel des facteurs métaboliques dans le cancer lié au BRCA. Un suivi prospectif permettra d'étudier les modulateurs environnementaux de la pénétrance BRCA et leur impact en relation avec l'histoire des cancers liés au BRCA [115].

### **7.3 Les recommandations de bonnes pratiques américaines et anglaises**

Les sociétés savantes américaines et anglaises ont déjà intégré l'hormonoprévention à leurs recommandations de bonnes pratiques chez les patientes à haut risque de cancer du sein.

#### **7.3.1 Les recommandations américaines**

Les recommandations américaines de l'ASCO sur l'hormonoprévention du cancer du sein chez les femmes à risque, indemnes de cancer, ont été publiées en août 2013 dans le Journal of

Clinical Oncology. Les femmes à haut risque sont définies par : les femmes âgées de plus de 35 ans avec un risque de cancer du sein de plus de 1,66 % à 5 ans avec le score de Gail proposé sur le site du National Cancer Institute (NCI). Cette définition inclut de fait les

femmes porteuses d'une mutation délétère de BRCA1/BRCA2 ; celles avec un antécédent personnel de CLIS.

La balance bénéfice/risque a été retenue en faveur des molécules suivantes dans les contextes spécifiés : le tamoxifène doit être proposé pour les patientes non ménopausées et ménopausées 20 mg/j pendant 5 ans. Les contre-indications du tamoxifène doivent être respectées (sont cités : antécédents de thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, femme enceinte, désirant être enceinte ou allaitant) ; le raloxifène doit être également proposé chez les patientes ménopausées, à la dose de 60 mg/j pendant 5 ans; l'exemestane doit être proposé chez les patientes ménopausées comme alternative au tamoxifène et raloxifène, chez les mêmes patientes ainsi que celles avec un antécédent d'hyperplasie atypique, à la dose de 25 mg/j pendant 5 ans.

Le tamoxifène et le raloxifène sont autorisés par la FDA (Food and Drug Administration) dans l'indication d'hormonoprévention du cancer du sein, en revanche ni l'exemestane, ni l'anastrozole n'ont cependant pour l'instant l'accord de la FDA, dans cette indication. Les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) d'avril 2013 sont équivalentes [4].

### **7.3.2 Les recommandations anglaises**

Les recommandations anglaises du NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ont été réévaluées en juin 2013. Ces recommandations concernent les femmes à risque familial de cancer du sein. Les Anglais définissent les femmes à haut risque par : celles porteuses d'une mutation délétère de BRCA1 ou BRCA2 ou de TP53 ; ou celles avec un haut risque selon le modèle BOADICEA.

Pour ces femmes à haut risque, ils recommandent, en prévention primaire uniquement, qu'elles soient ménopausées ou non un traitement d'hormonoprévention par tamoxifène pendant 5 ans (sauf contre-indications). En revanche pour celles à haut risque, ménopausées,

sans

antécédent d'hystérectomie, ils introduisent l'alternative au tamoxifène par le raloxifène. Au Royaume-Uni, ni le tamoxifène ni le raloxifène n'ont d'autorisation en hormonoprévention, et la prescription s'appuie sur la recommandation d'experts.

Les IA, notamment l'exemestane ne sont pas mentionnées dans ces recommandations, mais seront probablement inclus dans la prochaine version [4].

#### **7.4 Les obstacles à la prescription**

Même aux États-Unis, où les recommandations de bonnes pratiques sont claires, les patientes à haut risque de cancer du sein sont peu enclines à l'hormonoprévention [116]. Dans l'étude de Garcia et al., publiée en 2013, sur 305 femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 seule une patiente a choisi l'hormonoprévention par tamoxifène. Dans l'essai LIBER, seulement 15 % des femmes éligibles informées (par courrier ou par oral) ont accepté de participer à l'étude [4].

##### **7.4.1 Obstacle lié aux patientes**

La durée du traitement en prévention lors des essais est peut-être un obstacle à l'inclusion. Les patientes semblent plus enclines à accepter une prise de traitement préventif pendant un an ou deux, que de s'engager pour 5 ans. Une des réticences des patientes réside peut-être aussi dans le terme « chimioprophylaxie » qui avec le suffixe chimio connote les traitements par chimiothérapie anticancéreuse avec leurs effets secondaires redoutés. Peut-être faut-il mieux parler d'hormonoprophylaxie ou d'hormonoprévention ? La notion d'« hormone » pouvant aussi engendrer la méfiance des patientes alors que c'est paradoxalement un

traitement anti-hormonal. Le terme de « thérapie préventive » plus neutre, et plus large est préféré par l'expertise internationale publiée dans le Lancet en 2011.

Les autres préventions médicamenteuses, notamment du risque cardiovasculaire, ont, elles aussi, mis du temps à être instituées [4].

#### **7.4.2 Obstacles du monde médical**

La prudence des médecins envers ces traitements est due aux effets indésirables, parfois graves, de ces traitements et donc de la difficulté à appréhender le rapport bénéfice–risque. Les risques de thromboses veineuses profondes et de cancers de l'endomètre sous tamoxifène sont des freins évidents à son utilisation. Pour les cancers de l'endomètre, si l'on se réfère à la littérature dans le traitement du cancer du sein, le risque de cancer de l'endomètre est évalué à environ 3,8 cas pour 1000 avec le tamoxifène, contre 1,9 cas pour 1000 sans tamoxifène. Ce sur-risque augmente avec l'âge de la patiente et la durée du traitement. Ces données portant sur les patientes atteintes de cancer du sein ne sont pas totalement superposables à la prévention primaire, beaucoup de facteurs de risque de cancer du sein étant communs au cancer de l'endomètre. Les essais d'hormonoprévention retrouvent néanmoins un sur risque significatif de cancer de l'endomètre avec le tamoxifène (HR 2,18, IC 95 % 1,39–3,42 ;  $p = 0,001$ ) mais non significatif dans les essais utilisant le raloxifène (HR 1,09, IC 95 % 0,74– 1,62 ;  $p = 0,7$ ). Les recommandations anglaises proposent donc l'utilisation du raloxifène chez les femmes ménopausées non hystérectomisées. Les patientes, amenées à prendre du tamoxifène, doivent évidemment être prévenues de ce surrisque, et la balance bénéfice–risque doit toujours être en faveur du traitement.

Par ailleurs dans l'essai IBIS-1, dont la dernière mise à jour à 16 ans de suivi moyen a été publiée en janvier 2015, les auteurs retrouvent un excès de mortalité non significatif par cancer du sein qui pose questions. En effet, malgré une réduction du nombre de cas de cancers du sein : 99 cancers du sein en moins grâce au tamoxifène, avec 22 personnes à traiter [IC 95 % 19–26] par tamoxifène pendant 5 ans pour éviter un cas de cancer du sein,

ils retrouvent étonnamment 5 décès par cancer du sein en plus dans le groupe tamoxifène (31 vs 26, OR 1,19, IC 95 % 0,68–2,10,  $p = 0,8$ ). La prise d'une hormonoprévention réduit le nombre de cancers du sein RH+, mais sélectionne-t-elle des cancers de plus mauvais pronostic ? Pour les IA, les effets secondaires tels que l'ostéoporose et le risque cardiovasculaire chez les patientes BRCA1/BRCA2 sont à prendre en compte, avec associés à une qualité de vie probablement diminuée sous traitement (douleurs articulaires, baisse de la libido, sécheresse des muqueuses). Que ce soit avec les SERMs ou avec les IA, les complications cardiovasculaires conséquentes à une déprivation œstrogénique au long cours doivent être évoquées. Dans les derniers résultats à 16 ans de suivi de l'essai IBIS-1, la mortalité cardiovasculaire n'est pas différente entre le groupe traité par tamoxifène et le groupe placebo. Le cas des patientes BRCA1/2 est d'autant plus particulier, que la réalisation d'une annexectomie prophylactique leur est recommandée à partir de 40 ans. Or les données publiées sont en faveur d'une augmentation de la mortalité cardiovasculaire dans le cas d'une ménopause avant 45 ans.

La balance bénéfice–risque de la prescription d'une IA, pendant 5 ans, associée à la réalisation d'une annexectomie prophylactique à 40 ans, d'autant plus s'il existe des facteurs de risque cardiovasculaires associés n'est pas si évidente ; surtout si l'on considère la seule prévention de cancer du sein RH+ pour les patientes BRCA1.

Dans les essais, l'observance au traitement est étonnamment correcte et même si elle reste significativement inférieure au placebo, que ce soit avec le tamoxifène (64 % contre 74 % avec le placebo) ou les IA (67,1 % d'observance avec l'exemestane, contre 71,3 % avec le placebo) ; cela s'explique probablement par le contexte de l'essai clinique randomisé, les patientes bénéficient d'une surveillance rapprochée, très loin de la situation habituelle. Néanmoins la mauvaise observance au traitement, en prophylaxie primaire, ne doit pas être un frein à sa prescription, et laisser ainsi la patiente maîtresse de son choix. L'incapacité à mesurer l'efficacité du médicament peut être aussi un autre frein à la prescription. Pour le prescripteur et la patiente, un marqueur de l'effet du médicament serait probablement garant d'une meilleure observance. Ainsi, pour la prévention du risque cardiovasculaire induit par une dyslipidémie, l'effet d'un traitement par statines peut être

vérifié par une mesure du taux de cholestérol qui diminue. L'efficacité du tamoxifène, notamment, passerait par la réduction de la densité mammaire. Le suivi de la densité mammaire à la mammographie sera une piste afin de prédire la réponse au traitement préventif, comme cela a été évoqué dans l'éditorial du Lancet[4].

### 7.5 Modalités possibles de prescription

Il faudrait considérer de manière systématique l'option de l'hormonoprévention pour les patientes n'ayant pas réalisé la mastectomie bilatérale prophylactique. En l'absence de contreindication, le médecin devra tenter d'évaluer au cas par cas que la balance bénéfice–risque est bien en faveur du traitement. L'hormonoprévention doit être préconisée pour 5 années consécutives, comme décrit dans la littérature ; mais dans ce contexte, la patiente choisit sa stratégie optimale de réduction de son risque. La patiente est maîtresse de décider de la prise et la durée de son traitement préventif en fonction de ses choix de vie (professionnels, projet parental) et en fonction de la tolérance propre à chacune. Le tamoxifène chez la femme non ménopausée sans désir de grossesse, ou après avoir accompli son projet parental

La prise de tamoxifène interfère évidemment avec la vie reproductive des patientes, il paraît donc difficile d'établir un âge précis d'administration des traitements. Les patientes doivent être alertées de l'effet potentiellement tératogène, et doivent impérativement avoir une contraception efficace. Seule une contraception non hormonale peut être proposée dans ce contexte, avec la possibilité non négligeable d'effets secondaires gynécologiques notamment de kystes ovariens, et de ménométrorragies (surtout avec un dispositif intra-utérin au cuivre). Si l'on regarde dans l'essai IBIS-1, les kystes ovariens chez les femmes non ménopausées ont concerné 4,8 % des 1810 patientes sous tamoxifène, contre 1,8 % des femmes prenant le placebo ( $p < 0,0001$ ), et les saignements anormaux 36,9 % des femmes sous tamoxifène mais aussi 30,9 % des femmes sous placebo ( $p < 0,0001$ ). L'adjonction d'agonistes de la GnRH pour éviter ces effets secondaires n'est pas envisageable en hormonoprévention. La patiente doit être informée du sur-risque de cancer de l'endomètre et avoir une éducation sur les signes

d'appel (métrorragies). Une échographie pelvienne initiale avant mise en route du traitement doit être pratiquée, et un contrôle annuel effectué pour surveiller l'épaisseur endométriale. Les IA chez les femmes ménopausées Il faudra effectuer une ostéodensitométrie initiale, et à un intervalle régulier avec supplémentation vitamino-calcique si nécessaire. Il faudra éviter leur prescription en cas d'ostéoporose, dans le cadre de l'hormonoprévention primaire. L'avenir de l'hormonoprévention du cancer du sein réside peut-être dans le développement de l'administration percutanée de l'hormonoprévention (4OHTamoxifène notamment) afin d'obtenir un bénéfice par une concentration locale élevée de la molécule dans la glande mammaire, sans les risques, par une faible diffusion systémique du produit [4].

Chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/BRCA2 qui souhaitent mettre en œuvre une démarche préventive du cancer du sein, l'alternative non chirurgicale pourrait consister en la prise d'une hormonoprévention par un SERM ou un IA. La balance bénéfice–risque de la prescription d'une hormonoprévention devrait alors être évaluée au cas par cas. Malgré un risque très élevé de cancer du sein dans cette population, le bénéfice de l'hormonoprévention n'est pas démontré dans cette population particulière. La diminution du risque de cancer RH+ a-t-elle un intérêt chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1, notamment ? En plus des risques classiques associés à ces traitements, les conséquences au long cours de la déprivation œstrogénique, chez ces patientes qui auront par ailleurs une ménopause chirurgicale, doivent être évaluées [4].

## VIII. La Chimiothérapie

### 8.1 Généralités

Les protéines codées par les gènes BRCA sont impliquées dans les voies de réparation de l'ADN, principalement la voie de la recombinaison homologue. De ce fait, la perte de fonctionnalité de *BRCA1* ou *BRCA2* pourrait modifier la sensibilité des tumeurs à certaines chimiothérapies. Océane Clergue et al. répondent dans leur revue de la littérature (12 analyses rétrospectives et 6 études prospectives, en phase néoadjuvante pour 11 études et métastatiques pour 7 études), si la connaissance d'une mutation *BRCA1* doit-elle modifier le choix des traitements systémiques ?

Ils ont noté que les protocoles de type CMF et à base de taxanes semblent peu efficaces, tandis que l'activité des anthracyclines apparaît peu modifiée par le statut de *BRCA1*.

Ces tumeurs semblent très sensibles aux sels de platine que ce soit en phase néoadjuvante ou métastatique. La présence d'une mutation de *BRCA1* peut conduire à une adaptation des thérapeutiques en phase métastatique [117].

Étant donné que les patients porteurs d'une mutation BRCA ont un mécanisme de réparation de l'ADN altéré, les inhibiteurs de PARP sont efficaces dans le traitement de ces patients [118-120].

Marie-Daphné Kint de Roodenbeke et al. rajoutent que les femmes ayant reçu un diagnostic de cancer du sein qui hébergent des mutations BRCA1 / 2 ont un risque accru à vie d'un deuxième cancer du sein et d'un cancer de l'ovaire. Ils peuvent bénéficier de stratégies chirurgicales réduisant les risques telles que la mastectomie et la salpingo-ovariectomie. Dans les cas de cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA, il existe des preuves que l'ajout d'agents au platine dans le cadre néoadjuvant améliore la réponse pathologique complète. Enfin, les essais cliniques en cours testant l'efficacité du traitement par inhibiteur de PARP dans les tumeurs présentant des mutations BRCA1 / 2 seront déterminants pour les futures recommandations des lignes directrices dans la sélection des meilleures options de traitement adjuvant pour cette population spécifique. Pour les patientes préménopausées

dont les tumeurs présentent des mutations BRCA et un cancer du sein hormono-récepteur positif, l'option d'une annexectomie bilatérale combinée et d'un traitement hormonal avec un inhibiteur de l'aromatase peut être discutée avec les patientes à haut risque. Cette revue résume les derniers résultats d'essais cliniques évaluant les stratégies de traitement et de prévention des cancers du sein porteurs de mutations BRCA1 / 2 et discute de la prise en charge actuelle de cette population de patients [121].

De nombreux cancers du sein triple négatif présentent une fonction altérée du gène de susceptibilité au cancer du sein I (BRCA1), appelée BRCAness. Saeko Teraoka et al. ont trouvé que ces cancer du sein triple négatif avec mutation BRCA1 étaient associés à la sensibilité au cisplatine et à la résistance au docétaxel [122].

Dans l'ensemble, 441 patients ont été inclus ; 183 (41,5%) patients ont reçu du bevacizumab (cas) et 258 (58,5%) ne l'ont pas reçu (témoins). Les patients mutés BRCA (BRCAmut) étaient 58 (39%) dans le groupe Cas et 90 (34,9%) dans le groupe Contrôles ( $p = 0,77$ ). Les patients ayant reçu du bevacizumab ont présenté une augmentation significative de 4 mois de la survie médiane sans progression (21 vs 17 mois,  $p = 0,033$ ). Concernant les patients BRCAmut, aucune différence n'a été mise en évidence entre ceux ayant reçu ou non du bevacizumab en termes de survie médiane sans progression (24 vs 22 mois,  $p = 0,3$ ). Inversement, dans la population BRCA de type sauvage (BRCAwt), l'administration de bevacizumab a prolongé significativement la survie médiane sans progression (20 vs 15 mois,  $p = 0,019$ ). Lors de l'analyse multivariée, les facteurs indépendants de prolongation de la survie sans progression étaient le statut BRCA (OR = 0,60), le fait d'avoir reçu une chirurgie de réduction primaire (OR = 0,69) et une cytoréduction complète (OR = 0,50), mais pas l'administration de bevacizumab (OR = 0,83,  $p = 0,22$ ). Donc il n'y a aucune preuve de bénéfice oncologique en termes de survie sans progression et de survie globale lié au traitement d'entretien par le bevacizumab n'a été trouvée chez les patients BRCAmut. Différemment, les patients BRCAwt semblent bénéficier d'un traitement anti-angiogénique en termes de survie médiane sans progression [123].

