

# PRÉVENTION PRIMAIRE ET SECONDAIRE CHEZ LES FEMMES À HAUT RISQUE DE CANCER MAMMAIRE

V. BLERET (1), J. DESREUX (1), P. CUSUMANO (1), PH. HERMAN (1), F. KRIDELKA (2), N. REMACLE (1),  
A. THILLE (1), E. LIFRANGE (3)

**RESUME :** Le risque de cancer mammaire est déterminé par de nombreux facteurs; certains génétiques liés à l'histoire familiale, d'autres personnels tels que la vie reproductive ou les antécédents médicaux. Une femme à haut risque doit bénéficier d'un screening spécifique incluant l'examen clinique, la mammographie, l'échographie et la résonance magnétique nucléaire. Mais elle peut aussi bénéficier d'une hormonoprévention ou/et d'une chirurgie prophylactique telle que la salpingo-ovariectomie bilatérale et la mastectomie bilatérale.

**MOTS-CLÉS :** *BRCA1/2 - Cancer du sein - Cancer de l'ovaire - Prévention*

## INTRODUCTION

Les syndromes de prédisposition génétique au cancer du sein sont responsables d'environ 5% des cancers mammaires. Les plus fréquentes sont les mutations BRCA1 et BRCA2 qui prédisposent, non seulement au cancer du sein, mais également au cancer de l'ovaire : la mutation BRCA1 entraîne un risque cumulé à l'âge de 70 ans de 55 à 85% pour le cancer du sein et d'environ 40% pour le cancer de l'ovaire alors que la mutation BRCA2 entraîne un risque de 37 à 85% pour le sein et de 11 à 27% pour l'ovaire (1) (Fig. 1).

Mais outre ces patientes porteuses des mutations génétiques BRCA1/2 avérées, il existe une population de patientes à plus haut risque de cancer mammaire qu'il est important d'identifier afin de leur offrir une prévention primaire et secondaire adaptée. Pour définir au mieux ces patientes, il existe différents modèles d'évaluation dont le modèle de Tyrer-Cuzick. Ce modèle de Tyrer-Cuzick tient compte, non seulement des variables des modèles de Gail et de Claus (antécédents familiaux maternels et paternels de cancer du sein et de l'ovaire ainsi que l'âge au diagnostic, âge à la ménarche, âge à la première grossesse, statut ménopausique, race/ethnie, antécédents personnels de biopsies et d'hyperplasie atypique), mais également de variables telles que l'indice de masse corporelle, l'exis-

## PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION FOR WOMEN AT HIGH RISK FOR BREAST CANCER

**SUMMARY :** Many factors determine a woman's risk of breast cancer; some genetic are related to family history, others are based on personal factors such reproductive and medical history. A high-risk woman must benefit of a specific screening regimen including breast examination, mammography, ultrasonography and contrast material-enhanced magnetic resonance. But she can also benefit of chemo prevention or/and risk-reducing surgery such bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy.

**KEYWORDS :** *BRCA1/2 - Breast cancer - Ovarian cancer - Risk reduction*

tence d'un traitement hormonal de substitution et le caractère bilatéral des cancers mammaires (2) (Tableau I).

## PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AU CANCER DU SEIN ET DE L'OVAIRE

Les syndromes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire se transmettent de façon autosomique dominante et associent souvent les caractéristiques suivantes :

- cancers retrouvés sur plusieurs générations (probabilité de transmission de  $\frac{1}{2}$ ),
- survenue plus précoce et,
- croissance plus rapide.

Ces syndromes de prédisposition associent également plusieurs cancers d'organes particuliers (syndrome sein-ovaire, ...).

Il est donc important de penser à l'existence éventuelle d'un syndrome de prédisposition en présence de :

- cancers multiples ovaires/seins dans une famille dont au moins un au premier degré;
- cancer mammaire survenant avant l'âge de 35 ans;
- association chez un même individu de 2 ou plusieurs cancers primitifs soit de même nature (ex : cancer mammaire bilatéral) ou de natures différentes (ex. : cancer du sein et de l'ovaire chez la même patiente);
- cancer du sein chez l'homme.

