

A decorative graphic consisting of several overlapping circles and leaf-like shapes. One large circle is a vibrant pink, while others are in shades of grey and dark red. The shapes overlap to create various tones and textures.

# ***Les femmes mutées BRCA1/2***

***Marian GUTOWSKI – Isabelle COUPIER***  
***SFSPM – 15 Novembre 2013***



Institut régional du **Cancer**  
Montpellier | Val d'Aurelle

**Marian GUTOWSKI**

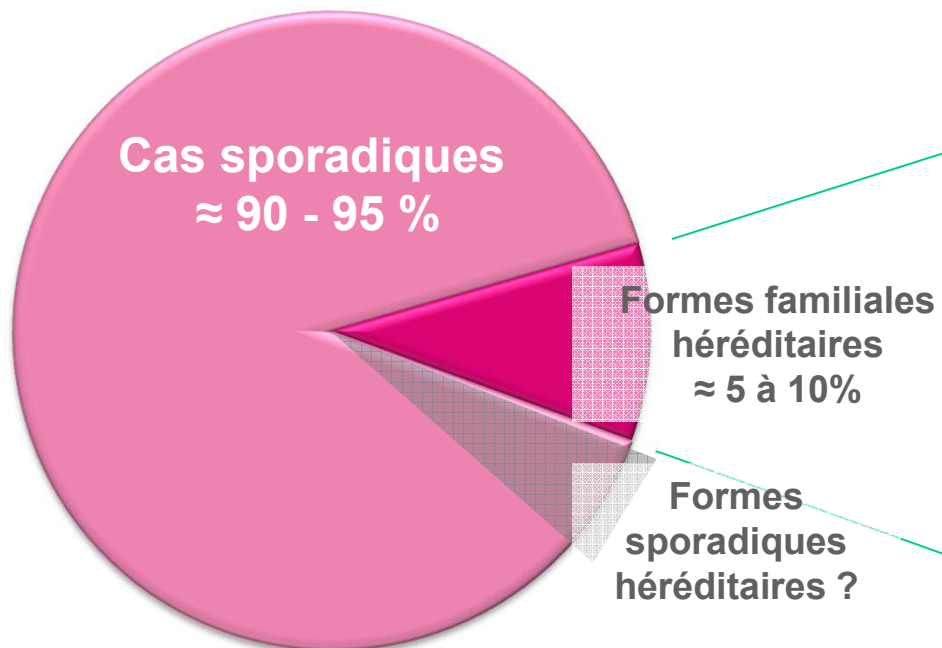
Pas de conflits d'intérêt

**Isabelle COUPIER**

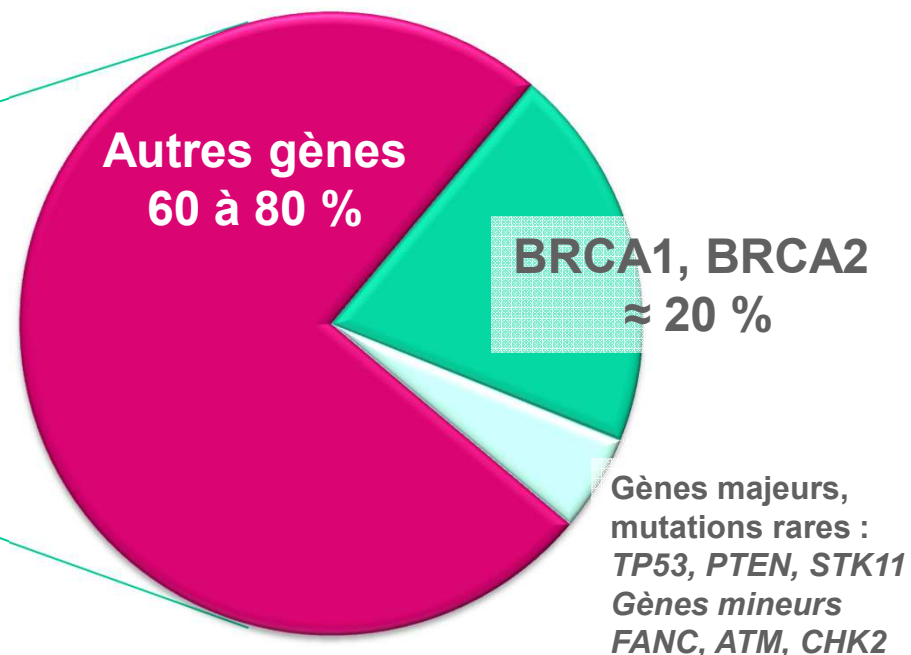
Pas de conflits d'intérêt

- **Gènes suppresseurs de tumeurs BRCA1/2 : stabilité du génome**
  - Mécanismes de réparation de l'ADN
  - Régulation de la transcription
  - Structure de la chromatine
- **Traitement local des femmes mutées BRCA :**
  - Peut-on proposer un traitement conservateur ?
  - Quel est le risque controlatéral ?
  - Quel est le bénéfice d'une MPC ?
  - Impact de l'annexectomie prophylactique ?
  - Conduite(s) à tenir ?