Chez les patients atteints d'un cancer du sein, la présence d'une mutation germinale dans un des gènes BRCA1 ou BRCA2 est associée à une plus grande instabilité génomique conférant une potentielle sensibilité accrue aux inhibiteurs de poly (ADP-ribose) polymérase (PARP). À l'heure actuelle, cette classe comprend cinq molécules en développement avancé : veliparib (Abbvie), rucaparib (Pfizer/Clovis), olaparib (KuDos/AstraZeneca), niraparib (Merck/Tesaro/GSK) et talazoparib (Lead/Biomarin/Medivation/Pfizer) [124].

## 8.2 Cancer du sein avancé et/ou métastatique

### 8.2.1 Olaparib

Tutt *et al.*, a inclus 54 patients avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique et porteur d'une mutation *BRCA1/2*. Ils étaient divisés en deux cohortes de 27 patients. La première cohorte a reçu de l'olaparib à 400 mg deux fois par jour (ce qui était la dose maximale tolérée dans l'essai de phase I) et la deuxième a été traitée par de l'olaparib à la dose de 100 mg deux fois par jour (dose minimale efficace sur le plan pharmacodynamique, telle qu'identifiée dans l'essai de phase I). L'objectif principal était l'évaluation du taux de réponse objective. Il était de 41 % (11/27 patients) dans la première cohorte avec un patient en réponse complète et dix en réponse partielle et de 22 % (6/27) pour la seconde cohorte, sans aucune réponse complète. Les effets indésirables retrouvés étaient principalement de grade I et II et similaires à ceux retrouvés dans l'essai de phase I ; Les résultats de cette étude fournissent une preuve de concept positive de l'inhibition de PARP dans les cancers du sein déficients en BRCA et montrent un index thérapeutique favorable pour une nouvelle stratégie de traitement ciblé chez les patientes atteintes de tumeurs présentant une perte génétique de la fonction de l'ADN associé à BRCA1 ou BRCA2. La toxicité chez les femmes présentant des mutations BRCA1 et BRCA2 était similaire à celle rapportée précédemment chez celles sans ces mutations. [125] Enfin, Kaufman et al. rapportent au

sein de leur cohorte de 62 patients avec un cancer du sein métastatique assez lourdement prétraités et tous porteurs d'une mutation BRCA1/2, un taux de réponse objectif de 12,9 % et un taux de stabilité de la maladie à huit semaines de 36 %. Des réponses à l'olaparib ont été observées dans différents types de tumeurs associées à des mutations germinales BRCA1 / 2 [126].

En 2017, Robson et al. rapportent le premier essai randomisé de phase III qui compare l'olaparib à une chimiothérapie chez des patients avec un cancer du sein métastatique HER2-négatif porteurs d'une mutation germinale BRCA1/2, résistant à un traitement hormonal en cas d'expression des récepteurs hormonaux et n'ayant pas reçu plus de deux lignes de chimiothérapie pour le traitement de leur cancer métastatique : l'essai OlympiAD. Au total, 302 patients ont été randomisés, 205 ont reçu de l'olaparib à la dose de 300 mg deux fois par jour (nouvelle forme galénique en comprimés pelliculés) et 97 recevaient une chimiothérapie laissée au choix du médecin (vinorelbine, eribuline ou capecitabine). L'objectif principal, qui était la survie sans progression, a été atteint, puisque ce paramètre était significativement augmenté dans le groupe olaparib sept mois vs 4,2 mois (HR 0,58 IC à 95 % 0,43–0,80,  $p < 0,001$ ). Les effets indésirables dans le groupe olaparib étaient majoritairement de grade I ou II et on retrouvait moins d'effets indésirables de grade II ou plus dans le groupe olaparib que dans le groupe chimiothérapie. L'effet indésirable hématologique le plus fréquemment retrouvé était l'anémie (grade I 9,3 %, grade II 14,6 % et grade  $\geq 3$  16,1 %)). Parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 négatif et d'une mutation germinale BRCA, la monothérapie par l'olaparib a apporté un bénéfice significatif par rapport au traitement standard; La survie médiane sans progression était de 2,8 mois de plus et le risque de progression de la maladie ou de décès était de 42% plus faible avec l'olaparib en monothérapie qu'avec le traitement standard [127]. Aucune différence significative au niveau de la survie globale n'a été démontrée entre les deux groupes, que ce soit au moment de la publication de l'étude ou dans la publication des résultats finaux en 2019 [128].

À noter qu'il était observé un allongement significatif du temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie, telle qu'évaluée par le Quality of Life Questionnaire QLQ-C30, mesurée par

les patients eux-mêmes. Ces résultats ont conduit à l'enregistrement de l'olaparib (Lynparza®) par le Food and Drug Administration FDA et l'European Medicines Agency EMA, pour le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif, avec mutation germinale des gènes BRCA1/2, en monothérapie. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane, en situation (néo)adjuvante ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ces traitements. Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie [124].

### 8.2.2 Talazoparib

En plus de l'inhibition de l'activité catalytique commune à tous les inhibiteurs de PARP, le talazoparib a montré in vitro une activité de « piégeage » du complexe PARP au site de cassure la plus importante.

En 2017, De Bono et al. publient les résultats du premier essai de phase I évaluant le talazoparib dans le traitement des tumeurs solides avancées. L'essai était composé de deux phases : une phase d'escalade de dose dans laquelle les patients recevaient du talazoparib à une dose comprise entre 0,025 mg/jour et 1,1 mg/jour et une phase d'expansion comprenant 71 patients recevant du talazoparib à la dose recommandée, soit 1 mg/jour. Une inhibition significative de PARP était observée pour des doses  $\geq 0,60$  mg/jour, avec une toxicité hématologique comme effet indésirable le plus fréquent, réversible avec la suspension du traitement et la diminution des doses. Au cours de l'essai, 14 patients présentaient un cancer du sein métastatique, tous mutés BRCA1/2, et ont été traités par du talazoparib à la dose de 1 mg/jour. On observait un taux de réponse objective de 50 %, comprenant un patient en réponse complète. Dans cet essai clinique, nous montrons que le talazoparib a une activité antitumorale en monothérapie et un profil de tolérance tolérable. À sa dose de phase II recommandée de 1,0 mg / jour, des réponses confirmées ont été observées chez des patientes atteintes de cancers du sein et de l'ovaire associés à une mutation BRCA et chez des patientes atteintes de cancer du pancréas et du poumon à petites cellules [129].

Turner et al. rapportent les résultats de l'essai ABRAZO : essai de phase II qui évaluait le talazoparib à la dose d'1 mg/jour chez des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique et avec une mutation germinale de BRCA1/2. L'essai comportait deux cohortes, la première regroupant des patients ayant été précédemment traités avec des sels de platine et la deuxième sans exposition préalable au platine. Le taux de réponse global était de 21 % (IC 95 % 10–35) pour la cohorte 1 et de 37 % (IC 95 % 19–39) pour la cohorte 2. L'effet indésirable le plus fréquent était l'anémie. Le talazoparib TALA a été bien toléré dans le cancer du sein métastatique MBC pts avec une mutation gBRCA1 / 2, présentant une activité antitumorale prometteuse dans COHORT 1 et 2. TALA vs choix du médecin du traitement dans le MBC muté par gBRCA1 / 2 est en cours d'évaluation dans l'étude de phase 3 EMBRACA [130].

EMBRACA a été le premier essai randomisé de phase III comparant le talazoparib à une chimiothérapie chez des patients avec un cancer du sein HER2-négatif localement avancé ou métastatique et possédant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Un total de 431 patients a été randomisé avec un ratio de 2:1, soit 287 patients dans le bras talazoparib un milligramme par jour et 144 patients dans le bras chimiothérapie (capecitabine, eribuline, gemcitabine ou vinorelbine). Les patients avaient reçu au préalable au maximum trois traitements par chimiothérapie. La survie sans progression, objectif principal de l'étude, était en médiane de 8,6 mois (IC 95 % 7,2–9,3) dans le bras talazoparib contre 5,6 mois (IC 95 % 4,2–6,7) dans le bras chimiothérapie (HR 0,54 [IC 95 % 0,4–0,71])  $p < 0,001$ ). Le taux de réponse objective était deux fois supérieur chez les patients traités par talazoparib (62,6 % vs 27,2 % OR 4.99 [2,9–8,8] ;  $p < 0,0001$ ). Ces résultats étaient concordants dans la plupart des sous-groupes évalués incluant le type de mutation, le statut des récepteurs hormonaux, l'atteinte du système nerveux central ou le traitement préalable par chimiothérapie. Parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé et d'une mutation germinale BRCA1 / 2, le talazoparib en monothérapie a apporté un bénéfice significatif par rapport à la chimiothérapie standard en ce qui concerne la survie sans progression. Les résultats rapportés par les patients étaient supérieurs avec le talazoparib [131].

Aucune différence significative sur le plan de la survie globale n'a été démontrée entre les deux groupes, que ce soit lors de la publication de l'étude ou au moment de la présentation des résultats finaux en 2020 [132].

La toxicité principale rapportée était hématologique avec 67,8 % d'effets indésirables d'origine hématologique tous grades confondus dans le bras talazoparib et 50 % dans le bras chimiothérapie. Les autres effets indésirables principalement rapportés étaient l'asthénie et les nausées. Enfin, les patients rapportaient une amélioration de la qualité de vie (variation moyenne du score QLQ-C30) supérieure avec le talazoparib (3 IC 95 % 1,2–4,8) versus chimiothérapie (–5,4 IC 95 % –8,8 –2), et le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie était significativement allongé dans le bras talazoparib. Récemment, le talazoparib (Talezinna®) a obtenu l'AMM pour le traitement du cancer du sein HER2- négatif localement avancé ou métastatique chez des patients porteurs d'une mutation germinale dans les gènes BRCA1/2. Il est indiqué en monothérapie chez les patients qui ont déjà reçu un traitement par une anthracycline et/ou un taxane, en (néo)adjuvant ou pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non éligibles à une hormonothérapie [124].

### 8.2.3 Veliparib

Le veliparib a principalement été évalué en association avec des chimiothérapies à base de sel de platine. Sa faible activité en termes de « piègeage » de PARP1 permet, en effet, son développement en association aux chimiothérapies.

On rapporte plusieurs essais de phase 1 évaluant la dose maximale tolérée et la potentielle efficacité du veliparib sur les tumeurs solides, seul [133] ou en association avec d'autres traitements systémiques.

En 2017, Han et al. [134] rapportaient les résultats de l'essai BROCADE, essai de phase II randomisé évaluant l'association du veliparib avec le carboplatine et le paclitaxel dans le

traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif chez des patients porteurs d'une mutation germinale des gènes BRCA1 ou BRCA2. Des augmentations numériques mais non statistiquement significatives de la survie sans progression et de la survie globale ont été observées chez des patientes atteintes d'un cancer du sein récurrent / métastatique à mutation BRCA1 / 2 recevant du véliparib intermittent avec carboplatine / paclitaxel par rapport au placebo plus carboplatine / paclitaxel.

Un troisième bras étudiait l'association du veliparib avec le temozolomide, agent alkylant ayant démontré une efficacité synergique potentielle en association aux inhibiteurs de PARP. Dans chacun des bras, le veliparib était administré à faible dose et de façon intermittente, concomitamment à l'administration de la chimiothérapie par carboplatine ou par temozolomide. On n'observait pas de différence significative de la survie moyenne sans progression à l'adjonction de veliparib au carboplatine/paclitaxel. En revanche, on constatait une augmentation significative du taux de réponse objective dans ce bras (ORR 77,8 % vs 61,3 %  $p = 0,027$ ). Le taux de réponse objective de 61,3 % dans le bras carboplatine et paclitaxel confirmait les données antérieures sur l'efficacité des sels de platines dans le traitement des cancers mutés BRCA1/2. Les effets indésirables principaux rapportés étaient le plus souvent de nature hématologique (neutropénie, thrombopénie). Enfin, on rapportait dans le bras veliparib plus temozolomide des résultats décevants avec un taux de réponse objective de 28,6 % [124].

En septembre 2019, Dieras et al. [135] rapportent les résultats de l'essai BROCADE 3, essai de phase III randomisé (2:1) en double aveugle, évaluant le veliparib versus placebo en association avec le carboplatine (toutes les 3 semaines) et le paclitaxel (hebdomadaire) dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif avec mutation germinale BRCA1/2. Le veliparib était administré per os à faible dose (120 mg deux fois par jour) de j-2 à j5, le carboplatine à j1 toutes les trois semaines et le paclitaxel de manière hebdomadaire. En cas d'arrêt de la chimiothérapie, le veliparib était poursuivi en monothérapie de maintenance à pleine dose (300–400 mg2/jour). Un « cross-over » était prévu en cas de progression vers du veliparib en monothérapie chez les patientes recevant le placebo. On observait une augmentation de la médiane de survie sans progression avec

l'adjonction de veliparib 19,3 mois vs 13,5 mois (HR 0,70 [IC 95 % 0,54–0,90]) après relecture centralisée en aveugle. De façon intéressante, les courbes ne semblaient se séparer qu'après environ 12 mois de traitement, coïncidant avec la phase de maintenance, suggérant l'absence de bénéfice à la combinaison concomitante. Lors des analyses intermédiaires, on ne constatait pas de différence significative au niveau de la survie globale. Le profil d'effets indésirables n'était pas aggravé de façon majeure par l'ajout de veliparib.

#### **8.2.4 Rucaparib**

Le rucaparib a été évalué en monothérapie par Drew et al. dans un essai de phase II incluant 78 patients atteints d'un cancer du sein ou des ovaires à un stade avancé et porteurs d'une mutation germinale BRCA1/2. Cet essai comportait deux cohortes, une cohorte de traitement oral et une cohorte de traitement intraveineux. Dans chaque cohorte, la première phase de l'étude consistait en une augmentation croissante des doses de rucaparib. On n'observait aucune réponse objective chez les patients atteints de cancer du sein, que ce soit dans la cohorte orale ou IV. En revanche, 44 % des patients dans la cohorte IV et 20 % dans la cohorte orale avaient une stabilisation de la maladie pendant une période de 12 semaines. Le rucaparib était globalement bien toléré.

Le rucaparib est bien toléré et entraîne des niveaux élevés d'inhibition de PARP dans les tissus de substitution, même aux doses les plus faibles. Le rucaparib est actif dans le cancer de l'ovaire à mutant gBRCA de la lignée germinale et cette activité est en corrélation avec l'intervalle sans platine. Les principaux enseignements tirés de cette étude sont que le dosage continu du rucaparib est nécessaire pour une réponse optimale, la dose de phase 2 recommandée (RP2D) pour la planification orale continue n'a pas été établie et nécessite une exploration plus approfondie et, troisièmement, l'utilisation d'un biomarqueur pour évaluer dose-réponse à ses limites [136].

#### **8.2.5 Niraparib**

Sandhu et al. (Une dose de phase 2 recommandée de 300 mg / jour de niraparib est bien tolérée. Le niraparib doit être évalué de manière plus approfondie dans les cancers héréditaires et sporadiques présentant des défauts de réparation de l'ADN de recombinaison homologue et pour cibler la transcription médiée par PARP dans le cancer. rapportent un essai de phase I portant sur des patients atteints de tumeurs solides avancées sporadiques ou avec mutation BRCA1/2. La dose maximale tolérée était de 300 mg de niraparib per os par jour. Soixante patients ont été inclus dans la phase 1 d'escalade de dose dont 12 patients avec un cancer du sein métastatique. Parmi ces patients, quatre étaient porteurs d'une mutation germinale de BRCA1/2 et 2/4 avaient une réponse partielle au traitement. La toxicité a été principalement hématologique avec peu d'effets indésirables de haut grade [137].

Un essai randomisé de phase III (l'essai BRAVO) est actuellement en cours, comparant le niraparib à la dose de 300 mg par jour à une chimiothérapie aux choix chez les patients ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif porteur d'une mutation germinale BRCA1/2.