En cas de suspicion de plus haut risque de cancer mammaire, la patiente peut être adres-

(1) Service de Sénologie CHU de Liège.

(2) Chef de Service, Service de Gynécologie-Obstétrique CHU de Liège.

(3) Chef de Service, Service de Sénologie CHU de Liège.

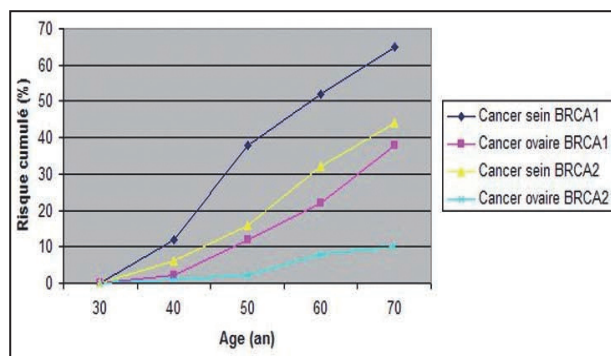


Figure 1. Risque cumulé de cancer mammaire et ovarien en fonction de l'âge chez les femmes mutées BRCA1/2.

sée en consultation vers un service spécialisé où elle bénéficiera d'une évaluation de son risque personnel selon le modèle IBIS de Tyrer-Cuzick (2). Si cette évaluation oriente vers un syndrome de prédisposition génétique, la patiente sera dirigée vers une consultation de conseil génétique.

Toutefois, les syndromes sein-ovaire peuvent parfois être difficiles à détecter en cas de cancer du sein après 50 ans, de cancer de l'ovaire après 60 ans, de prédisposition transmise par les hommes, de familles restreintes ou avec peu d'apparentées féminines.

## SURVEILLANCE MAMMAIRE

Les cancers survenant chez les patientes mutées BRCA1 sont, dans environ 57% des cas, des tumeurs triple négatives (absence de récepteurs hormonaux et HER2 négatif) possédant un temps de doublement extrêmement rapide (de l'ordre de 1 à 2 mois) et se disséminant par voie hématogène. Par contre, ceux survenant chez les patientes mutées BRCA2 sont plus souvent hormonodépendants (23% de tumeurs triple négatives) avec un temps de doublement plus classique (3 mois), comme observé chez les patientes non mutées BRCA (14% de tumeurs triple négatives) (3). De plus, ces tumeurs malignes se présentent régulièrement sous un aspect bénin à l'imagerie. De ce fait, toute lésion mise en évidence chez une patiente porteuse d'une mutation BRCA doit, dès lors, être considérée comme potentiellement cancéreuse jusqu'à preuve du contraire.

La mammographie est peu sensible (sensibilité de 33-40%) étant donné qu'elle s'adresse à des femmes dont les seins sont régulièrement denses en raison de leur plus jeune âge et de l'existence d'une mutation interférant avec le contrôle de la prolifération mammaire. Par ailleurs, l'exposition répétée aux radiations ionisantes est susceptible de majorer le risque d'événements

TABEAU I. COMPARAISON DES MODÈLES DE GAIL, CLAUS ET TYRER-CUZICK

	Gail	Claus	Tyrer-Cuzick
Antécédents familiaux de cancer du sein	x	x	x
Age ménarche	x		x
Parité			x
Age 1ère grossesse	x		x
Age ménopause			x
Traitement hormonal de substitution			x
Nombre de biopsies mammaires	x		x
Hyperplasie atypique	x		x
Race/Ethnicité	x		x
Age au diagnostic		x	x
Antécédents familiaux de cancer de l'ovaire		x	x
Mutation BRCA1/2		x	x
Index de masse corporelle (IMC)			x

indésirables chez ces patientes porteuses d'une mutation interférant avec la réparation de l'ADN. Toutefois, la mammographie reste la meilleure technique de détection des micro-calcifications présentes dans 12% des tumeurs BRCA1 et 73% des tumeurs BRCA2. Par ailleurs, la numérisation directe permet de réduire la dose de radiations ionisantes de 25% et augmente le taux de cancers détectés (4-6).

