



HAL
open science

Les femmes mutées BRCA

M. Gutowski

► **To cite this version:**

M. Gutowski. Les femmes mutées BRCA. 35^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Montpellier, 2013. Traitement personnalisé des cancers du sein : impact sur la prise en charge loco-régionale, Nov 2013, Montpellier, France. pp.169. <hal-03580481>

HAL Id: hal-03580481

<https://hal.science/hal-03580481v1>

Submitted on 18 Feb 2022

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

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



HAL Authorization

Les femmes mutées **BRCA**

BRCA mutation carriers

M. Gutowski

Mots clés : mutation BRCA1/2, traitement locorégional, chirurgie conservatrice du sein, mastectomie prophylactique controlatérale

Keywords: BRCA1/2 mutation, locoregional treatment, breast conserving surgery contralateral prophylactic mastectomy

Les gènes suppresseurs de tumeur *BRCA1* et *BRCA2* (*BReast CAncer gene*) participent à la stabilité du génome et sont impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN, de la régulation de la transcription et de la structure de la chromatine [1]. Les femmes porteuses de mutations délétères des gènes *BRCA1/2* représentent environ 5 % des cancers du sein traités. Dans une étude prospective publiée récemment sur 978 patientes *BRCA1* et 909 *BRCA2*, les risques cumulés à 70 ans de développer un cancer du sein sont de l'ordre de 60 % en cas de mutation *BRCA1* et de 55 % pour *BRCA2*. Pour le cancer de l'ovaire, les risques sont de 59 et 62 % respectivement [2]. La majeure partie de ces femmes mutées optent pour l'instant en France pour une prise en charge de type surveillance, mais le taux de mastectomies prophylactiques est actuellement en hausse. Lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué, le chirurgien informe et conseille la patiente. La principale question va être celle de la conservation du sein, mais sera le plus souvent suivie d'interrogations sur la chirurgie prophylactique controlatérale associée à une reconstruction immédiate. Par ailleurs, la discussion inclura inévitablement l'indication de la prophylaxie ovarienne.

Peut-on proposer un traitement conservateur à une patiente mutée *BRCA1/2* ?

Le traitement conservateur du sein repose sur l'association d'un geste chirurgical en berges saines avec marges satisfaisantes et d'une radiothérapie (recommandations INCa et HAS). De façon globale, le risque de récurrence dans le sein traité est d'environ 10 % dans les 10-15 ans suivant la prise en charge initiale. Il est donc important de savoir pour les patientes mutées si le taux de récurrence locale est plus élevé que dans les formes sporadiques et s'il justifie la réalisation d'une mastectomie systématique. De plus, il a été mis en évidence *in vitro* une augmentation de la radiosensibilité de souches cellulaires comportant une protéine *BRCA1* non fonctionnelle [3]. On pourrait donc craindre pour ces femmes mutées une radiosensibilité excessive, voire un sur-risque de cancer sur un traitement conservateur incluant une radiothérapie. Nous allons donc examiner en premier lieu les taux de récurrences chez ces femmes mutées et traitées pour cancer du sein puis en second lieu la toxicité liée à la radiothérapie. Il est à noter au préalable qu'il n'y a pas d'études prospectives randomisées de forte puissance pour répondre à ces questions.

Taux de récurrences locales des traitements conservateurs chez les femmes mutées BRCA1/2

Plusieurs études publiées traitent cette question. Les principales sont les suivantes.

- *L'étude de Milan [4]* a suivi une cohorte de 54 patientes mutées appariée selon l'âge, la taille tumorale et le moment de la chirurgie avec 162 patientes atteintes de cancers sporadiques entre 1994 et 2007. Toutes ont eu un traitement conservateur. L'incidence des récurrences ou nouveaux cancers dans les seins traités était de 27 % pour les femmes mutées contre 4 % dans le groupe contrôle ($p = 0,03$).
- *Haffty [5]* a analysé une population de femmes de moins de 42 ans dont 22 étaient mutées et 105 avaient eu un cancer sporadique. Après 12 ans de suivi, des différences significatives ont été retrouvées en faveur du groupe des patientes mutées en termes de risque de récurrence dans le sein traité (49 % *vs* 21 %, $p = 0,007$) et de cancer controlatéral (42 % *vs* 9 %, $p = 0,001$). Mais il est à noter qu'aucune patiente du groupe muté n'avait eu d'annexectomie prophylactique ou ne prenait de tamoxifène.
- *Brekelmans et al.* ont comparé 170 patientes *BRCA1*, 90 *BRCA2* et 238 patientes non *BRCA1/2* mais avec histoire familiale à 759 patientes avec forme sporadique de cancer [6]. Un traitement conservateur a été réalisé chez 46 % des *BRCA1*,

39 % des *BRCA2*, 47 % des non *BRCA1/2* et 55 % des formes sporadiques. Le taux de récurrence locale à 10 ans était de 16 %, 17 %, 15 % et 21 % pour *BRCA1*, *BRCA2*, les non *BRCA1/2* et les formes sporadiques respectivement ($p = 0,6$). Pour le sous-groupe des patientes conservées, ce taux n'était pas non plus significatif en analyse multivariée mais les auteurs soulignent que le nombre d'événements était faible.