### **8.2.6 La place des inhibiteurs de PARP dans la stratégie thérapeutique systémique.**

Les inhibiteurs de PARP, olaparib et talazoparib, sont enregistrés dans le traitement des cancers du sein métastatiques ou localement avancés, HER2-négatifs chez des patientes porteuses de mutations germinales *BRCA1/2*. Les patientes doivent avoir reçu un traitement préalable par anthracyclines et taxanes, en situation adjuvante, néoadjuvante, ou métastatique, ou être considérées comme non-candidates à ces deux classes thérapeutiques majeures dans le cancer du sein. Les inhibiteurs de PARP sont utilisables dès la première ligne de traitement cytotoxique, mais dans les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux, une hormonothérapie préalable doit avoir été administrée ou les patientes ne doivent pas y être candidates.

Plusieurs questions stratégiques peuvent être cependant discutées :

- Dans les tumeurs triple négative avec mutation germinale *BRCA1/2* et expression de PD-L1, quelle stratégie privilégier entre association taxanes-atezolizumab et inhibiteurs de PARP ? Le bénéfice en survie globale suggéré dans l'étude IMpassion 130 en faveur de l'association chimio-immunothérapie, et qui ne semble pas être impacté par le statut mutationnel *BRCA*, plaide plutôt pour cette option initiale ;

- Chez les patientes RH+ déjà exposées à une hormonothérapie mais qui ne l'auraient pas reçue en combinaison avec les inhibiteurs de CDK4/6, les inhibiteurs de PARP doivent-ils être privilégiés par rapport à une association hormonothérapie + inhibiteurs du cycle cellulaire ? Compte tenu de l'augmentation de la survie globale associée à cette dernière combinaison, celle-ci est probablement l'option la plus raisonnable, en l'absence de crise viscérale, les inhibiteurs de PARP intervenant lorsque l'hormonothérapie n'est plus à l'ordre du jour ;

- Il n'y a pas de comparaison directe entre inhibiteurs de PARP et chimiothérapie à base de sels de platine, dont l'efficacité en cas de mutation germinale *BRCA1/2* est également documentée en situation métastatique [138]. Les bénéfices documentés dans les études OlympiAD et EMBRACA en termes de survie sans progression et en termes de qualité de vie en faveur des inhibiteurs de PARP ne s'appliquent donc qu'aux chimiothérapies examinées dans ces essais (capecitabine, eribuline, gemcitabine, vinorelbine). Cependant, les effets secondaires associés aux sels de platine sont connus et sont considérés comme cliniquement significatifs ;

- L'utilisation des inhibiteurs de PARP en maintenance après une chimiothérapie cytotoxique initiale (avec ou sans platine) n'a pas été clairement évaluée pour olaparib et talazoparib, même si les patients en maladie stable après chimiothérapie pouvaient être inclus dans EMBRACA. Cependant, cette stratégie était clairement prévue dans l'essai BROCADE-3, et pourrait avoir joué un rôle prépondérant dans le bénéfice en survie sans progression observé dans cet essai. En cas de maladie stable ou en réponse après chimiothérapie, et de décision de suspension de la chimiothérapie, le relais par un inhibiteur de PARP paraît raisonnable [124].

## 8.3 Cancer du sein localisé

### 8.3.1 Essai ISPY 2

I-SPY 2 est un des premiers essais à évaluer les inhibiteurs de PARP en traitement néoadjuvant pour le cancer du sein localisé. C'est un essai clinique randomisé adaptatif de phase II utilisant des biomarqueurs (statut hormonal, expression d'HER2, signature génomique comprenant 70 gènes) classant les tumeurs en huit sous types et permettant l'orientation vers un protocole innovant de traitement adapté. L'essai incluait des patientes avec un cancer du sein de stade II ou III n'ayant jamais reçu de traitement cytotoxique pour leur cancer du sein. Les investigateurs ont rapporté les résultats de la combinaison veliparib-carboplatine évalué chez des patientes HER2-négatif. Au total, 72 patientes ont été randomisées pour recevoir du veliparib-carboplatine en plus de la chimiothérapie néoadjuvante standard (paclitaxel hebdomadaire suivi de doxorubicine plus cyclophosphamide), et 44 ont reçu le traitement standard. Parmi les patientes traitées par inhibiteur de PARP, 17 % d'entre elles étaient porteuses d'une mutation germinale *BRCA1/2*. L'ajout de l'association veliparib-carboplatine au schéma de chimiothérapie néoadjuvante standard chez les patientes avec un cancer du sein triple négatif permettait un doublement du taux de réponse complète (51 % ([IC 95 %, 36 à 66 %] vs 26 % [IC95 %, 9 à 43 %]). En revanche, cet essai ne permettait pas de distinguer les contributions respectives du veliparib et du carboplatine [[124](#)].

### 8.3.2 Essai BrighTNess

L'essai *BrighTNess*, essai de phase III randomisé en double aveugle, a été développé afin d'établir si les résultats de l'essai I-SPY 2 pouvaient être confirmés et le cas échéant de déterminer la part de contribution du veliparib dans l'augmentation du taux de réponse complète. L'essai incluait des femmes présentant un cancer du sein triple négatif de stade II ou III avec ou sans mutation germinale *BRCA1/2*. Ces patientes étaient randomisées pour recevoir l'un des trois schémas thérapeutiques suivant : soit paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>,

hebdomadaire pour un total de 12 doses) plus carboplatine (AUC 6 toutes les trois semaines pour un total de quatre cycles) et veliparib (50 mg per os deux fois par jour), soit paclitaxel plus carboplatine et placebo du veliparib, soit paclitaxel plus placebo du carboplatine et placebo du veliparib. Toutes les patientes recevaient après la séquence à base de paclitaxel hebdomadaire, une chimiothérapie par doxorubicine-cyclophosphamide toutes les deux ou trois semaines. Ce sont 634 patientes qui ont été randomisées dans l'un des trois bras de l'étude, parmi elles 15 % étaient porteuses d'une mutation germinale de BRCA1/2. Au total, le taux de réponse complète histologique était significativement augmenté dans le bras carboplatine-veliparib-paclitaxel par rapport au bras paclitaxel seul (53 % vs 31 %,  $p < 0,0001$ ). En revanche, l'ajout de veliparib à l'association carboplatine-paclitaxel n'augmentait pas la proportion de patients atteignant une réponse tumorale complète. Cet essai corrobore les résultats retrouvés précédemment sur le bénéfice de l'ajout du carboplatine en néoadjuvant dans les cancers du sein triple négatif. Cependant, la présence d'une mutation germinale de BRCA1/2 ne semblait pas être associée à un plus grand bénéfice à l'utilisation du platine et/ou du veliparib [124].

### 8.3.3 Étude GeparOLA

Cette étude évalue l'olaparib en néoadjuvant chez des patients présentant un cancer du sein non métastatique HER2-négatif, T2-T4 ou T1c avec atteinte ganglionnaire, ou statut triple négatif, ou Ki67 > 20 %, et avec soit une mutation (germinale ou tumorale) BRCA1/2, soit un score de recombinaison homologue déficiente élevé étaient éligibles. Ils étaient randomisés entre une chimiothérapie associant paclitaxel hebdomadaire 80 mg/m<sup>2</sup> et olaparib 100 mg deux fois par jour ou une association hebdomadaire de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> et carboplatine AUC 2, pendant 12 semaines, toutes les patientes recevant au décours une chimiothérapie par EC. Au total, 107 patientes ont été randomisées, incluant 72 % de cancers triples négatifs et 60 % de patientes avec mutation BRCA1/2. Les taux de réponse complète histologique étaient de 55 % avec olaparib et 48 % avec le carboplatine ; l'étude n'a pas permis d'exclure un taux de réponse complète histologique ≤ 55 % dans le bras olaparib, ce qui était le critère de jugement principal, mais les résultats semblaient plus

favorables dans le sous-groupe âgé de moins de 40 ans ou avec récepteurs hormonaux positifs [124].

### **8.3.4 Talazoparib en néoadjuvant**

Litton *et al.* (Le talazoparib oral en monothérapie néoadjuvant une fois par jour pendant 6 mois sans chimiothérapie a produit un taux de RCB-0 résiduel important de la charge cancéreuse avec une toxicité gérable. La réponse pathologique substantielle au talazoparib en monothérapie soutient l'essai néoadjuvant plus vaste et en cours ) [139] ont rapporté les résultats d'une étude pilote évaluant le talazoparib en monothérapie néoadjuvante dans le traitement du cancer du sein localisé (stade I à III) HER2-négatif avec mutation germinale *BRCA1/2*. Les 20 patientes (dont 15 avec un profil triple négatif) ont été incluses pour recevoir du talazoparib à la dose d'un milligramme par jour pendant six mois. L'objectif principal était le taux de réponse complète histologique à six mois, évalué sur la pièce chirurgicale. Au total, 19 patientes ont réalisé les six mois de traitement, dix d'entre elles, soit 53 % (IC 95 % 32–73 %), ont obtenu une réponse tumorale complète. La toxicité principale était hématologique : anémie de grade I à III conduisant à une nécessité de réduction de dose chez neuf patientes et à des transfusions érythrocytaires chez huit patientes. L'effet indésirable non hématologique le plus rapporté était les nausées, et l'ensemble de ces toxicités était facilement pris en charge par des soins de supports appropriés. Malgré son faible effectif, cet essai est le premier à démontré l'efficacité d'une thérapie ciblée en situation néoadjuvante chez les patientes porteuses de mutation *BRCA* sans ajout de chimiothérapie [124].

### **8.3.5 Essai OlympiA**

OlympiA est un essai de phase III randomisé en double aveugle contre placebo évaluant l'olaparib en monothérapie adjuvante dans le cancer du sein localisé, HER2-négatif avec mutation germinale *BRCA1/2*. Les patients inclus devaient avoir terminé le traitement local et la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante. Étaient éligibles les patientes présentant un cancer du sein triple négatif ( $\geq$  pT2 ou  $\geq$  pN1 pour les patientes opérées d'emblée ou une maladie résiduelle pour celles recevant une chimiothérapie néoadjuvante) ou les cancers exprimant les récepteurs hormonaux et ne surexprimant pas HER2 ( $\geq$  pN2 pour les patientes traitées par chimiothérapie adjuvante ou maladie résiduelle à haut risque après chimiothérapie néoadjuvante, telle que définie par le score CSP + EG score [*clinical stage and post-treatment pathologic stage incorporating estrogen receptor status and tumor grade*]). Ils étaient randomisés avec un ratio 1:1 pour recevoir de l'olaparib à 300 mg deux fois par jour ou un placebo pour une durée de 12 mois. L'objectif principal est la survie sans maladie invasive. L'essai est actuellement clos et les résultats sont en attente [140].

### **8.3.6 Rucaparib en post-néoadjuvant**

Le groupe *Hoosier Oncology BRE09-146* rapporte un essai de phase II randomisé évaluant le rucaparib en association avec le cisplatine en thérapie adjuvante dans le cancer du sein triple négatif ou muté *BRCA1/2* avec maladie résiduelle après schéma néoadjuvant (anthracyclines et/ou taxanes). Les patients étaient randomisés pour recevoir du cisplatine seul ou en association avec le rucaparib. L'objectif principal était la survie sans maladie à deux ans. Au total, 128 patientes ont été randomisées, 22 % d'entre elles étaient porteuses d'une mutation germinale *BRCA1/2*. Le profil de toxicité était similaire dans les deux bras. L'adjonction de rucaparib n'a pas montré d'amélioration significative dans la survie sans maladie à deux ans, et ce, quel que soit le statut mutationnel *BRCA1/2* [124].

### **8.3.7 Combinaisons potentielles en cours d'évaluation**

De nombreuses chimiothérapies ont pour mécanisme d'action de provoquer des lésions au niveau de l'ADN des cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de PARP altèrent les mécanismes

de réparation de l'ADN et pourraient donc être utilisés comme chimiosensibilisateurs. C'est une des hypothèses examinées par les essais cités précédemment tels que *BrighTNess* ou BROCADE [134] qui associent le veliparib à l'association carboplatine paclitaxel, ou GeparOLA, qui combinait olaparib et paclitaxel. Dans ce type de combinaisons, les populations traitées ne sont pas forcément porteuses de mutation *BRCA1/2* ou même d'anomalie de recombinaison homologue. Cependant, malgré des résultats prometteurs obtenus à l'échelle préclinique, l'association concomitante d'un inhibiteur de PARP et d'un cytotoxique, incluant le temozolomide, les sels de platine, la gemcitabine, ou les inhibiteurs de topo-isomérases, s'est révélée délicate à conduire sur le plan des toxicités, avec notamment une toxicité hématologique accrue, conduisant à des posologies réduites d'inhibiteurs de PARP ou de chimiothérapie ou des schémas d'administration intermittents. Du point de vue de l'efficacité, le bénéfice de ces combinaisons reste également encore à établir dans des populations avec mutations *BRCA1/2* ou HRD comme chez les patientes ne présentant pas de telles anomalies [124].

#### 8.3.7.1 Les inhibiteurs du checkpoint immunologique

Les cancers du sein associés à une mutation *BRCA1/2* présentent un phénotype tumoral particulier, et des altérations moléculaires spécifiques, pouvant inclure une charge mutationnelle élevée. Des études précliniques démontrent aussi une augmentation de l'expression des molécules du *checkpoint* immunologique et un infiltrat immunitaire lymphocytaire T important, notamment dans les tumeurs triple négatives [141]. De plus, il a été démontré que l'olaparib stimule l'expression de PD-L1 dans les cellules cancéreuses mutées *BRCA1/2* inhibant ainsi la cytotoxicité des lymphocytes T. Considérant ces données, des essais cliniques sont en cours afin d'évaluer l'association inhibiteur de PARP et inhibiteur du *checkpoint* immunologique.

MEDIOLA est un essai de phase II évaluant la combinaison de l'olaparib associé au durvalumab (anticorps monoclonal anti PD-L1) dans le cancer du sein métastatique, HER2-négatif avec mutation germinale de *BRCA1/2*. Les patients recevaient de l'olaparib en

monothérapie à la dose de 300 mg, deux fois par jour pendant quatre semaines, puis associé à du durvalumab 1500 mg en intraveineux pour des cycles de quatre semaines, avec évaluation de la maladie toutes les huit semaines. Domchek *et al.* ont publié les résultats concernant les 25 premiers patients qui montrent un taux de contrôle de la maladie à 24 semaines de près de 50 % sans différence, selon le statut hormonal ou mutationnel, et sans majoration des toxicités lors de la bithérapie. L'association olaparib et durvalumab a été bien tolérée, sans chevauchement apparent de toxicités. L'efficacité de l'association à un moment précoce a atteint le taux de contrôle de la maladie cible dans le cancer du sein métastatique MBC gBRCAm HER2-négatif, et justifie une enquête plus approfondie. [142]

De manière similaire, TOPACIO est un essai de phase I/II évaluant la combinaison du niraparib avec le pembrolizumab (anticorps monoclonal anti PD-1), notamment dans les cancers du sein métastatiques triple négatifs et dans les cancers de l'ovaire. Un total de 55 femmes a été inclus dans la cohorte cancer du sein pour recevoir du niraparib à la dose recommandée lors de la phase I, c'est-à-dire 200 mg par jour, associé au pembrolizumab (200 mg IV à j1/21). Sur les 47 patientes évaluables, 21 % présentaient une réponse objective avec cinq patientes en réponse complète et cinq en réponse partielle. Sur les 15 patientes porteuses de mutations *BRCA1/2* germinale ou tumorale, 32 % ont présenté une réponse objective [124].

#### 8.3.7.2 Autres combinaisons innovantes

De récentes études précliniques s'intéressent aux thérapies ciblées visant les voies de signalisations impliquées dans l'oncogenèse (VEGF, IGF, PI3K, EGFR) comme adjuvant des inhibiteurs de PARP. Par exemple, la voie de signalisation PI3K/mTOR est essentielle, notamment dans la détection des cassures doubles brins de l'ADN, et serait impliquée dans l'expression de *BRCA1* et *BRCA2*. Ainsi, l'inhibition de PI3K pourrait potentiellement affaiblir le mécanisme de recombinaison homologue, aboutissant à un phénotype tumoral « BRCAness », quel que soit le statut mutationnel *BRCA1/2*, et donc potentialiser l'effet des

inhibiteurs de PARP. Par conséquent, des essais cliniques de phase précoce, évaluant l'association des inhibiteurs PI3K ou mTOR avec les inhibiteurs de PARP, ont été mis en place. Par ailleurs, plusieurs essais évaluant des traitements, ciblant les molécules impliquées dans la régulation du cycle cellulaire ou la réparation de l'ADN, en association avec les inhibiteurs de PARP, sont actuellement en cours. Parmi eux, un essai de phase II olaparib et inhibiteur d'ATR, un essai de phase IB olaparib et inhibiteur de WEE1 et un essai de phase II randomisant l'olaparib en monothérapie versus olaparib et inhibiteur de WEE1 ou d'ATR dans les cancers du sein triple négatifs [124].