L'échographie est plus sensible que la mammographie chez les femmes à risque (sensibilité de 83%), ce qui en fait l'examen de première intention en association avec l'IRM (4-6).

L'IRM présente, quant à elle, une sensibilité de 70-95%. Elle permet la détection de lésions de plus petite taille avec un moindre taux d'envahissement ganglionnaire associé. Mais, sa spécificité est faible engendrant des faux positifs avec stress, contrôles rapprochés et procédures invasives qui peuvent conduire à l'abandon du suivi. Toutefois, la spécificité augmente lors de la répétition des IRM chez une même patiente.

Il n'existe encore, à l'heure actuelle, aucune étude démontrant un impact de la surveillance répétée par IRM et bilan sénologique conventionnel (examen clinique, mammographie, échographie) sur la mortalité des patientes BRCA, vraisemblablement en raison du faible nombre de patientes et du peu de recul disponible (4-9).

Le schéma de surveillance mammaire idéal semble comprendre un examen IRM 1 x/an et

un bilan sénologique conventionnel 1 x/an, sans oublier l'autopalpation régulière. Ce schéma de suivi devrait débuter 5 ans avant l'âge de survenue du cancer le plus précoce dans la famille et au plus tard à 30 ans et devra être adapté en fonction de l'âge de la patiente et des co-morbidités.

**SURVEILLANCE OVARIENNE**

La surveillance ovarienne par dosage du CA125 tous les 6 mois, avec échographie-doppler transvaginale en cas d'anomalie des taux sériques de CA125, n'a pas démontré d'efficacité dans la détection des cancers ovariens à un stade précoce chez les patientes à plus haut risque de cancer ovarien (10, 11).

**SALPINGO-OVARIECTOMIE PROPHYLACTIQUE**

La salpingo-ovariectomie prophylactique est recommandée car elle diminue le risque de cancer de l'ovaire de 95% et celui de cancer du sein de 50%, et diminue également la mortalité spécifique par cancer du sein et de l'ovaire (12-15) (Tableau II).

L'ovariectomie prophylactique seule est insuffisante car les cancers ovariens sont associés, dans environ 50% des cas, à des cancers tubaires primitifs (12). L'âge idéal pour réaliser cette intervention se situe entre 40 et 45 ans s'il n'existe plus de désir de grossesse.

L'association d'une hystérectomie à la salpingo-ovariectomie prophylactique n'est pas une obligation car il n'y a pas d'augmentation du risque de cancers endométriaux dans la population mutée BRCA. Toutefois, cette hystérectomie permet l'introduction d'un THS (Traitement Hormonal de Substitution) par estrogènes seuls qui ne modifie pas le bénéfice mammaire de la salpingo-ovariectomie; elle est donc à proposer aux patientes ne présentant pas de contre-indications au THS. En cas de contre-indication au THS ou de refus de la patiente, il est recommandé de s'assurer de la normalité de l'endomètre par réalisation d'une hystéroscopie avant la salpingo-ovariectomie. Il n'en va pas de même pour les patientes porteuses d'un syndrome de Lynch (syndrome associant cancer du côlon, des ovaires, de l'endomètre et de l'urothélium) chez qui une hystérectomie prophylactique doit être proposée au vu du haut risque de cancer endométrial associé.

La sanction chirurgicale doit être discutée avec la patiente en présentant :

- les risques chirurgicaux liés à l'enlèvement d'organes *a priori* sains;
- le risque d'une éventuelle conversion en laparotomie pour «staging» car il existe environ 6,5% de lésions ovariennes occultes découvertes lors de la salpingo-ovariectomie prophylactique (13);
- le caractère généralement plus sévère des symptômes post-ménopausiques chez les jeunes femmes ovariectomisées affectant la qualité de vie (15);
- et le risque accru d'ostéoporose, de Parkinson et de démence en cas de ménopause précoce non substituée (15) (Fig 2).