## Cancer du sein



## Formes familiales héréditaires



## BRCA1, BRCA2

Transmission autosomique dominante

Pénétrance élevée

- Risque cancer sein/ovaire
- Variabilité inter et intra familiale

## Risque cumulé à 70 ans

Mavaddat N, JNCI 2013;105(11):812-822



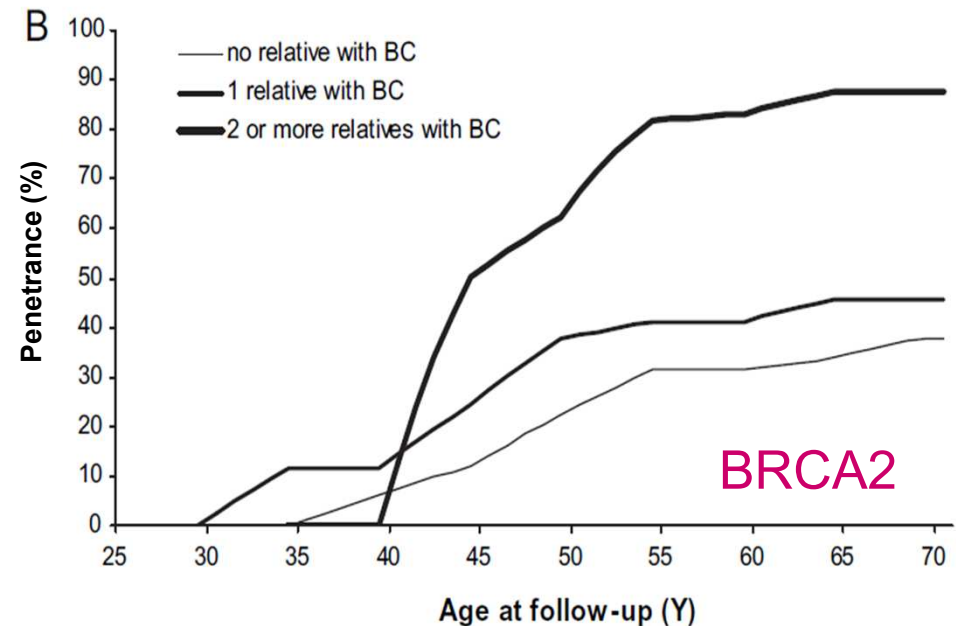
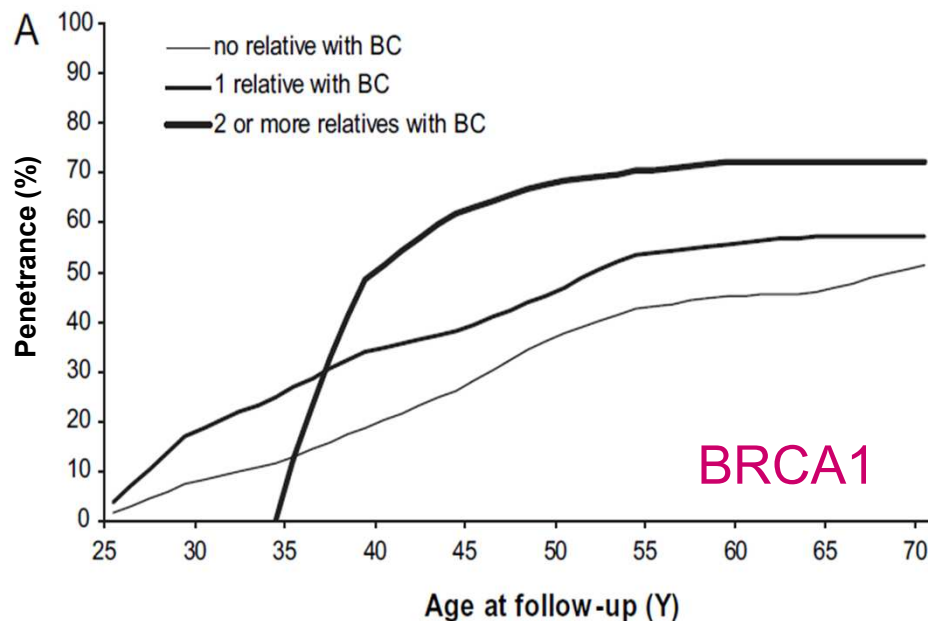
**BRCA1 : 60 % (IC 44 % - 75 %)**  
**BRCA2 : 55 % (IC 41 % - 70 %)**  
 vs 10-12 % population générale



**BRCA1 : 1,2 %**  
**BRCA2 : 2,8 à 6,8 %**

Étude prospective sur 978 BRCA1 et 909 BRCA2

## Variation du risque : en fonction d'apparentés atteints



Metcalfe K, JNCI 2010;102(24):1874-78

## Risque cumulé à 70 ans :

BRCA1 : 59 % (IC 95 % : 43 % - 76 %)

vs 1 % - 1,4 % population générale

BRCA2 : 16,5 % (IC 95 % : 7,5 % - 34 %)