#### 8.4 Stratégies de dépistage génétique théranostique

Les progrès majeurs récemment observés dans la prise en charge des cancers du sein à un stade avancé, rendent nécessaires l'organisation de nouveaux parcours de soins reliant étroitement l'oncologie médicale et l'oncogénétique. En effet, les inhibiteurs de PARP ont prouvé leur efficacité dans les cancers du sein métastatiques HER2-négatif avec mutations germinales *BRCA1/2*, et l'AMM a été obtenue pour l'olaparib et le talazoparib dans cette situation. De nouveaux circuits théranostiques ont donc été établis par un groupe d'experts afin de permettre la prise en charge précoce de ces patientes et de garantir une information sur l'impact personnel et familial d'une éventuelle prédisposition héréditaire.

Lors de la première autorisation des inhibiteurs de PARP dans le traitement du cancer de l'ovaire, un seul parcours existait pour les patientes en vue d'un dépistage génétique. La prescription initiale de recherche de mutation *BRCA1/2* était toujours effectuée au niveau constitutionnel et lors d'une consultation d'oncogénétique. Des filières rapides à visée théranostique ont ensuite été mises en place pour orienter la prescription d'olaparib dans les cancers ovariens, la recherche constitutionnelle pouvant être élargie à l'analyse génétique de la tumeur si nécessaire. Avec l'arrivée des inhibiteurs de PARP dans le traitement du cancer du sein métastatique, et donc d'un volume conséquent de nouveaux patients, on observe

aujourd'hui un changement de paradigme : l'oncologue devient le premier prescripteur de l'examen des gènes *BRCA1/2* au niveau tumoral.

L'INCa a publié, le 4 novembre 2019, ses nouvelles recommandations pour le « parcours en génétique oncologique des personnes malades éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP » qui concernent les patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif. Le circuit est orienté selon l'existence ou non de critères pouvant faire évoquer une prédisposition génétique (cancer du sein avant 35 ans, cancer du sein triple négatif avant 50 ans, critères familiaux) :

- S'il n'y a pas de critères de prédisposition, l'équipe clinique oncologique prescrit l'examen des gènes *BRCA1/2* sur la tumeur. Si cet examen retrouve une mutation tumorale, une consultation d'oncogénétique doit s'organiser alors en urgence pour rechercher au niveau constitutionnel la présence de la mutation *BRCA1/2* (examen ciblé) qui autorisera la prescription d'inhibiteur de PARP et la mise en place de mesures de suivi adaptées pour la patiente et ses apparentés. Le délai recommandé de ce parcours est de neuf semaines et peut être réduit à quatre semaines lorsque l'indication est urgente ;

- S'il y a des critères de prédisposition, l'équipe clinique oncologique prescrit l'examen des gènes *BRCA1/2* sur la tumeur et parallèlement adresse le patient en consultation d'oncogénétique. L'oncogénéticien proposera soit uniquement l'analyse constitutionnelle ciblée de la mutation *BRCA1* ou *BRCA2*, qui a été préalablement identifiée au niveau tumoral, soit une analyse constitutionnelle plus globale de l'ensemble du panel de gènes HBOC (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer*) si nécessaire.

La mise en place de ces nouveaux circuits de prescription nécessite donc la collaboration étroite entre les équipes d'oncologie médicale et d'oncogénétique pour permettre le dépistage rapide des patients pouvant bénéficier de ces nouveaux traitements [124].

## 8.5 Résistance au PARP i

Les inversions BRCA sont les seuls mécanismes confirmés de **résistance** identifiée dans les échantillons cliniques. Leur prévalence exacte sera de mieux défini avec l'acquisition de plus de données cliniques auprès de patients progressant sous des médicaments à base de platine ou PARPi.

Il est intéressant de noter que, bien que cela n'ait pas atteint de signification, les inversions dans BRCA2 semblaient être de plus fréquente que dans BRCA1.

De plus, d'autres mécanismes de résistance peuvent opérer plus fréquemment dans BRCA1 tumeurs mutantes, comme le suggèrent les études précliniques identifiant une plus grande variété de résistances mécanismes dans ce fond génétique.

Comme il y a des efforts précliniques en cours pour générer des inhibiteurs de POLQ, ce sera intéressant de tester si le blocage de la réparation NHEJ et / ou MMEJ dans les fonds mutants BRCA a le potentiel d'empêcher l'accumulation de mutations de réversion, et donc l'apparition de résistance aux traitements médicamenteux [143].

### 8.5.1 Revues de la littérature

Jae Jin Kim et al. démontrent que le PCAF et l'acétylation des histones sont des régulateurs critiques de la stabilité de la fourche et des réponses PARPi dans les cellules déficientes en BRCA, ce qui fournit des informations clés sur le ciblage des tumeurs déficientes en BRCA et l'identification des modulateurs épigénétiques des réponses chimiothérapeutiques [144].

L.Tobalina et al. décrivent 269 cas de mutations de réversion chez 86 patients de cette cohorte (26,0%). Des analyses détaillées des événements de réversion mettent en évidence que la plupart des séquences d'acides aminés codées par l'exon 11 dans BRCA1 et BRCA2 sont inutiles pour générer une résistance au platine ou PARPi, alors que d'autres régions sont plus réfractaires à des pertes d'acides aminés importantes.

Ils soulignent également le rôle clé des voies mutagènes de réparation de l'ADN de jonction terminale dans la génération de réversions, en particulier dans celles affectant BRCA2, comme indiqué par l'accumulation significative de microhomologies de séquence d'ADN

entourant les délétions conduisant à des événements de réversion. Leurs analyses suggèrent que l'inhibition pharmacologique des voies de réparation des extrémités de l'ADN pourrait améliorer la durabilité des traitements médicamenteux en empêchant l'acquisition de mutations de réversion dans les gènes *BRCA*. Ils mettent également en évidence de nouvelles opportunités thérapeutiques potentielles lorsque les réversions entraînent l'expression de versions hypomorphes des protéines *BRCA*, en particulier avec des agents ciblant la réponse au stress de réplication de l'ADN [143].

### **8.5.2 Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP**

Plusieurs mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP ont été décrits dans différents modèles précliniques et peuvent être classés en plusieurs catégories.

Une grande partie de ces mécanismes aboutit à la restauration du fonctionnement de la recombinaison homologue. Ainsi, l'acquisition de mutations secondaires des gènes *BRCA1/2* (mutations ponctuelles ou délétion intragénique) [145] permet la restauration du cadre de lecture et donc la production d'une protéine fonctionnelle. Ces mutations secondaires ont été associées à une récupération de l'activité de recombinaison homologue *in vitro* et ont aussi été retrouvées dans du matériel tumoral issu de cancers du sein et de l'ovaire devenus résistants à l'olaparib. L'expression d'allèles fonctionnels hypomorphes de *BRCA1* ou la déméthylation de son promoteur sont deux autres mécanismes associés à la résistance acquise. Enfin, certains modèles précliniques retrouvent l'existence de mécanismes restaurant la recombinaison homologue, indépendant des gènes *BRCA* (perte de protéine 53BP1, REV7...).

Il a été montré que la perte de 53BP1 provoque une résistance à l'inhibition de PARP dans les tumeurs mammaires de souris déficientes en *BRCA1* [146].

De récentes études suggèrent que les cellules tumorales résistantes aux inhibiteurs de PARP auraient un taux d'expression plus élevé de la polymérase POLQ.

En effet, le mécanisme alternatif de réparation des lésions double brins de l'ADN impliquant la protéine PARP1 requiert aussi l'action de la polymérase POLQ. PARP1 serait, d'ailleurs, responsable du recrutement de POLQ.

Un mécanisme alternatif de résistance est la protection de la fourche de réplication associée au ralentissement du cycle cellulaire, dû à la perte de protéines régulant la stabilité de la fourche de réplication (MLL3/4, CDH4, PARP1). Enfin, des mutations dans le domaine de liaison de l'ADN de PARP1, tout comme l'expression de pompes à efflux telles que la P-glycoprotéine, capable de réduire la concentration intracellulaire en drogue, représentent également des pistes possibles pour expliquer la résistance aux inhibiteurs de PARP.

Il est important de noter que ces mécanismes décrits concernent presque uniquement la résistance secondaire aux inhibiteurs de PARP, mais on sait peu de choses sur les mécanismes de résistance primaire qui ont pourtant un impact clinique majeur.

Enfin, outre les mécanismes propres de résistance aux inhibiteurs de PARP, on sait que la sensibilité à ces traitements varie selon les patients porteurs de mutation *BRCA*. Ainsi, le développement de biomarqueurs, associés à un manque de sensibilité aux inhibiteurs de PARP, aurait tout son intérêt afin de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier de ces traitements [124].

Au cours des 20 dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans notre compréhension des fonctions biologiques des gènes de susceptibilité au cancer *BRCA1* et *BRCA2*. Cela a conduit au développement de nouvelles approches thérapeutiques qui ciblent les tumeurs présentant des mutations de perte de fonction dans *BRCA1* ou *BRCA2*. Les tumeurs qui partagent les caractéristiques moléculaires des tumeurs mutantes *BRCA* - c'est-à-dire celles qui ont une "BRCAness" - peuvent également répondre à des approches thérapeutiques similaires. Plusieurs changements de paradigme nécessitent une réévaluation du concept de BRCAness, comment cette propriété est testée et sa pertinence pour notre compréhension de la biologie des tumeurs et le traitement du cancer [147].

La détection des foyers RAD51 dans les tumeurs gBRCA est en corrélation avec la résistance PARPi quel que soit le mécanisme sous-jacent rétablissant la fonction de réparation par recombinaison homologue. Il s'agit d'un biomarqueur prometteur à utiliser en clinique pour mieux sélectionner les patients pour le traitement PARPi [148].

## **IX. Contraception et infertilité chez les femmes indemnes de Cancer**

### **9.1 Contraception**

L'utilisation d'une contraception, œstroprogestative ou progestative, quelle que soit sa voie d'administration, peut être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein. Les règles de prescription de la contraception sont les mêmes que pour les femmes de la population générale [16].

Il a été démontré qu'une contraception par œstroprogestatifs en induisant une anovulation protectrice, diminue le risque de cancer ovarien dans la population générale. Narod a analysé la prise d'œstroprogestatifs chez 207 femmes qui présentaient un cancer de l'ovaire et une mutation BRCA, comparée à celle d'un groupe-contrôle composé des sœurs de ces femmes, considérées à haut risque familial, porteuses ou non de la mutation. Les résultats sont en faveur d'une réduction de risque de cancer ovarien liée à la prise des contraceptifs oraux [9].

Modan [149], dans une étude de cas de cancer ovarien (240 cancers de l'ovaire chez des patientes porteuses d'une mutation BRCA et 592 femmes victimes de cancer ovarien non porteuses de la mutation) comparés à des contrôles sains a constaté que l'effet protecteur des grossesses sur le risque de cancer ovarien existait chez les femmes porteuses de la mutation, tandis que la protection conférée par les œstroprogestatifs notée chez les patientes indemnes de mutation (risque relatif = 0,53 avec IC 95 % = 0,34–0,84) n'était plus observée chez les femmes porteuses de la mutation (risque relatif = 1,07 avec un IC 95 % = 0,63–1,83).

À côté de cet effet discuté sur l'ovaire, les œstroprogestatifs posent le problème de la majoration du risque mammaire. Dans un travail portant sur 50 patientes de moins de 40 ans ayant une mutation BRCA 1, comparées à des témoins appariées avec cancer du sein sans mutation, Ursin [150] a retrouvé une augmentation du risque de cancer du sein maximum chez les utilisatrices prolongées (plus de 49 mois) et précoces avant la première grossesse à terme avec un risque relatif = 7,8 pour un IC 95 % = 1,1–55,0). Plus récemment, Grabbrick [151], chez 394 femmes ayant un antécédent familial du premier degré de cancer du sein, a

noté un accroissement du risque de cancer mammaire chez les utilisatrices d'œstroprogestatifs avec un effet-dose (risque relatif = 3,3 IC 95 % = 1,6–6,7).

Les œstroprogestatifs ont un potentiel effet protecteur ovarien contrarié par leurs conséquences mammaires : de nouvelles études plus étoffées portant sur des contraceptifs plus faiblement dosés mériteraient d'être conduites. En leur absence, si les pilules minidosées ne sauraient être contre-indiquées chez les patientes porteuses de la mutation et indemnes de cancer du sein, l'information des patientes est indispensable [9].

## 9.2 Infertilité chez les femmes indemnes de cancer

Les règles de prise en charge de l'infertilité sont les mêmes que pour les femmes de la population générale [16]. Les gènes BRCA jouent un rôle essentiel dans la réparation des cassures d'ADN double brin, il sera plausible que la mutation de la lignée germinale des gènes BRCA peut conduire à une apoptose ovocytaire accélérée ainsi que leur épuisement. Les femmes présentant une mutation homozygote des gènes BRCA pourrait entraîner une dysgénésie ovarienne, une absence de développement pubertaire spontanée et une insuffisance ovarienne primitive à un âge précoce [152, 153]. De plus, un nombre croissant d'études ont montré que les mutations des gènes BRCA pourrait entraîner une diminution de la reproduction potentiel, y compris une réserve ovarienne réduite, réponse ovarienne réduite, et ménopause naturelle avancée [154]. Cependant, les résultats de ces études étaient controversés et aucune conclusion définitive n'avait été tirée actuellement.

Par ailleurs, aucune preuve convaincante ne suggère que le taux de nulliparité, taux sériques d'hormones antimüllériennes, numération des follicules antraux et la réponse ovarienne sont affectées chez les porteurs de mutations des gènes BRCA.

La mutation des gènes BRCA peut entraîner une diminution du potentiel reproducteur chez les femmes plus âgées.

La diminution du potentiel de reproduction peut être causée par une réparation de l'ADN inefficace et l'accumulation accrue de cassures d'ADN dans les cellules ovariennes, y compris les ovocytes et les cellules de la granulosa des follicules pré-antraux.

Plusieurs étapes sont impliquées dans le processus de reproduction des femelles, y compris le développement des ovocytes, peut être affectée par des défauts mitotiques (c.-à-d., recombinaison, réparation de l'ADN formation de fuseaux) et division cellulaire méiotique (c'est-à-dire échange de brins d'ADN). En effet, BRCA1 est fortement exprimé dans les cellules germinales humaines et dans les embryons préimplantatoires [155].

La plupart des patients présentant un dysfonctionnement BRCA sévère ne sont pas étudiés car ils ont développé un cancer du sein / ovarien précoce et une réduction du risque de salpingo-ovariectomie.

La densité folliculaire primordiale peut mieux refléter la réserve ovarienne que la numération folliculaire antrale et taux sérique d'AMH [45].

Il semble que la réduction de la réserve ovarienne chez les porteurs de mutations des gènes BRCA se manifeste dans les niveaux folliculaires primordiaux mais pas dans les niveaux folliculaires antraux. Aux vues de ces données, il est possible que la réduction du potentiel reproducteur chez les porteurs de mutation des gènes BRCA se manifestent à un âge plus avancé, avant les taux sériques d'AMH, le nombre de follicules antraux et la réponse ovarienne sont pas significativement réduit par rapport aux témoins de la même tranche d'âge.

Les porteurs de Mutation des gènes BRCA ont tendance à avoir une densité de follicules primordiaux plus faible et une âge précoce à la ménopause naturelle [156].

### **9.3 Préservation de la fertilité avant chimiothérapie pour cancer du sein**

La greffe du cortex ovarien, après cryoconservation, n'est pas indiquée chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 en raison du principe de précaution.

Les autres techniques de préservation de la fertilité peuvent être proposées en informant des limites des connaissances scientifiques [16].

## **X. Traitement Hormonal de la Ménopause (THM)**

La salpingo-ovariectomie bilatérale réductrice de risque (SOBRR) est recommandée entre 35 et 40 ans et entre 40 et 45 ans pour les femmes porteuses de mutations BRCA1 et BRCA2, respectivement. Par conséquent, la plupart des porteurs de mutations BRCA subissent cette procédure avant une ménopause naturelle et développent un manque d'hormones anticipé.

Cette condition a un impact néfaste sur divers systèmes, affectant à la fois la qualité de vie et la longévité ; en particulier, les femmes porteuses de la mutation BRCA1, qui sont susceptibles de subir une intervention chirurgicale plus tôt que BRCA2. L'hormonothérapie substitutive (THS) est la seule stratégie efficace capable de compenser de manière significative la privation hormonale et de contrer les symptômes de la ménopause, à la fois dans la ménopause spontanée et chirurgicale. Bien que des preuves récentes suggèrent que le THS ne diminue pas l'effet protecteur de SOBRR chez les porteurs de mutations BRCA, les préoccupations concernant la sécurité de l'apport d'oestrogène et de progestérone réduisent l'utilisation dans ce contexte.