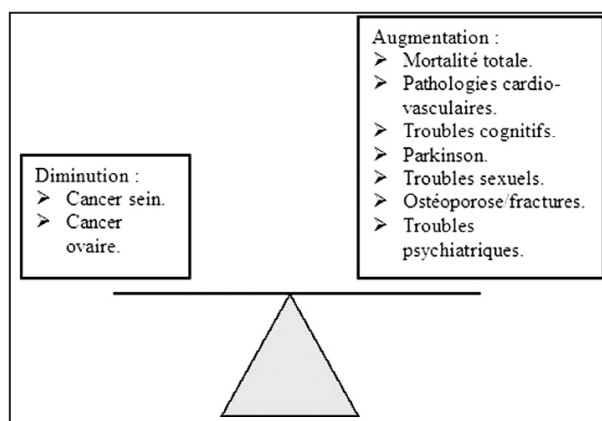


Figure 2. Impact de la salpingo-ovariectomie prophylactique bilatérale sur la santé à long terme.

TABLEAU II. IMPACT DE LA SALPINGO-OVARIECTOMIE PROPHYLACTIQUE BILATÉRALE EN CAS DE MUTATION BRCA1/2 (14)

	Groupe témoin	Groupe BPSO	HR
<b>Incidence cancer ovaire/péritoine</b>	6%	1% (ATDC C+ sein) 2% (pas ATDC C+ sein)	0,14 0,28
<b>Incidence cancer sein</b>	20% (BRCA1) 23% (BRCA2)	14% (BRCA1) 7% (BRCA2)	0,63 0,36
<b>Mortalité totale</b>	10%	3%	0,4
<b>Mortalité par cancer ovaire/péritoine</b>	6%	2%	0,44
<b>Mortalité par cancer sein</b>	3%	0,40%	0,21
BPSO = Salpingo-Ovariectomie Prophylactique Bilatérale HR = Hasard Ratio			

## MASTECTOMIE PROPHYLACTIQUE

La mastectomie bilatérale prophylactique a une efficacité prouvée en termes de réduction de l'incidence et de la mortalité du cancer mammaire. La réduction de l'incidence du cancer du sein varie de 90 à 95% en cas d'ovariectomie prophylactique bilatérale associée (16).

La réduction du risque est directement liée à la quantité de tissu mammaire retiré. Ce principe doit toujours être présent à l'esprit dans le choix de la technique chirurgicale utilisée : mastectomie totale, mastectomie avec épargne cutanée laissant de 5 à 10% de tissu glandulaire et diminuant l'incidence du cancer du sein de 85% et mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire.

Cette approche comporte des inconvénients physiques, psychiques et un risque de cancer résiduel.

Il est donc important d'informer au mieux les patientes et de planifier de façon optimale la reconstruction. Par ailleurs, l'indication n'étant pas urgente, un délai de réflexion d'un an et une consultation en psychologie médicale sont souhaitables, de même qu'une consultation en chirurgie plastique. Cette thématique sera plus spécifiquement développée dans l'article suivant de ce numéro.

## HORMONOPRÉVENTION

Le tamoxifène (SERM) a démontré son efficacité en cancérologie mammaire en termes de réduction du risque de carcinomes mammaires *in situ* ou invasifs exprimant les récepteurs hormonaux, de diminution du nombre de tumeurs controlatérales et de prévention des rechutes locales ou à distance. Chez les patientes à haut risque, l'étude IBIS I (tamoxifène 20 mg/j pendant 5 ans) a démontré une réduction de 49% du risque de cancer invasif et de 50% du risque de DCIS (Ductal Carcinoma *In Situ*), avec persistance du bénéfice à 10 ans, alors que la plupart des effets secondaires s'estompent après 5 ans de traitement. Le tamoxifène constitue le seul traitement pour les femmes pré-ménopausées à haut risque. Les risques liés au tamoxifène sont le cancer de l'endomètre, l'accident vasculaire cérébral, la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la cataracte. L'utilisation du tamoxifène nécessite une surveillance des taux d'estradiol et un traitement par agonistes de la LHRH en cas d'hyperstimulation ovarienne (17, 18).