- *Robson et al.* ont recherché les mutations fondatrices *BRCA1/2* dans deux cohortes de femmes juives ashkénazes traitées pour cancer du sein entre 1980 et 1995 [7]. L'analyse génétique a pu être réalisée chez 496 femmes, dont 56 présentaient une mutation. Après un suivi médian de 116 mois, le taux de récurrence locale était de 12 % chez les patientes mutées et de 8 % chez les femmes non mutées ($p = 0,68$). Le seul facteur influençant significativement ce taux était l'âge inférieur à 50 ans au moment du diagnostic ($p = 0,002$).
- *Pierce et al.* ont comparé le taux de récurrence locale chez 655 femmes présentant une mutation *BRCA1/2* et traitées pour un cancer du sein soit par conservation ($n = 302$), soit par mastectomie ($n = 353$) [8]. La récurrence locale était significativement plus fréquente dans le groupe « chirurgie conservatrice » que pour les patientes mastectomisées : 23,5 % *vs* 5,5 % à 15 ans de recul, mais ce taux devenait non significatif dans le sous-groupe des patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. En revanche, la réalisation d'une mastectomie plutôt qu'un traitement conservateur n'a eu aucun impact sur la survie globale ou les risques de récurrence régionale ou à distance. Les événements les plus fréquents étaient l'apparition d'un cancer controlatéral (jusqu'à 40 %).
- *La série de l'Institut Curie* [9] a étudié 131 patientes avec une histoire familiale de cancer du sein et/ou de l'ovaire, comparées à 261 patientes du groupe contrôle ayant présenté un cancer du sein de type sporadique. Après analyse génétique 20,6 % étaient mutées *BRCA1/2*. Après un suivi médian de 161 mois, il n'y avait pas de différence significative en termes de récurrence homolatérale entre les groupes de patientes mutées, à risque non mutées ou contrôles. En analyse multivariée, seul l'âge était un facteur de récurrence locale.

*Y a-t-il une différence de risque de récurrence locale (RL) chez les femmes mutées *BRCA1* ou 2 avec traitement conservateur ?*

Selon Metcalfe [10], sur 396 femmes mutées et conservées pour des cancers de stades I ou II, le risque à 5 ans de RL était de 5,8 % et de 12,9 % à 10 ans. La

chimiothérapie, la radiothérapie et l'annexectomie diminuaient significativement ces risques. Cependant, le taux de RL à 15 ans n'était pas significativement différent entre *BRCA1* et *BRCA2* : 14 et 20,6 % respectivement. Cependant Pierce a retrouvé une différence significativement plus élevée de rechute dans le sein traité pour les patientes *BRCA2* avec un hazard ratio de 2,9 par rapport à *BRCA1* ($p = 0,019$) [8].

Facteurs pronostiques influençant le taux de RL après TC chez les patientes mutées

D'après Smith [11], on peut classer les facteurs influençant le risque de récurrence locale des patientes mutées en 4 catégories :

- facteur augmentant le risque : âge jeune lors du diagnostic ;
- pas d'effet : type de mutation, *BRCA1* ou *BRCA2*, mastectomie controlatérale prophylactique ;
- diminution de risque incertaine : tamoxifène adjuvant, annexectomie ;
- facteurs diminuant le risque : chimiothérapie adjuvante, radiothérapie du sein traité.

Toxicité de la radiothérapie

Il s'agit d'une question pour laquelle la bibliographie est relativement pauvre. Pierce *et al.* ont analysé une cohorte de 71 femmes mutées *BRCA1/2* comparée à 213 femmes atteintes de cancers sporadiques [12]. Il n'a pas été retrouvé de différence significative à 7,5 ans en termes de toxicité cutanée aiguë ou tardive, de toxicité sous-cutanée, pulmonaire ou osseuse. Une autre étude anglaise a comparé 55 femmes mutées *BRCA1/2* à 55 autres constituant le groupe contrôle et traitées pour cancer du sein sporadique. Il n'y avait pas de différence significative de traitement, notamment en termes de chimiothérapie ou d'hormonothérapie adjuvante, mais également concernant le plan de traitement en radiothérapie (volumes, fractions, dose et boost). Le recul médian était de près de 7 ans. Il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de douleur, de fractures tardives, de fibrose pulmonaire, de nécrose cutanée, de péricardite. De même l'œdème, la fibrose, les télangiectasies et les douleurs chroniques n'étaient pas significativement différents. Enfin une évaluation du résultat esthétique sur photographies n'a pas retrouvé de différence au niveau des taux de déformations et de séquelles du sein traité. Nous pouvons donc conclure qu'actuellement il n'y a

pas de preuves d'augmentation de la toxicité aiguë ou des séquelles tardives liées à la radiothérapie chez les patientes mutées.