En outre, il existe des données solides démontrant que l'utilisation d'oestrogènes seuls après SOBRR n'augmente pas le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1. L'apport supplémentaire de progestérone, obligatoire pour la protection de l'endomètre pendant le THS, justifie des études complémentaires. Cependant, lorsqu'une hystérectomie est réalisée au moment de la SOBRR, l'indication de l'addition de progestérone se désintègre et par conséquent son effet potentiel sur le risque de cancer du sein. De même, chez les patientes conservant l'utérus mais subissant une mastectomie réduisant le risque, l'ajout de progestérone ne devrait plus soulever de préoccupations significatives quant au risque de cancer du sein. Par conséquent, les porteurs de mutation BRCA nécessitent des conseils attentifs sur les scénarios suivant leur SOBRR, les symptômes de la ménopause ou la peur associée à l'utilisation d'un THS [80].

### **10.1 Femmes indemnes de cancer**

La question se pose chez les patientes indemnes de cancer du sein atteignant l'âge de la ménopause et celles ovariectomisées de manière préventive. Dans la population générale, les THS semblent augmenter légèrement le risque de cancer mammaire après une utilisation prolongée, correspondant au risque annuel conféré par une ménopause retardée. Deux études concordantes ne retrouvent pas d'effet mammaire néfaste du THS chez les femmes à risque de cancer du sein du fait de leurs antécédents familiaux. Mais il est important de ne pas provoquer d'hyperœstrogénie chez celles-ci, en choisissant des posologies adaptées. Le THS de même que les contraceptifs oraux restent bien sûr actuelle [9].

### **10.2 Femmes ayant un antécédent de cancer du sein**

Le THM est contre-indiqué. Les règles de prescription du THM sont les mêmes que pour les femmes de la population générale [16].

## **XI. Cancer du sein chez l'homme**

Selon l'American Cancer Society, le cancer du sein chez l'homme est rare, avec environ 2600 nouveaux cas ont été identifiés en 2016. Le risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation du gène BRCA est beaucoup plus élevé que pour la population générale.

À 70 ans, il y a un risque de 1,2% chez les porteurs mâles de la mutation BRCA1 et de 6,8% chez les porteurs mâles de la mutation BRCA2, contre un risque de 0,1% dans la population générale.

Des hommes atteints de cancer de sein portent jusqu'à 10% des cas de mutation BRCA1 et jusqu'à 40% de mutation BRCA2.

L'âge médian moment du diagnostic de cancer du sein masculin associé au BRCA est de 60 ans, contre 67 ans dans la population générale. Il est fortement associé à une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire.

Le risque de cancer du sein est plus élevé chez les hommes porteurs de mutation BRCA dans leurs 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> décennie de vie et diminue avec l'âge.

Les cancers du sein associés au BRCA chez les hommes sont similaires aux cancers du sein sporadiques chez les hommes. Plus de 95% de ces tumeurs malignes sont des carcinomes canaux invasifs et presque tous ont des récepteurs aux œstrogènes positifs (> 90%), des récepteurs de progestérone positif (> 75%), ou Human epidermic receptor type 2 (HER 2) négatif (> 80%).

Ces cancers sont plus fréquemment de haut grade (60% des cas) par rapport aux cancers du sein (moins de 40% des cas). L'aspect radiographique de ces lésions n'a pas encore été étudié. Cependant, dans une série de 236 cancers du sein chez l'homme, la majorité des tumeurs malignes se seraient manifestées sous forme de masse irrégulière sans calcifications.

Il est important de noter que 20% de ces cancers ont été décrits comme ayant une limite régulière. Par conséquent, toute masse solide mammaire chez un homme porteur de mutation

BRCA à caractéristiques bénignes ou pas en imagerie, doit être examinée immédiatement biopsiée.

Le NCCN recommande aux hommes qui portent une mutation BRCA de commencer les auto-examens des seins à partir de 35 ans.

Il existe peu de données appuyant la nécessité du dépistage par une mammographie chez ces hommes.

Selon les directives du National Comprehensive Cancer Network, tout homme atteint de cancer du sein devrait subir un conseil génétique [\[10\]](#).

## **XII. DPNI (Dépistage Prénatal Non Invasif)**

Elizabeth Skrovanek et al. inclus cinq articles avec une taille totale de l'échantillon des cinq études était de 1 468 femmes. Les facteurs les plus courants liés à la prise de décision en matière de procréation étaient les décisions imminentes concernant la maternité et les choix familiaux, y compris les décisions concernant les enfants biologiques, la chirurgie préventive, le diagnostic génétique préimplantatoire et le diagnostic prénatal pour prévenir la transmission ultérieure d'une mutation BRCA et la planification familiale. Ils ont conclu qu'il existe un manque de connaissances sur les processus de prise de décision en matière de reproduction des femmes qui sont positives à BRCA. Une meilleure compréhension de ce processus fournirait aux infirmières et aux autres cliniciens les connaissances nécessaires pour soutenir ces femmes dans leurs choix de vie reproductive [158].

En France, suite à la réflexion collective initiée par l'Institut national du cancer et l'Agence de biomédecine en 2008 ([www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/pegd-dpietudes.aspx](http://www.agence-biomedecine.fr/fr/experts/pegd-dpietudes.aspx)), et au renouvellement des lois de bioéthiques, l'accès au DPN (diagnostic prénatal) ou au DPI (diagnostic pré-implantatoire) pourrait théoriquement être autorisé dans le contexte des prédispositions génétiques aux cancers du sein et/ou de l'ovaire, si le CPDPN (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal) auprès de qui la demande est déposée, et donne son accord.

Une des difficultés majeures pour les cliniciens dans ces situations est l'obligation de transmettre l'incertitude de la réponse de ce CPDPN si une telle démarche est amorcée. Aucun DPI, ni DPN pour une anomalie d'un gène BRCA1 ou BRCA2 n'a cependant été réalisé à ce jour dans les centres français. Ces pratiques sont donc émergentes dans les pays industrialisés.

Un certain nombre d'enquêtes psychosociales visant à évaluer l'intérêt pour ces méthodes chez des femmes à haut risque de cancer ont été conduites au cours des dernières années dans différents pays, générant des résultats parfois contradictoires. Dans une étude anglaise auprès de femmes porteuses d'une mutation BRCA, alors que 75 % des femmes interrogées considéraient qu'il était acceptable de proposer le DPI, moins d'un tiers ayant déjà leurs

enfants l'auraient envisagé pour elles-mêmes, et une seule parmi les sept envisageant une grossesse le feraient [159]. De façon analogue, Staton et al. [160] ont trouvé que, bien que soucieuses du risque de transmission, seulement 13 % des femmes envisageraient d'y avoir recours. À l'inverse, 57 % des femmes de l'étude de Quinn et al.[161] considéraient qu'il était acceptable de proposer un accès au DPI, et 33 % y auraient recours pour elles-mêmes. Dans les commentaires libres, les attitudes étaient contrastées, allant de l'espoir de pouvoir enfin soulager la souffrance familiale à une vive indignation. Un argument récurrent était de rappeler que si le DPI avait été disponible au moment de leur naissance, ils ne seraient pas là aujourd'hui [160, 161].

Une étude multicentrique menée en France [162]auprès d'hommes et de femmes porteurs d'une mutation BRCA1/2 et n'ayant pas été touchés par la maladie montre que seule une minorité se montre donc a priori demandeuse : 16,5 % des personnes ayant vraiment un projet d'enfant seraient intéressées par un DPI ; et seulement 5,9 % des femmes trouveraient acceptable une IMG (interruption médicale de la grossesse) pour cette indication. Cependant, plus de 85 % de l'échantillon des répondants estime que l'information sur les possibilités d'aide à la procréation devrait être systématiquement donnée aux personnes en même temps que les résultats des tests.

Pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA, la question de l'accès au DPI ou au DPN se trouve au carrefour de plusieurs grandes problématiques : la question du désir d'enfant, les enjeux de filiation et de transmission mobilisés par la prédisposition génétique d'un point de vue non seulement biologique mais aussi subjectif, le rapport de la femme à la maladie cancéreuse (expérience personnelle, expérience au travers d'autres membres de la famille) la question : « La connaissance de votre statut BRCA a-telle modifié votre projet d'avoir des enfants ? », l'ensemble des femmes interrogées a répondu par la négative. Cependant, plusieurs d'entre elles témoignent de la réactivation d'un besoin de « protéger », de « rematerner » qui les a envahies à cette annonce et elles rapportent les sentiments de culpabilité et de tristesse pour leurs filles déjà nées : « À l'annonce du résultat, ma première pensée a été pour mes filles ». Dans la même logique, plusieurs d'entre elles rapportent avoir

appréhendé avoir une fille lors des grossesses qui ont suivi : « Et je me disais : Pourvu que ce soit un garçon ! ».

Dans d'autres cas, se savoir porteuse d'une mutation a pu à l'inverse soutenir le désir d'enfant, ainsi qu'en témoigne cette jeune femme qui donnera naissance à trois enfants après avoir eu connaissance de son résultat : « Avant la maladie de ma mère j'étais sûre d'avoir des enfants. Mais à sa mort. . . cette pulsion s'est complètement arrêtée, je ne pouvais plus être dans "donner la vie", c'était vraiment quelque chose d'éteint. Et puis. en 2003, cette pulsion, ce désir d'enfant est revenu en moi. Au début, j'étais très précautionneuse, et puis ça s'est installé vraiment.

Suite à la réalisation du test génétique BRCA, les femmes qui apprennent qu'elles sont porteuses d'une mutation sont confrontées à des enjeux lourds psychologiquement, relatifs, d'une part, à la gestion du risque de cancer ou de récurrence, d'autre part, à des préoccupations pour leurs enfants.

Isabelle Pellegrini et al. montrent que se savoir porteuse d'une mutation ouvre très vite sur l'inquiétude d'avoir transmis ou de transmettre cette mutation à sa descendance, qu'il s'agisse d'enfants déjà nés, ou d'enfants encore à naître. Comme décrit récemment, ces préoccupations et réflexions, qui portent sur le futur, s'enracinent dans l'histoire et les antécédents familiaux. Les antécédents familiaux étant définis par l'héritage multigénérationnel de la mutation et de la maladie : l'expérience de la maladie chez les apparentés, notamment dans sa dimension de maladie mortelle. Penser le futur implique d'identifier et se préparer aux différentes épreuves que risquent de rencontrer ses enfants : avoir une mère porteuse d'une mutation BRCA, la savoir et la voir malade, voire la perdre ; ainsi qu'être soi-même potentiellement porteur de cette mutation. C'est-à-dire que les risques ne sont pas seulement biologiques. Ce qui risque d'être transmis aux enfants représente « bien plus qu'un gène » de susceptibilité. C'est une expérience douloureuse non seulement en termes de santé (vécu de la maladie, surveillance médicale), mais plus largement d'un point de vue personnel comme accompagner un proche dans la maladie ou la mort, rencontrer des difficultés à trouver un partenaire, ou reconsidérer ses projets de

fonder une famille [163]. Les avancées technologiques que constituent le recours au DPI ou au DPN pourraient potentiellement atténuer certaines de ces souffrances.

Hormis deux femmes qui auraient préféré « ne pas naître », la majorité d'entre elles valorisaient leur vie, ainsi que celles d'autres membres de la famille porteurs de cette mutation.

Les débats relatifs à l'accès au diagnostic anténatal reposent classiquement sur une série de critères médicaux, tels que la particulière gravité, l'incurabilité et l'existence de moyens prophylactiques, ou encore la pénétrance de la mutation.

Les réflexions des femmes relatives à la transmission de la mutation et leurs attitudes vis-à-vis d'un recours au DPN ou DPI étaient fortement dépendantes de la sévérité perçue. Celle-ci variait de façon considérable parmi les femmes interrogées, et la façon de le considérer comme « gérable » était influencée par l'expérience personnelle et par l'expérience de maladie « mortelle » ou « non-mortelle » telle que vécue dans l'histoire familiale. Pour certaines, le cancer était une pathologie relativement peu sévère, pour d'autres grave au point de ne pas pouvoir envisager de transmettre le gène de susceptibilité.

Bien que transmettre la mutation à leur descendance soit une réelle préoccupation, la majorité d'entre elles considéraient qu'être porteuse d'une mutation BRCA ne pouvait justifier le recours au DPN, en raison de l'étape d'interruption de la grossesse. Deux points sont à souligner. Le premier est que cette objection n'était pas une position de principe, puisque les femmes pouvaient invoquer des pathologies plus graves de leur point de vue pour lesquelles elles auraient interrompu la grossesse. Le deuxième qu'elles étaient tolérantes vis-à-vis des femmes qui prendraient cette décision, reconnaissant qu'il s'agissait d'une décision profondément personnelle qui pouvait être influencée par l'expérience individuelle et familiale.

Même si les femmes expriment des réticences par rapport à la sélection d'embryons et invoquent le fait qu'elles-mêmes n'auraient pas vu le jour si leurs parents avaient opté pour un DPI, celui-ci apparaissait comme une option beaucoup plus acceptable que le DPN, en

tant qu'il permet de donner un coup d'arrêt à la transmission funeste, de prévenir la transmission du gène délétère aux futures générations sans l'exigence d'interrompre une vie naissante. Ces différentes attitudes nous semblent en accord avec le point de vue développé par Cameron et Williamson qui révèle que les décisions éthiques en faveur du DPI (dans le cas des maladies à expression tardive) ne se basent pas sur une position de principe ou des principes moraux ou religieux, mais sur une volonté d'éviter la transmission d'une mutation sans interrompre une vie sur la base d'une prédisposition génétique dont elles sont elles-mêmes porteuses [164].

Ces résultats, attitudes plus favorables pour le DPI que pour le DPN sont en accord avec différentes études quantitatives menées récemment dans plusieurs pays [159, 160] qui ont montré que des femmes porteuses d'une mutation BRCA sont intéressées de connaître les options existant permettant d'éviter de transmettre le risque à leurs enfants, et qui indiquent qu'elles sont majoritairement favorables à un recours au DPI [162]. Néanmoins, les attitudes varient beaucoup, et impliquent des réflexions et questionnements complexes, engageant l'histoire familiale et plus encore le vécu personnel de la maladie. L'histoire familiale Isabelle Pellegrini et al., à travers un échantillon de 20 participantes trouvent que 14 avaient eu leur mère touchée par la maladie, de façon fatale pour 13 d'entre elles. Pour ces femmes, la question de donner la vie était d'emblée mise en lien avec la vie reçue de sa propre mère.

En effet, qu'elle soit abordée sous l'angle du désir d'enfant et de la maternité, de la féminité, de la maladie, ou de la transmission génétique, la question du rapport à sa propre mère était omniprésente dans leurs discours, avec des événements de mort et de naissance qui s'intriquaient ou se télescopaient dans bien des récits de vie et traversaient les générations. Cependant, s'il résulte de ce contexte que les discours étaient empreints d'une tonalité souvent très douloureuse voire culpabilisée vis-à-vis de la mère chez les femmes ayant hérité la mutation du côté maternel, il n'a pas été donné d'observer de lien direct évident entre la maladie de la mère et l'attitude de la fille vis-à-vis d'un potentiel accès aux DPI ou DPN. De nombreuses femmes avaient eu l'expérience douloureuse de la maladie et/ou du décès de leur mère et ainsi, étaient de ce fait déterminées à protéger leur fille de cette même perte. D'autres témoignaient d'une sorte de sentiments de « loyauté » vis-à-vis de

cette mère qui avait souffert dans sa chair, et ne souhaitaient pas « renier » leur mère en refusant de donner la vie à une fille qui serait comme elle.

En revanche, leurs résultats montrent que les questions de reproduction se posent en termes radicalement différents selon le statut de malade ou de non malade de la personne concernée : les femmes ayant été touchées dans leur chair par la maladie cancéreuse se déclaraient beaucoup plus favorables au DPI que les femmes indemnes. La littérature a montré que la perception des risques, qui guide les décisions prophylactiques que prennent les femmes, est affectée par la façon dont la famille a été touchée par le cancer.

Implications cliniques, jusqu'à présent, le conseil génétique dans le contexte BRCA s'est centré sur les implications psychosociales de la prédisposition génétique et sur la gestion du risque. Isabelle Pellegrini et al. montrent que les questions relatives à la reproduction et les différentes options disponibles sont aussi des objets de préoccupation pour les femmes, particulièrement pour celles les plus jeunes n'ayant pas encore fondé leur famille, ou étant en cours de la fonder. Les résultats soulignent la complexité des décisions que les femmes peuvent être amenées à prendre, et les dilemmes inhérents aux démarches de DPI lorsque la maladie testée affecte le parent. Les professionnels discutant ces questions avec les femmes doivent prendre en compte l'histoire des cancers, ainsi que la souffrance qu'a constituée pour une femme l'expérience personnelle et familiale de la maladie. Un conseil génétique et un accompagnement psychologique sont recommandés.