En ce qui concerne le raloxifène, l'étude STAR (tamoxifène 20 mg/j vs raloxifène 60

mg/j chez les femmes ménopausées) a démontré une réduction du risque de cancer invasif du sein de 44% sans impact sur les DCIS. La tolérance au raloxifène est équivalente en termes de qualité de vie, mais meilleure en termes de risque d'embolie pulmonaire (faible) et de cancer de l'endomètre (non significatif). Le coût du raloxifène est cependant 10 fois supérieur à celui du tamoxifène (17, 18).

Pour les inhibiteurs de l'aromatase, deux études sont en cours : IBIS II DCIS (tamoxifène vs anastrozole en cas de DCIS ER/PgR+) et IBIS II prévention (anastrozole vs placebo chez les patientes à haut risque selon le modèle de GAIL) (17, 18).

Sur base de ces études, les SERMs peuvent être proposés aux femmes à haut risque de cancer du sein à partir de 35 ans (tamoxifène) ou en post-ménopause (raloxifène), surtout s'il y a risque d'ostéopénie ou d'ostéoporose et sans antécédents cérébro-vasculaires, thrombophlébite profonde, embolie pulmonaire, cataracte ou THS. Cette hormonoprévention non remboursée en Belgique (contrairement aux USA) doit faire l'objet d'une évaluation soignée du risque/bénéfice et d'une discussion avec la patiente. En effet, l'ESMO (European Society for Medical Oncology) ne recommande pas la prévention, contrairement aux américains.

La chimioprévention ne doit pas non plus nous faire oublier l'intérêt de modifier le style de vie des patientes en favorisant des régimes pauvres en graisses ainsi que la perte pondérale et en augmentant l'activité physique (19, 20).

## CONCLUSION

Actuellement, les médecins, qu'ils soient généralistes ou spécialistes, sont de plus en plus fréquemment confrontés à la gestion de patientes présentant un plus haut risque de cancer mammaire ou porteuses de mutations BRCA1/2 avérées, nécessitant une gestion spécifique tant sur le plan sénologique que gynécologique. Il est donc important d'identifier au mieux cette population et de lui proposer une prise en charge optimale en termes de prévention primaire et secondaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al.— Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 2003, **72**, 1117-1130.



2. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J.— A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*, 2004, **23**, 1111-1130.
3. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al.— Clinical and pathological characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 4282-4288.
4. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al.— Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography and clinical breast examination. *JAMA*, 2004, **292**, 1317-1325.
5. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al.— Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer : a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*, **365**, 1769-1778.
6. Kuhl Chrading S, Leutner CC, et al.— Mammography, breast ultrasound and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 8469-8476.
7. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al.— Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 427-437.
8. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, et al.— Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study) : interim results. *Radiology*, 2007, **242**, 698-715.
9. Kriege M, Brekelmans CT, Peterse H, et al.— Tumor characteristics and detection method in the MRISC screening program for the early detection of hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, **102**, 357-363.
10. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts H, et al.— Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer*, 2009, **124**, 919-923.
11. Olivier Ri, Lubsen-Brandtsma MA, Verhoefs, et al.— CA125 and transvaginal ultrasound monitoring in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2006, **100**, 20-26.
12. Callahan MJ, Crum CP, Meideros F, et al.— Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 3985-3990.
13. Rabban JT, Barnes M, Chen LM, et al.— Ovarian pathology in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations, emphasizing the differential diagnosis of occult primary and metastatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2009, **33**, 1125-1136.
14. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al.— Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*, 2010, **304**, 967-975.
15. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, et al.— Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int*, 2008, **14**, 111-116.
16. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al.— Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 1055-1062.
17. Cuzick J.— IBIS II : a breast cancer prevention trial in postmenopausal women using the aromatase inhibitor anastrozole. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, **8**, 1377-1385.
18. Cuzick J.— Chemoprevention of breast cancer. *Breast Cancer*, 2008, **15**, 10-16.
19. Lahmann PH, Schulz m, Hoffman K, et al.— Long-term weight change and breast cancer risk : the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Br J Cancer*, 2005, **93**, 582-589.
20. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM.— Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*, 2011, **186**, 13-42.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr V. Bleret, Service de Sénologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique  
E-mail : valerie.bleret@base.be