Quel est le risque controlatéral et son impact sur la survie ?

La survenue d'un cancer controlatéral est un événement fréquent chez les patientes mutées. Sur une série de 810 femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I ou II appartenant à des familles où des mutations *BRCA1* ou 2 ont été diagnostiquées, le risque de cancer controlatéral à 15 ans était de 36,1 % pour *BRCA1* et de 28,5 % pour *BRCA2* [13]. Ce risque était d'autant plus important que le diagnostic avait été posé avant 50 ans et que le nombre d'apparentés atteints était élevé. Ce risque important a conduit à la réalisation de mastectomies controlatérales prophylactiques dont l'impact sur la survie a pu être analysé dans les deux études suivantes.

- Dans *l'étude de la Mayo Clinic* [14], une série de 385 femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I – II traitées entre 1971 et 1993 avec une histoire familiale de cancer du sein a été comparée à un groupe contrôle de 385 patientes sans histoire familiale. La survie globale à 10 ans des femmes ayant bénéficié d'une mastectomie prophylactique controlatérale était de 83 % contre 74 % pour les autres ($p = 0,001$).
- Dans *l'étude de Evans* [15], 105 femmes mutées *BRCA1/2* traitées pour cancer du sein entre 1985 et 2010 ont bénéficié d'une mastectomie controlatérale prophylactique et ont été comparées à une groupe de 593 femmes mutées sans chirurgie controlatérale prophylactique. La survie globale à 10 ans était de 89 % chez les femmes ayant eu une mastectomie controlatérale prophylactique et 71 % pour les autres ($p < 0,001$). Ce bénéfice restait même significatif en fonction de l'annexectomie prophylactique, du type de mutation, du grade et du stade.

On peut cependant remarquer que les périodes d'inclusion de ces études étaient très étalées dans le temps et donc qu'une grande variabilité existait dans les traitements adjuvants systémiques.

Au vu de ces éléments, y a-t-il une conduite à tenir ?

La prise en charge d'une femme mutée atteinte d'un cancer du sein est complexe. Il semble que du point de vue du sein atteint, une chirurgie conservatrice suivie

d'une radiothérapie soit envisageable, et qu'en tout cas il n'y ait pas d'indication systématique de mastectomie. En revanche, le risque d'apparition d'un cancer controlatéral est élevé, et il semble même qu'un bénéfice sur la survie globale puisse être finalement retrouvé, même si les études manquent encore de puissance et d'homogénéité de traitement notamment systémique. Cependant, la proposition d'une mastectomie controlatérale prophylactique devra être mise en perspective avec le pronostic de la tumeur initiale, les risques chirurgicaux, le souhait de la patiente et les conséquences sur sa qualité de vie. Ce d'autant que le cheminement de réflexion peut finalement revenir sur le sein atteint et faire préférer à une patiente une mastectomie bilatérale à un traitement conservateur d'un côté et une mastectomie prophylactique de l'autre, et éventuellement éviter la radiothérapie. Dans le cadre de cette discussion, la réalisation d'une annexectomie prophylactique devra également être abordée, notamment son impact sur le risque controlatéral qui peut être diminué de moitié en fonction de l'âge où elle est réalisée et du type de mutation [16].

Références

1. Moses RE, O'Malley BW (2012) DNA transcription and repair: a confluence. *J Biol Chem* 287: 23266-70
2. Mavaddat N, Peock S, Frost D *et al.* (2013) Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 105: 812-22
3. Venkitaraman AR (2002) Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 108: 171-82
4. Garcia-Etienne CA, Barile M, Gentilini OD *et al.* (2009) Breast-conserving surgery in BRCA1/2 mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol* 16: 3380-7
5. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ *et al.* (2002) Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 359: 1471-7
6. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C *et al.* (2007) Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 43: 867-76
7. Robson ME, Chappuis PO, Satagopan J *et al.* (2004) A combined analysis of outcome following breast cancer: differences in survival based on BRCA1/BRCA2 mutation status and administration of adjuvant treatment. *Breast Cancer Res* 6: R8-R17
8. Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA *et al.* (2010) Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 121: 389-98
9. Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B *et al.* (2010) Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in BRCA1/2 mutation carriers? Long-term results and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 120: 119-26

10. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P *et al.* (2011) Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 127: 287-96
11. Smith KL, Isaacs C (2011) BRCA mutation testing in determining breast cancer therapy. *Cancer J* 17: 492-9
12. Pierce LJ, Strawderman M, Narod SA *et al.* (2000) Effect of radiotherapy after breast-conserving treatment in women with breast cancer and germline BRCA1/2 mutations. *J Clin Oncol* 18: 3360-9
13. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P *et al.* (2011) Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 104: 1384-92
14. Boughey JC, Hoskin TL, Degenim AC *et al.* (2010) Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 17: 2702-9
15. Evans DG, Ingham SL, Baidam A *et al.* (2013) Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 140: 135-42
16. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM (2009) Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101: 80-7