### **XIII. Conclusion**

Des mutations du gène BRCA prédisposent au cancer du sein et de l'ovaire. Il a également été trouvé que ces patientes courent un risque significativement plus élevé de développer un cancer de l'utérus, en particulier de cancer papillaire séreux utérin. Elle est de transmission autosomique dominante, à pénétrance variable. Le DPN et DPI trouvent ainsi sa place chez les patientes désireuses dans certains pays.

Pour le prévenir ce très haut risque de cancer du sein, deux stratégies de référence sont admises surveillance (clinique et radiologique) ou la chirurgie de réduction de risque par mastectomie. Une troisième stratégie, l'hormonoprévention, est en cours d'évaluation.

D'un autre côté, une chirurgie prophylactique par annexectomie peut être discutée chez ces femmes qui sont souvent en âge de procréer. Le THS trouve ici sa place. Cependant, l'apport supplémentaire de progestérone, obligatoire pour la protection de l'endomètre justifie encore des études complémentaires. De ce fait, une hystérectomie concomitante au moment de la salpingo-ovariectomie bilatérale de réduction du risque doit être considérée individuellement.

Pour la chimiothérapie, les foyers RAD51 dans les tumeurs BRCA est en corrélation avec la résistance PARPi. Un accompagnement psychologique doit aussi être systématiquement proposé.

Aux vues de la particularité de ces patientes, l'identification des porteurs de ces mutations sont importantes. Cela est possible grâce à l'identification du gène BRCA et la caractérisation des manifestations clinicopathologiques des mutations BRCA. Les radiologues et les médecins doivent se familiariser avec la malignité associée à BRCA et les recommandations pour le traitement préventif, dépistage et intervention précoce.

## **XIV. Résumé**

### **14.1 Résumé**

Deux femmes sur 1000 sont porteuses de la mutation du gène BRCA. L'objectif de notre étude est de faire une revue de la littérature sur cette mutation.

**Matériels et méthodes :** Nous avons utilisé les bases de données suivants : Pubmed, Science Direct et de Google Scholar. Nous avons exploiter 174 articles. Ils ont été cherchés à travers les **mots clés** suivants : BRCA, gene BRCA, chimioprophylaxie, hormonoprévention, DPNI. Chez ces patientes à très haut risque de cancer du sein, les deux stratégies de référence sont la surveillance (clinique et radiologique) ou la chirurgie de réduction de risque par mastectomie. Une troisième stratégie, l'hormonoprévention, est en cours d'évaluation. Si un cancer du sein est diagnostiqué, une mastectomie de réduction de risque controlatérale doit être envisagée. Chez ces femmes souvent en âge de procréer, une chirurgie prophylactique par annexectomie peut être discutée. Pour la chimiothérapie, les foyers RAD51 dans les tumeurs BRCA est en corrélation avec la résistance PARPi. Un accompagnement psychologique doit aussi être systématiquement proposé. L'utilisation d'une contraception hormonale peut être proposée chez ces femmes si elles sont indemnes de cancer du sein. L'apport supplémentaire de progestérone, obligatoire pour la protection de l'endomètre pendant le THS après salpingo-ovariectomie bilatérale de réduction de risque, justifie des études complémentaires. Il a été trouvé que ces patientes courent un risque significativement plus élevé de développer un cancer de l'utérus, en particulier de cancer papillaire séreux utérin. La décision d'effectuer une hystérectomie concomitante au moment de la salpingo-ovariectomie bilatérale de réduction du risque doit être considérée individuellement. La majorité des femmes semblent être favorables au DPI, la position par rapport au DPN était freinée par l'interruption médicale de grossesse.

**Conclusion :** L'identification du gène BRCA et la caractérisation des manifestations clinicopathologiques des mutations BRCA permet d'identifier les porteurs de ces mutations. Les radiologues et les médecins doivent se familiariser aux recommandations pour le traitement préventif, dépistage et intervention précoce.

## 14.2 Abstract

Tow women in 1000 are carriers of the BRCA gene mutation. The objective of our study is to review the literature on this mutation.

**Materials and methods:** We used the following databases: Pubmed, Science Direct and Google Scholar. We have exploited 174 articles. They were searched by using the following **keywords:** BRCA, BRCA gene, chemoprophylaxis, hormone prevention, DPNI. In these patients at very high risk of breast cancer, the two reference strategies are follow up (clinical and radiological) or risk reduction surgery by mastectomy. A third strategy, hormone prevention, is being evaluated. If breast cancer is diagnosed, a contralateral risk reduction mastectomy should be considered. In these women who are often in childbearing age, prophylactic surgery by adnexectomy may be discussed. For chemotherapy, RAD51 foci in BRCA tumors is correlated with PARPi resistance. Psychological support must also be systematically offered. The use of hormonal contraception may be proposed in these women if they are free from breast cancer. The additional contribution of progesterone, compulsory for the protection of the endometrium during HRT after bilateral salpingo-oophorectomy for risk reduction, justifies additional studies. These patients have been found to have a significantly higher risk of developing uterine cancer, especially uterine serous papillary cancer. The decision to perform concomitant hysterectomy at the time of bilateral risk reduction salpingo-oophorectomy should be considered on an individual basis. The majority of women seem to be in favor of pre-implantation diagnosis. The prenatal diagnosis is hampered by the medical termination of pregnancy.

**Conclusion:** The identification of the BRCA gene and the characterization of the clinicopathological manifestations of BRCA mutations makes it possible to identify the carriers of these mutations. Radiologists and physicians should familiarize themselves with recommendations for preventive treatment, detection and early intervention.

ت حمل اثنتان من كل 1000 امرأة طفرة جينات سرطان الثدي (ACRB) 1 و 2 (يمكن ف من دراستنا هو مراجعة الأدبيات ج.س.ث 1 وج.س.ث 2). الهدا تختص به أيضا في حول هذه الطفرة.

المواد والطرق:

لقد استخدمنا قواعد البيانات التالية: tceriD و elgooG و dembuP و ecneicS و Scholar. تم البحث بالكلمات الرئيسية انمق امكScholar لثدي، الوقاية الكيميائية، التالية: سرطان الثدي، جينات سرطان لدى هؤلاء المرضى المعرضين الوقاية من الهرمونات، فحص ما قبل الولادة. لخطر الإصابة بسرطان الثدي، فإن الاستراتيجيات المرجعية التي هما المراقبة (السريرية والإشعاعية) أو جراحة تقليل المخاطر عن طريق إزالة الثدي، وهي الوقاية من استئصال الثدي. يتم تقييم استراتيجيات الإصابة بالنساء المصابات بسرطان الثدي وطفرة سرطان الهرمونات. الثدي المجدولة لاستئصال الثدي العلاجي من الجانب المصاب، ينبغي الثدي للحد من المخاطر المقابلة. في هؤلاء النساء اللواتي غالبًا ما ينظر في استئصال الثدي الجراحية الوقائية عن طريق كون في سن الإنجاب، يمكن من استئصال الثدييين. بالنسبة للعلاج الكيميائي، ترتبط بؤري. سفنلamedلا مي دقت اضيأ بجي PARPi. مواقمب ناطرس ماروأ ي RAD51. قديقتراح استخدام موانع الحمل الهرمونية للنساء الخاليات من سرطان الثدي. إضافة لرحم أثناء العلاج التعويضي بالهرمونات بعد البروجسترون لحماية بطانة استئصال الثدييين لتقليل المخاطر، يبرر الرجوع إلى دراسات إضافية. وجد أن هؤلاء المرضى معرضون بشكل كبير للإصابة بسرطان الرحم، وخاصة سرطان الرحم المصلي. ينبغي النظر في قرار إجراء استئصال الرحم المصاحب الجليمي الأختبارات الجينية في العائلات التي لديها الثدييين. لاستئصال نآلاتحتم 2 (سرطان الثدي / المبيض ج.س.ث 1 وطفرة مؤهلة للإصابة بالأشخاص الذين لم يكملوا خطة الأبوة والأمومة الخاصة بهم في بعض إن تجديد جينات سرطان الثدي وتوصيف المظاهر السريرية خلاصة البلدان. من الممكن التعرف على زاقات هذه فترات سرطان الثدي يجعل المرضية لطا فترات. يجب أن يكون أطباء الأشعة والأطباء على دراية بالتوصيات الخاصة بالعلاج الوقائي والفحص والتدخل المبكر. تم اكتشاف جينات سرطان الثدي 1 (BRCA) و 2 في التسعينيات (يمكن اختصاره أيضا في ج.س.ث 1 وج.س.ث 2)، وتحمل اثنتان من كل 1000 امرأة هذه الطفرة. الهدف من دراستنا هو مراجعة الأدبيات حول طفرة جين سرطان الثدي.

## XV. Références

1. C. Deveaux a, C. Calibre a, V. Duquennoy-Martinot a, *Nouvelle stratégie chirurgicale dans les mastectomies bilatérales prophylactiques avec reconstruction par prothèses chez les patientes présentant une mutation du gène BRCA*. Annales de chirurgie plastique esthétique, 2020. **65**(4): p. 284-293.
2. Susan M Domchek 1, T.M.F., Christian F Singer, *Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality*. JAMA, 2010. **304**(9): p. 967-75.
3. Lostumbo, L.C., N; Wallace, J; Ezzo, J, *Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer*. The Cochrane Library, 2004. **4**.
4. Claire Sénéchal 1, Fabien Reyat 3, Nasrine Callet 4, *Que penser de l'hormonoprévention du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation délétère BRCA1/BRCA2 ?* Bulletin du Cancer, 2016. **103**(3): p. 273-281.
5. Umut Varollı, Y.K., Ahmet Alacacioglu, *BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2*. J BUON, 2018. **23**(4): p. 862-866.
6. Kai-Lun Hu, S.W., Xiaohang Ye, *Effects of BRCA gene mutation on female reproductive potential: A systematic review*. Maturitas, 2020. **137**(11-7).
7. Ratika Samtania, Deepti Saksenab, *BRCA gene mutations: A population based review*☆. Gene Reports 15 2019. **15**.
8. Peng-feiLiu a 1 Zhong-ling Zhuo a 1 FeiXie b 1 ShuWang b 2 XiaotaoZhao a 2., *Four novel BRCA variants found in Chinese hereditary breast cancer patients by next-generation sequencing*. Clinica Chimica Acta, 2021. **516**: p. 55-63.
9. A.S. Cabaret a, J.L.a., b,\*, C. Dugast b, *Problèmes posés par la prise en charge gynécologique des femmes porteuses d'une mutation germinale des gènes BRCA 1 & 2*. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2003. **31**: p. 370-377.
10. Michelle V. Lee, M., Venkata S. Katabathina, MD, Michyla L. Bowerson, MD2, *BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis, and Management*. RG, 2017. **37**(4): p. 1005-1023.
11. Inic, Z., *SURGICAL TREATMENT FOR YOUNG PATIENTS WITH MUTATIONS IN BRCA 1 AND 2 GENES. OVERVIEW OF THE LATEST PUBLICATIONS*. European Journal of Surgical Oncology, 2019. **45**.
12. J. Lansac, L.O., *Gynécologie pour le praticien*. 2018.
13. Tarinee Manchana a Patou Tantbirojn b Natkrit aPothipornthawat b, *BRCA immunohistochemistry for screening of BRCA mutation in epithelial ovarian cancer patients*. Gynecologic Oncology Reports, 2020. **Volume 33**: p. 100582.
14. Marleah Dean a Ann L.Tezak b Sabrina Johnson a Joy K. Pierce c Anne Weidner b Kate Clouse d Tuya Pal b Deborah Cragun e., *Sharing genetic test results with family members of BRCA, PALB2, CHEK2, and ATM carriers*. Patient Education and Counseling, 2021. **104**(4): p. 7206725.
15. A.S. Oger a, J.M. Classe b, O. Ingster a, *La chirurgie prophylactique chez les patientes mutées BRCA ou à haut risque : étude rétrospective de 61 patientes de l'ICO*. Annales de chirurgie plastique esthétique, 2014.

16. Institut national du cancer, *FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2/ Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque*. Recommandation et Référentiels, 2017.
17. M.L.Riis, *Management of patients with BRCA mutation from the point of view of a breast surgeon*. Annals of Medicine and Surgery 2021. **65**: p. 102311.
18. M.K. Schmidt, A.J.v.d.B., R.A.E.M. Tollenaar, V.T.H.B.M. Smit, P.J. Westenend, M. Brinkhuis, et al., *Breast cancer survival of BRCA1/BRCA2 mutation carriers in a hospital-based cohort of young women*. JNCI: J. Natl. Cancer Inst., 2017. **109**(8).
19. A.M. Gonzalez-Angulo, K.M.T., S. Liu, H. Chen, J.K. Litton, J. Potter, et al., *Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer*. Clin. Canc. Res., 2011. **17**(5): p. 1082-1089.
20. N. Mavaddat, D.B., I.L. Andrulis, S.M. Domchek, D. Eccles, H. Nevanlinna, 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)*. Canc. Epidemiol. Biomarkers Prev., 2012. **21**(1): p. 134-147.
21. P. Sharma, J.R.K., B.F. Kimler, J.D. Mahnken, L.J. Geier, Q.J. Khan, et al., *Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing*. Breast Canc. Res. Treat., 2014. **143**(3): p. 707-714.
22. S. Rummel, E.V., C.D. Shriver, R.E. Ellsworth, *Evaluation of BRCA1 mutations in an unselected patient population with triple-negative breast cancer*. Breast Canc. Res. Treat., 2013. **137**(1): p. 119-125.
23. M. Okano, T.N., K. Tachibana, M. Nagatsuka, M. Matsuzaki, N. Katagata, et al., *The relationship between BRCA-associated breast cancer and age factors: an analysis of the Japanese HBOC consortium database*. J. Hum. Genet., 2020. **66**(3): p. 307-314.
24. E.A. Rakha, S.E.E.-S., M.A. Kandil, M.E. El-Sayed, A.R. Green, I.O. Ellis, *Expression of BRCA1 protein in breast cancer and its prognostic significance*. Hum. Pathol., 2008. **39**(6): p. 857-865.
25. J.G. Jonasson, O.A.S., O.T. Johannsson, H. Sigurdsson, B.A. Agnarsson, G.H. Olafsdottir, et al., *Oestrogen receptor status, treatment and breast cancer prognosis in Icelandic BRCA2 mutation carriers*. Br. J. Canc., 2016. **115**(7): p. 776-783.
26. M. Pilewskie, E.C.Z., E. Gilbert, M. Stempel, O. Petruolo, D. Mangino, et al., *Differences between screen-detected and interval breast cancers among BRCA mutation carriers*. Breast Canc. Res. Treat., 2019. **175**(1): p. 141-148.
27. J. Veltman, c.a.R.M., 1 T. Kok, 2, *Breast tumor characteristics of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers on MRI*. Eur Radiol, 2008. **18**(5): p. 931-938.
28. R Kaas 1, R.K., J H C L Hendriks, *The significance of circumscribed malignant mammographic masses in the surveillance of BRCA 1/2 gene mutation carriers*. Eur Radiol, 2004. **14**(8): p. 1647-53.
29. L J Hamilton 1, A.J.E., A R M Wilson, N Scott, E J Cornford, *Breast imaging findings in women with BRCA1- and BRCA2-associated breast carcinoma*. Clin Radiol, 2004. **59**(10): p. 895-902.
30. Ellen Warner 1, D.B.P., Kimberley A Hill, *Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging,*

- ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*, 2004. **292**(11): p. 1317-25.
31. K Passaperuma 1, E.W., P A Causer, *Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations*. *Br J Cancer*, 2012. **107**(1): p. 24-30.
  32. Ellen Warner, K.H., Petrina Causer, *Prospective Study of Breast Cancer Incidence in Women With a BRCA1 or BRCA2 Mutation Under Surveillance With and Without Magnetic Resonance Imaging*. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 2011. **29**(13): p. 1664-9.
  33. Doutriaux-Dumoulin, I., *Suivi des patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et 2 : recommandations de l'InCa 2017*. *Imagerie de la Femme* (2018) 28, 6-18, 2018. **28**: p. 6-18.
  34. V. Giannakeas, S.A.N., *The expected benefit of preventive mastectomy on breast cancer incidence and mortality in BRCA mutation carriers, by age at mastectomy*. *Breast Canc. Res. Treat.*, 2018. **167**(1): p. 263-267.
  35. C. Possick, M.K.-P., *BRCA and motherhood: a matter of time and timing*. *Qual. Health Res.*, 2020. **30**(6): p. 825-835.
  36. I.M.H. Soenderstrup, A.V.L., M.B. Jensen, J.O. Eriksen, A.M. Gerdes, T.V.O. Hansen, et al., *Clinical and molecular characterization of BRCA-associated breast cancer: results from the DBCG*. *Acta Oncol.*, 2018. **57**(1): p. 95-101.
  37. B.A. Heemskerk-Gerritsen, M.A.R., C.M. Aalfs, M.G. Ausems, J.M. Collée, L. Jansen, 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*. *Int. J. Canc.* , 2015. **136**(3): p. 668-677.
  38. D.G. Evans, S.L.I., A. Baildam, G.L. Ross, F. Lalloo, I. Buchan, et al., *Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer*. *Breast Canc. Res. Treat.*, 2013. **140**(1): p. 135-142.
  39. K. Metcalfe, S.G., P. Ghadirian, H.T. Lynch, C. Snyder, N. Tung, et al., *Contralateral mastectomy and survival after breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: retrospective analysis*. *BMJ*, 2014. **348**: p. g226.
  40. T.C. van Sprundel, M.K.S., M.A. Rookus, R. Brohet, C.J. van Asperen, E.J. Rutgers, et al., *Risk reduction of contralateral breast cancer and survival after contralateral prophylactic mastectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers*. *Br. J. Canc.*, 2005. **93**(3): p. 287-292.
  41. N.E. Carbine, L.L., J. Wallace, H. Ko, *Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer*. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018. **4**(4): p. Cd002748.
  42. C. Deveaux a, C. Calibre a, V. Duquennoy-Martinot a, P. Guerreschi a, A. Dumont b, *Nouvelle stratégie chirurgicale dans les mastectomies bilatérales prophylactiques avec reconstruction par prothèses chez les patientes présentant une mutation du gène BRCA*. *Annales de chirurgie plastique esthétique*, 2020. **1575**.
  43. S. Nurudeen, H.G., Y. Chun, S. Coopey, W. Barry, J. Garber, et al., *Patient experience with breast reconstruction process following bilateral mastectomy in BRCA mutation carriers*. *Am. J. Surg.*, 2017. **214**(4): p. 687-694.

44. M. Co, R.C., T.M. Chiu, Y.C. Chong, S. Lau, Y.H. Lee, et al., *Nipple-sparing mastectomy and its application on BRCA gene mutation carrier*. Clin. Breast Canc., 2017. **17**(8): p. 581-584.
45. A.T. Manning, C.W., A. Eaton, M. Stempel, D. Capko, A. Pusic, et al., *Nipple-sparing mastectomy in patients with BRCA1/2 mutations and variants of uncertain significance*. Br. J. Surg., 2015. **102**(11): p. 1354-1359.
46. K. Yao, E.L., R. Tang, L. Lei, T. Czechura, M. Sisco, et al., *Nipple-sparing mastectomy in BRCA1/2 mutation carriers: an interim analysis and review of the literature*. Ann. Surg Oncol. , 2015. **22**(2): p. 370-376.
47. J.W. Jakub, A.W.P., R.J. Gray, R.A. Greenup, J.V. Kiluk, V. Sacchini, et al., *Oncologic safety of prophylactic nipple-sparing mastectomy in a population with BRCA mutations: a multi-institutional study*. JAMA Surg., 2018. **153**(2): p. 123-129.
48. I.O. Moberg, I.S.B., M.R. Schneider, K.A. Tønseth, E. Schlichting, *Complications, risk factors, and patients-reported outcomes after skin-sparing mastectomy followed by breast reconstruction in women with BRCA mutations*. J. Plast. Surg. Hand Surg., 2018. **52**(4): p. 234-239.
49. J.P. Skendelas, C.L., A. Mangino, W.E. Carson 3rd, *Unusual recurrence of breast cancer in a BRCA-variant patient after fat grafting*. Clin. Case Rep. , 2018. **6**(12): p. 2457-2462.
50. L.J. Pierce, A.M.L., T.R. Rebbeck, M.A. Ben-David, E. Friedman, L.J. Solin, et al., *Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer*. J. Clin. Oncol, 2006. **24**(16): p. 2437-2443.
51. Antonis Valachis 1, A.D.N., Pehr Lind, *Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2014. **144**(3): p. 443-55.
52. A.J. van den Broek, M.K.S., L.J. van 't Veer, H.S.A. Oldenburg, E.J. Rutgers, N.S. Russell, et al., *Prognostic impact of breast-conserving therapy versus mastectomy of BRCA1/2 mutation carriers compared with noncarriers in a consecutive series of young breast cancer patients*. Ann. Surg., 2019. **270**(2): p. 364-372.
53. Y.M. Kirova, A.S., B. Sigal-Zafrani, A. de La Rochefordiere, R.J. Salmon, P. This, et al., *Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature*. Breast Canc. Res. Treat., 2010. **120**(1): p. 119-126.
54. Y.M. Kirova, D.S.-L., A. Savignoni, B. Sigal-Zafrani, N. Fabre, A. Fourquet, *Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy*. Eur. J. Canc., 2005. **41**(15): p. 2304-2311.
55. W. Cao, Y.X., Y. He, J. Li, T. Wang, Z. Fan, et al., *Risk of ipsilateral breast tumor recurrence in primary invasive breast cancer following breast-conserving surgery with BRCA1 and BRCA2 mutation in China*. Breast Canc. Res. Treat., 2019. **175**(3): p. 749-754.
56. K.H. Yoon, S.C., E. Kang, H.C. Shin, J.H. Kim, I.A. Kim, et al., *Contralateral breast cancer and ipsilateral breast tumor recurrence in BRCA1/2 carriers and non-carriers at high-risk of hereditary breast cancer*. J. Breast Canc. , 2019. **22**(4): p. 587-598.

57. A. Vallard, N.M., J.B. Guy, S. Espenel, C. Rancoule, P. Diao, et al., *Is breast-conserving therapy adequate in BRCA 1/2 mutation carriers? The radiation oncologist's point of view.* Br. J. Radiol., 2019. **92**(1097): p. 20170657.
58. M. Co, T.L., J. Leung, C.H. Li, T. Tse, M. Wong, et al., *Breast conserving surgery for BRCA mutation carriers-A systematic review.* Clin. Breast Canc., 2020. **20**(3): p. e244-e250.
59. M.P. Nilsson, L.H., U. Kristoffersson, O.T. Johannsson, A. Borg, K. Henriksson, et al., *High risk of in-breast tumor recurrence after BRCA1/2-associated breast cancer.* Breast Canc. Res. Treat., 2014. **147**(3): p. 571-578.
60. M.G.Davey<sup>ab</sup>C.M.Davey<sup>c</sup>É.J.Ryan<sup>bd</sup>A.J.Lowery<sup>ab</sup>M.J.Kerin<sup>ab</sup>, *Combined breast conservation therapy versus mastectomy for BRCA mutation carriers - A systematic review and meta-analysis.* The Breast, 2021. **56**: p. 26-34.
61. Kelly Metcalfe 1, H.T.L., Parviz Ghadirian, *Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.* J Clin Oncol 2004. **22**(12): p. 2328-35.
62. L.J. Pierce, K.A.P., K.A. Griffith, S. Buys, D.K. Gaffney, M.S. Moran, et al., *Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy.* Breast Canc. Res. Treat., 2010. **121**(2): p. 389-398.
63. F. Ye, L.H., G. Lang, X. Hu, G. Di, Z. Shao, et al., *Outcomes and risk of subsequent breast events in breast-conserving surgery patients with BRCA1 and BRCA2 mutation.* Canc. Med., 2020. **9**(5): p. 1903-1910.
64. Özmen, V., *Surgical treatment of breast cancer in BRCA-mutation carriers.* J. Breast Health, 2015. **11**(3): p. 101-105.
65. J.L. Bernstein, D.C.T., R.E. Shore, M. Robson, J.D. Boice Jr., M. Stovall, et al., *Contralateral breast cancer after radiotherapy among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a WECARE study report.* Eur. J. Canc., 2013. **49**(14): p. 2979-2985.
66. L.J. Pierce, M.S., S.A. Narod, I. Oliviotto, A. Eisen, L. Dawson, et al., *Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations.* J. Clin. Oncol., 2000. **18**(19): p. 3360-3369.
67. E. Evron, A.M.B.-D., H. Goldberg, G. Fried, B. Kaufman, R. Catane, et al., *Prophylactic irradiation to the contralateral breast for BRCA mutation carriers with early-stage breast cancer.* Ann. Oncol., 2019. **30**(3): p. 412-417.
68. Timothy R Rebbeck 1, T.F., Henry T Lynch, *Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group.* J Clin Oncol, 2004. **22**(6): p. 1055-62. .
69. V. Hunsinger, A.C.M., M. Derder, M. Hivelin, F. Lecuru, A.S. Bats, et al., *A new strategy for prophylactic surgery in BRCA women: combined mastectomy and laparoscopic salpingo-oophorectomy with immediate reconstruction by double DIEP flap.* Ann. Chir. Plast. Esthet., 2016. **61**(3): p. 177-182.
70. A. Eisen, J.L., J. Klijn, et al., *Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study.* J Clin Oncol : Off J Am Soc Clin Oncol, 2005. **23**(30): p. 7491-7496.

71. A. Finch, M.B., J. Lubinski, et al., *Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation*. *Jama*, 2006. **296**(2): p. 185-192.
72. N.D. Kauff, J.M.S., M.E. Robson, et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(21): p. 1609-1615.
73. C. Marchetti, F.D.F., I. Palaia, et al., *Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers*. *BMC Wom Health*, 2014. **14**: p. 150.
74. Timothy R Rebbeck 1, N.D.K., Susan M Domchek, *Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers*. *J Natl Cancer Inst*, 2009. **101**(2): p. 80-7.
75. S.M. Domchek, T.M.F., S.L. Neuhausen, et al., *Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(3): p. 223-229.
76. Rebbeck, T.R., *Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. *J Clin Oncol : Off J Am Soc Clin Oncol*, 2000. **18**((Suppl 21)): p. S100-S103.
77. A. Finch, K.A.M., J. Chiang, et al., *The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on quality of life and psychological distress in women with a BRCA mutation*. *Psycho Oncol*, 2013. **22**(1): p. 212-219.
78. A. Finch, K.A.M., J.K. Chiang, et al., *The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation*. *Gynecol Oncol*, 2011. **121**(1): p. 163-168.
79. Sumin Chae <sup>1</sup>, Eun-Kyu Kim <sup>2</sup>, Ye Rang Jang <sup>2</sup>, Angela Soeun Lee <sup>2</sup> et al. *Effect of risk-reducing salpingo-oophorectomy on quality of life in Korean BRCA mutation carriers*. *Asian Journal of Surgery*, 2021.
80. Maria Luisa Gasparri 1, K.T., Enrico Fiacco 3, Veronica Zuber 3, Rosa Di Micco 3 4, Guglielmo Gazzetta 3, Alice Valentini 3, Michael D Mueller 5, Andrea Papadia 6, Oreste D Gentilini 3, *Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for BRCA Mutation Carriers and Hormonal Replacement Therapy: If It Should Rain, Better a Drizzle than a Storm*. *Medicina (Kaunas)*, 2019. **55**(8): p. 415.
81. K. Metcalfe, H.T.L., W.D. Foulkes, N. Tung, C. Kim-Sing, O.I. Olopade, et al., *Effect of oophorectomy on survival after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers*. *JAMA Oncol*, 2015. **1**(3): p. 306-313.
82. T. Huzarski, T.B., J. Gronwald, B. Górski, P. Domagala, C. Cybulski, et al., *Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer*. *J. Clin. Oncol.*, 2013. **31**(26): p. 3191-3196.
83. X. Li, R.Y., X. Wang, C. Liu, Z. Xu, J. Zhou, et al., *Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis and systematic review*. *Clin. Canc. Res.*, 2016. **22**(15): p. 3971-3981.
84. G.U. Eleje, A.C.E., I.U. Ezebialu, J.I. Ikechebelu, E.O. Ugwu, O.O. Okonkwo, *Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women*

- with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018. **8**(8): p. Cd012464.
85. M. Jacobson, S.A.N., *Does oophorectomy reduce breast cancer mortality for BRCA mutation carriers after breast cancer?* *Expet Rev. Anticancer Ther.*, 2018. **18**(4): p. pp. 305-306.
  86. Gautier Chene 1, G.L., Karine Le Bail-Carval 1, Philippe Chabert 1, François Golfier 2, Jacques Dauplat 3, Liane Deligdisch 4, Frédérique Penault-Llorca 5, Georg, *Salpingectomie prophylactique ou annexectomie prophylactique dans la prévention du cancer de l'ovaire?* *Presse Med.*, 2015.
  87. C Bethan Powell 1, E.K., Lee-May Chen, *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy.* *J Clin Oncol*, 2005. **23**(1): p. 127-32.
  88. Amy Finch 1, P.S., Barry Rosen,, *Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers.* *Gynecol Oncol*, 2006. **100**(1): p. 58-64.
  89. J F Stratton 1, C.H.B., D Lowe, B A Ponder, *Comparison of prophylactic oophorectomy specimens from carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation.* *United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Familial Ovarian Cancer Study Group.* *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(7): p. 626-8.
  90. M. D'Alonzo, E.P., S. Pecchio, V. Liberale, P. Modaffari, R. Ponzone, et al., *Satisfaction and impact on quality of life of clinical and instrumental surveillance and prophylactic surgery in BRCA-mutation carriers.* *Clin. Breast Canc;*, 2018. **18**(6): p. e1361-e1366.
  91. J. Kotsopoulos, J.G., B.Y. Karlan, T. Huzarski, N. Tung, P. Moller, et al., *Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers.* *JAMA Oncol.*, 2018. **4**(8): p. 1059-1065.
  92. C. Marchetti, F.D.F., S. Boccia, C. Sassu, V. Di Donato, G. Perniola, et al., *Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis.* *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2018. **132**: p. 111-115.
  93. A.L.D. Silva Filho, G.M.C., L.C. Sena, L.P.G. Gomes, M.F.H. Valério, R.I.L. Martins, et al., *Hormone therapy after risk-reducing surgery in patients with BRCA1/BRCA2 mutation: evaluation of potential benefits and safety.* *Rev. Assoc. Med. Bras*, 2020. **66**(8) (1992): p. 1134-1138.
  94. S. Gordhandas, B.M.N., K.P. Pennington, R.L. Yung, M.B. Laya, E.M. Swisher, *Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits.* *Gynecol. Oncol*, 2019. **153**(1): p. 192-200.
  95. Amy P M Finch 1, J.L., Pål Møller 1, *Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation.* *J Clin Oncol*, 2014. **32**(15): p. 1547-53. .
  96. Giovanni Grandia, A.M.P., Antonino Perrone, *Prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: what is going on in a region of northern Italy?* *Maturitas*, 2021. **143**: p. 59-64.

97. Renee Cowan<sup>1</sup>, Silvana Pedra Nobre<sup>1</sup>, Nisha Pradhan<sup>2</sup>, Maya Yasukawa et al., *Outcomes of incidentally detected ovarian cancers diagnosed at time of risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers*. *Gynecologic Oncology*, 2021. **161**(2): p. 521-526.
98. Janice S Kwon<sup>1</sup>, A.T., Gary Pansegrau, *Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers*. *Obstet Gynecol*, 2013. **121**(1): p. 14-24.
99. Mark H Greene<sup>1</sup>, P.L.M., Peter E Schwartz, *Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers?* *Am J Obstet Gynecol*, 2011. **204**(1): p. 19.e1-6.
100. Joseph T Rabban<sup>1</sup>, E.K., Lee-May Chen, *Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol*. *Am J Surg Pathol*, 2009. **33**(12): p. 1878-85.
101. Chen Nahshon<sup>1</sup>, Yakir Segev<sup>2</sup>, Ofer Gemer<sup>3</sup>, Tomer Bar Noy<sup>2</sup>, Meirav Schmidt<sup>2</sup>, Ludmila Ostrovsky<sup>2</sup>, Ofer Lavie<sup>2</sup>, *Should the risk for uterine cancer influence decision making for prophylactic hysterectomy in BRCA1/2 mutated patients- a systematic review and meta-analysis*. *Gynecologic Oncology*, 2021. **160**(3): p. 755-762.
102. L. Head, C.N., K. Usher Boyd, *Innovative practice model to optimize resource utilization and improve access to care for high-risk and BRCA+ patients*. *Can. J. Surg.*, 2017. **60**(1): p. 37-44.
103. L. Sabiani, J.B., J. Mathis, F. Eisinger, M. Bannier, E. Lambaudie, et al., *How to manage BRCA mutation carriers?*. *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.*, 2020. **41**(3).
104. K.K. Ludwig, J.N., A. Butler, J.L. Geurts, A.L. Kong, *Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review*. *Am. J. Surg.*, 2016. **212**(4): p. 660-669.
105. G. Franceschini, R.M., *What the surgeons should know about the bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers*. *Eur. J. Breast Health*, 2019. **15**(2): p. 135-136.
106. Narod SA, B.J., Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group, *Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers: a case-control study*, *Hereditary Breast. Cancer Clinical Study Group*. *Lancet*, 2000. **356**: p. 1876-81.
107. Kauff ND, S.J., Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. , *Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation*. *New Engl J Med*, 2002. **346**: p. 1609-15.
108. Pujol P, e.a., *Uptake of a randomised breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial*. *Fam Cancer*, 2012. **11**: p. 77-84.
109. King M, W.S., Hale 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**: p. 2251-6.
110. Atchley DP, A.C., Lopez A, Valero V et al. , *Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**: p. 4282-8.

111. Noruzinia M, C.I., Pujol P. , *Is BRCA1/ BRCA2-related breast carcinogenesis estrogen dependent?* . Cancer 2005. **104**(8): p. 1567-74.
112. Pan H1, H.Z., Ling L1, *Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies.* Cancer Epidemiology, 2013. **38**(1): p. 1-8.
113. Domchek SM, e.a., *Association in risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality.* . JAMA, 2010. **304**: p. 967-75.
114. Kelly-Anne Phillips 1, R.L.M., Matti A Rookus, *Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.* J Clin Oncol, 2013. **31**(25): p. 3091-9.
115. Eleonora Bruno 1 Andreina Oliverio 1 Angelo Paradiso 4 Antonella Daniele 5, *Lifestyle Characteristics in Women Carriers of BRCA Mutations: Results From an Italian Trial Cohort.* Clinical Breast Cancer, 2020.
116. Garcia C, W.J., Lyon L, Jones J, et al., *Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation.* Gynecol Oncol, 2014. **132**: p. 428-33.
117. Océane Clergue 1 2 - Natalie Jones 2 - Nicolas Sévenet 2 - Nathalie Quenel-Tueux 1 - Marc Debled 1, *La connaissance du statut de BRCA1 devrait-elle avoir un impact sur le choix d'un cytotoxique dans le cancer du sein ?* Revue de la littérature *Should knowledge of BRCA1 status impact the choice of chemotherapy in metastatic breast cancer: A review.* Bulletin du Cancer, 2015. **102**(3): p. 245-255.
118. C. Chabalier, C.L., C. Racca, M. Privat, A. Valette, F. Larminat, *BRCA1 downregulation leads to premature inactivation of spindle checkpoint and confers paclitaxel resistance.* Cell Cycle, 2006. **5**(9): p. 1001-1007.
119. T. Byrski, J.G., T. Huzarski, E. Grzybowska, M. Budryk, M. Stawicka, et al., *Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy.* J. Clin. Oncol., 2010. **28**(3): p. 375-379.
120. T. Byrski, T.H., R. Dent, J. Gronwald, D. Zuziak, C. Cybulski, et al., *Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients.* Breast Canc. Res. Treat., 2009. **115**(2): p. 359-363.
121. Marie-Daphné t'Kint de Roodenbeke <sup>1</sup>, Noam Pondé <sup>2</sup>, Laurence Buisseret <sup>3</sup>, Martine Piccart <sup>4</sup>., *Management of early breast cancer in patients bearing germline BRCA mutations,* Seminars in Oncology, 2020. **47**(5): p. 243-248.
122. SaekoTeraoka MD a - Masako Mugeruma PhD a - Naoharu Takano PhD b - Kana Miyahara PhD, M.a.-T.K.M.a.-H.K.P., MDa - Kimito Yamada PhD, MDa - Keisuke Miyazawa PhD, MDb-TakashiIshikawa PhD, MDa, *Association of BRCA Mutations and BRCAness Status With Anticancer Drug Sensitivities in Triple-Negative Breast Cancer Cell Lines.* Journal of Surgical Research, 2020. **250**: p. 200-208.
123. D.Lorusso a 1 - C. Marchetti a 1 - C. Conte a, b.-E.G.b.-G.B.a.-L.V.a.-V., *Bevacizumab as maintenance treatment in BRCA mutated patients with advanced ovarian cancer: A large, retrospective, multicenter case-control study.* Gynecologic Oncology, 2020. **159**(1): p. 95-100.

124. Julie Robbe 1 - Jessica Moretta 2 - Cécile Vicier 3 - Renaud Sabatier 3 - Catherine Noguès 2 - Anthony Gonçalves 3, *Inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein : développement clinique actuel et perspectives* PARP inhibitors in breast cancer: Current clinical development and perspectives. Bulletin du Cancer, 2020. **107**(10): p. 1024-1041.
125. Andrew Tutt 1, M.R., Judy E Garber, Susan M Domchek, M William Audeh, Jeffrey N Weitzel, Michael Friedlander, Banu Arun, Niklas Loman, Rita K Schmutzler, Andrew Wardley, Gillian Mitchell, Helena Earl, Mark Wickens, James Carmichael, *Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial.* Lancet, 2010. **376**(9737): p. 235-44.
126. Bella Kaufman, R.S.-F., Rita K. Schmutzler, M. William Audeh, Michael Friedlander, Judith Balmaña, Gillian Mitchell, Georgeta Fried, Salomon M. Stemmer, Ayala Hubert, Ora Rosengarten, Mariana Steiner, Niklas Loman, Karin Bowen, Anitra Fielding, and Susan M. Domchek, *Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation.* 33, 2015. **3**: p. 244-250.
127. Mark Robson 1, S.-A.I., Elżbieta Senkus 1, Binghe Xu 1, Susan M Domchek 1, Norikazu Masuda 1, Suzette Delalogue 1, Wei Li 1, Nadine Tung 1, Anne Armstrong 1, Wenting Wu 1, Carsten Goessl 1, Sarah Runswick 1, Pierfranco Conte 1, *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation.* N Engl J Med, 2017. **377**(6): p. 523-533.
128. M E Robson 1, N.T., P Conte 3, S-A Im 4, E Senkus 5, B Xu 6, N Masuda 7, S Delalogue 8, W Li 9, A Armstrong 10, W Wu 11, C Goessl 11, S Runswick 12, S M Domchek 13, *OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer.* Ann Oncol, 2019. **30**(4): p. 558-566.
129. J. de Bono, R.K.R., L. Mina, R. Chugh, J. Glaspy, S. Rafii, et al., *Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline BRCA1/2 mutations and selected sporadic cancers.* Cancer Discov, 2017. **7**(6): p. 620-629.
130. Nicholas C. Turner, M.L.T., Hope S. Rugo, Audrey Mailliez, Johannes Ettl, Eva-Maria Grischke, Lida A. Mina, Judith Balmana Gelpi, Peter A. Fasching, Sara A. Hurvitz, Andrew M. Wardley, Colombe Chappey, Wendy Verret, Alison L. Hannah, Mark E. Robson, *Final results of a phase 2 study of talazoparib (TALA) following platinum or multiple cytotoxic regimens in advanced breast cancer patients (pts) with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO).* J Clin Oncol, 2017. **35**(15\_suppl): p. 1007-1007.
131. Jennifer K. Litton, M.D., Hope S. Rugo, M.D., Johannes Ettl, M.D., Sara A. Hurvitz, M.D., Anthony Gonçalves, M.D., Ph.D., et al. *Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation.* N Engl J Med, 2018. **379**: p. 753-763.
132. J K Litton 1, S.A.H., L A Mina 3, H S Rugo 4, K-H Lee 5, A Gonçalves 6, S Diab 7, N Woodward 8, A Goodwin 9, et al. *Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall*

- survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*, 2020. **31**(11): p. 1526-1535.
133. Shannon Leigh Huggins-Puhalla , J.H.B., Leonard Joseph Appleman , Hussein Abdul-Hassan Tawbi , et al. *A phase I study of chronically dosed, single-agent veliparib (ABT-888) in patients (pts) with either BRCA 1/2-mutated cancer (BRCA+), platinum-refractory ovarian cancer, or basal-like breast cancer (BRCA-wt)*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(15\_suppl): p. 3054-3054.
  134. H S Han 1, V.D., M Robson 3, M Palácová 4, P K Marcom 5, A Jager 6, I Bondarenko 7, D Citrin 8, et al *Veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in patients with BRCA1/2 locally recurrent/metastatic breast cancer: randomized phase II study*. *Ann Oncol*, 2018. **29**(1): p. 154-161.
  135. V. Diéras, H.H., B. Kaufman, H. Wildiers, M. Friedlander, J. Ayoub, et al., *LBA9 Phase III study of veliparib with carboplatin and paclitaxel in HER2-negative advanced/metastatic gBRCA-associated breast cancer*. *Ann Oncol*, 2019. **30**(5): p. v851-v934.
  136. Yvette Drew 1, J.L., Geoff Hall 3, Daniel Rea 4, Ros Glasspool 5, Martin Highley 6, Gordon Jayson 7, et al. *Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer*. *Br J Cancer*, 2016. **114**(7): p. 723-30.
  137. Shahneen K Sandhu 1, W.R.S., George Wilding, Victor Moreno, Richard D Baird, et al. *The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial* *Lancet Oncol*, 2013. **14**(9): p. 882-92.
  138. Andrew Tutt 1 2, H.T., Maggie Chon U Cheang 3, Sarah Kernaghan 3 et al., *Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial*. *Nat Med*, 2018: p. 628-637.
  139. J.K. Litton, M.E.S., K.R. Hess, B.E. Adrada, R.K. Murthy, S. Damodaran, et al., *Neoadjuvant talazoparib for patients with operable breast cancer with a germline BRCA pathogenic variant*. *J Clin Oncol*, 2020. **38**(5): p. 388-394.
  140. A. Tutt, B.K., J. Garber, R. Gelber, E. McFadden, C. Goessl, 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)*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(suppl\_5): p. v43-v67.
  141. Emma Nolan 1 2, P.S., Antonia N Policheni 2 5, Phillip K Darcy 4 6, François Vaillant 1 2, et al. *Kathleen Cunningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab); Charles M Perou 9 10 11, Jane E Visvader 1 2, Daniel H D Gray 2 5, Sherene Loi 12 4, Geoffrey J Lindeman 13 14 15, Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for BRCA1-mutated breast cancer*. *Sci Transl Med*, 2017. **9**(393): p. eaal4922.
  142. SM Domchek, S.P.-V., Y-J Bang, YH Park, J Alexandre, J-P Delord, A Italiano, B You, S Bastian, et al. *An open-label, multitumor, phase II basket study of olaparib and durvalumab (MEDIOLA): Results in germline BRCA-mutated (gBRCAm) HER2-negative metastatic breast cancer (MBC)*. *Cancer Res*, 2018. **78**((4 Supplement)): p. PD6-PD11.

143. L. Tobalinal, J.A., E. Irving, *A meta-analysis of reversion mutations in BRCA genes identifies signatures of DNA end-joining repair mechanisms driving therapy resistance*. *Annals of Oncology*, 2021. **32**(1): p. 103-112.
144. Jae Jin Kim 1, S.Y.L., Ji-Hye Choi 3 et al., *PCAF-Mediated Histone Acetylation Promotes Replication Fork Degradation by MRE11 and EXO1 in BRCA-Deficient Cells*. *Molecular Cell*, 2020. **80**(2): p. 327-344.e8.
145. Stacey L Edwards 1, R.B., Christopher J Lord, Rachael Natrajan, Radost Vatcheva, Douglas A Levine, Jeff Boyd, Jorge S Reis-Filho, Alan Ashworth, *Resistance to therapy caused by intragenic deletion in BRCA2*. *Nature*, 2008. **451**(7182): p. 1111-5.
146. Janneke E. Jaspers, A.K., Ute Boon, Wendy Sol, Liesbeth van Deemter, et al. *Loss of 53BP1 Causes PARP Inhibitor Resistance in Brca1-Mutated Mouse Mammary Tumors*. *Cancer Discov*, 2013. **3**(1): p. 68.
147. Christopher J Lord 1, A.A., *BRCAness revisited*. *Nat Rev Cancer*, 2016. **16**(2): p. 110-20.
148. C Cruz 1, M.C.-B., S Gutiérrez-Enríquez 3, A Llop-Guevara 2, Y H Ibrahim 2, et al. *RAD51 foci as a functional biomarker of homologous recombination repair and PARP inhibitor resistance in germline BRCA-mutated breast cancer*. *Ann Oncol*, 2018. **29**(5): p. 1203-1210.
149. Modan B, H.P., Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, et al. , *National Israel Ovarian Cancer Study Group, Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and non-carriers of a BRCA 1 or BRCA 2 mutation*. *New Engl J Med*, 2001. **345**: p. 235-40.
150. Ursin G, H.B., Haile RW, Pike MC, Zhou N, Diep A, et al., *Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA 1/BRCA 2 mutations more than in other women?* *Cancer Res*, 1997. **57**: p. 3678-81.
151. I. Grabrick DM, H.L., Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et a, *Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer*. *JAMA*, 2000. **284**: p. 1791-8.
152. A. Weinberg-Shukron, M.R., P. Renbaum, S. Gulsuner, T. Walsh, O. Lobel, et al., *Essential role of BRCA2 in ovarian development and function*. *N. Engl. J. Med.* , 2018. **379**(11): p. 1042-1049.
153. S. Caburet, A.H., E. Dardillac, H. Creux, M. Lambert, S. Messiaen, et al., *A Homozygous Hypomorphic BRCA2 Variant Causes Primary Ovarian Insufficiency Without Cancer or Fanconi Anemia Traits*. 2019: p. 751644,.
154. M. Lambertini, O.G., A. Toss, H.A. Azim Jr., F.A. Peccatori, M. Ignatiadis, et al., , *Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients*. *Cancer Treat. Rev.*, 2017. **59**: p. 61-70.
155. S. Giscard d'Estaing, D.P., G.M. Lenoir, J.F. Guerin, R. Dante, *Upregulation of the BRCA1 gene in human germ cells and in preimplantation embryos*. *Fertil. Steril.*, 2005. **84**(3): p. 785-788.
156. Kai-Lun Hu, S.W., Xiaochang Ye, Dan Zhang\*, *Effects of BRCA gene mutation on female reproductive potential: A systematic review*. *Maturitas*, 2020. **137**: p. 11-17.

157. Chen Nahshon a, Yakir Segev a, Ofer Gemer b, Tomer Bar Noy a, *Should the risk for uterine cancer influence decision making for prophylactic hysterectomy in BRCA1/2 mutated patients- a systematic review and meta-analysis*. *Gynecologic Oncology*, 2021. **160**(3): p. 755-762.
158. Elizabeth Skrovanek, J.D.-J., Colleen Dunwoody, Susan Wesmiller, *Integrative Review of Reproductive Decision Making of Women Who Are BRCA Positive*. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*, 2020. **49**(6): p. 525-536.
159. Menon U, H.J., Sharma A, et al., *Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer*. *Hum Reprod*, 2007. **22**: p. 1573-7.
160. Staton AD, K.A., Cobb K, Mills MA, Ford JM., *Cancer risk reduction and reproductive concerns in female BRCA1/2 mutation carriers*. *Fam Cancer*, 2008. **7**: p. 179-86.
161. Quinn GP, V.S., Bower B, Friedman S, Keefe DL., *Decisions and ethical issues among BRCA carriers and the use of preimplantation genetic diagnosis*. *Minerva Med*, 2009. **100**: p. 371-83.
162. Julian-Reynier C, F.R., Coupier I, et al., *BRCA1/2 carriers: their childbearing plans and theoretical intentions about having preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis*. *Genet Med*, 2012. **14**: p. 527-34.
163. Hoskins LM, G.M., *Anticipatory loss and early mastectomy for young female BRCA1/2 mutation carriers*. *Qual Health Res*, 2012. **22**: p. 1633-46.
164. Ormondroyd E, D.L., Moynihan C, et al. , *Attitudes to reproductive genetic testing in women who had a positive BRCA test before having children: a qualitative analysis*. *Eur J Hum Genet*, 2012. **20**: p. 4-10.

## **XVI. Annexe**

### **A.1 Liste des figures**

<b>Numéro</b>	<b>Titre</b>
<b>Figure 1</b>	Lambeau myocutané trans droit de l'abdomen [17]
<b>Figure 2</b>	Lambeau de perforation épigastrique inférieure profonde [17]
<b>Figure 3</b>	Prise en charge des patients porteurs d'une mutation BRCA [17]

### **A.2 Liste des tableaux**

<b>Numéro</b>	<b>Titre</b>
<b>Tableau 1:</b>	Echelle de facteurs de risques de cancer du sein en fonction des antécédents familiaux
<b>Tableau 2:</b>	Mutation BRCA et âge de survenue de cancer du sein et/ou de l'ovaire
<b>Tableau 3:</b>	Gène BRCA et risque de cancer du sein et de l'ovaire en fonction de l'âge