Risque de cancer des trompes et du péritoine

## Risque de cancer de l'ovaire après un cancer du sein

BRCA1 - BRCA2 : 0,7 % / an

## Risque de cancers de l'ovaire et du sein

BRCA1 : 24 %

BRCA2 : 8 %

## Risque relatif de cancer de la prostate

- BRCA1 < 65 ans : 1,82 [IC 95 % = 1,01 - 3,29], (limite de la significativité, non retrouvé dans méta analyse récente)
- BRCA2 < 65 ans : 7,33 [IC 95 % = 4,66 - 11,52]
- BRCA1, BRCA2 : 4,65 [IC 95 % = 3,48 - 6,22]

## RR cancer du pancréas

- BRCA1 : 2,26 [IC 95% = 1,26-4,06]
- BRCA2 : 3,51 [IC 95% = 1,87-6,58]

## RR mélanome malin cutané

- BRCA2 : 2,6 [IC 95% = 1,28-5,17]

An abstract graphic featuring several overlapping circles and leaf-like shapes. A large, light blue circle is on the left, partially overlapping a smaller, darker blue circle. To the right, a large, vibrant pink circle overlaps with a smaller, darker pink circle. Above these circles are three overlapping leaf-like shapes in shades of blue and grey. The background is a light, textured blue.

**Est-il licite de proposer un  
traitement conservateur ?**



Institut régional du **Cancer**  
Montpellier | Val d'Aurelle



Publication	Période d'inclusion et type	Nombre	Suivi médian (années)	RL mutées	RL sporadiques	p
<b>Haffty</b> Lancet 2002	1975 - 1998	22 mutées 105 sporadiques	12	49 %	21 %	0,007
<b>Robson</b> Breast Cancer Res 2004	1980 - 1995	56 mutées 440 sporadiques	9,7	12 %	8 %	0,68
<b>Seynaeve</b> Eur J Cancer 2004	1980 – 1995 Appariée	87 HF dont 26 mutées 174 sporadiques	6,1	30 %	16 %	0,05
<b>Pierce</b> J Clin Oncol 2006	1980 – 1997 Appariée	160 mutées 445 sporadiques	7,9 ans mutées 6,7 ans contrôles	24 %	17 %	0,2
<b>Brekelmans</b> Eur J Cancer 2007	1980 – 2004 Appariée	170 BRCA1 90 BRCA2 238 HFnBRCA 759 sporadiques	10	BRCA1 16 % BRCA2 17 % HFnBRCA 15 %	21 %	0,6
<b>Garcia-Etienne</b> Ann Surg Oncol 2009	1994 – 2007 Appariée	54 mutées 162 sporadiques	4	27 %	4 %	0,03
<b>Kirova</b> Breast Cancer Res Treat 2010	1981 – 2000 Appariée	131 HF dont 27 mutées 261 sporadiques	13,4	36 %	33 %	0,42

- **Pierce L :**

- 655 femmes mutées BRCA : 302 conservations / 353 mastectomies

	Conservation	Mastectomie	p
Suivi médian	8,2 ans	8,9 ans	
RL à 15 ans	23,5 %	5,5 %	<0,0001
SSM à 15 ans	11,1 %	9,1 %	0,8
OS à 15 ans	91,7 %	92,8 %	0,85

- Facteurs de RL : BRCA2 (HR = 2,9), pas de CT adjuvante. Effet protecteur de l'HT, pas d'effet de l'annexectomie prophylactique
- Facteurs de métastases : CLI, BRCA2
- Facteurs de mortalité spécifique : CLI, apparition d'un cancer controlatéral

- Lésions ADN par la RT
- Mécanismes de réparation ADN déficients
- 2 études :
  - 71 mutées comparées à 213 sporadiques. Pas de différence de toxicité aigue ou tardive à 7,5 ans de recul
- 55 mutées comparées à 55 sporadiques (Pas de différence de CT, HT et RT).
  - Pas de différence après 7 ans de recul en termes de toxicité et complications tardives.
  - Pas de différences de séquelles esthétiques.

Pierce LJ, J Clin Oncol 2000;18(19):3360-9.

Shanley S, Clin Cancer Res, 2006;12(23):7025-32.

An abstract graphic featuring several overlapping circles and leaf-like shapes. A large light blue circle is on the left, a dark blue circle is in the middle, and a bright pink circle is on the right. Three leaf-like shapes in shades of blue and grey are positioned above the circles. A white rectangular box with a fine grid pattern is overlaid on the left side of the circles.

## Risque de cancer controlatéral ?

- **Risque cumulé à 70 ans**

Mavaddat N, JNCI 2013;105(11):812-822

- Étude prospective sur 978 BRCA1 et 909 BRCA2
  - **BRCA1** : 83 % (IC 69 % - 94 %)
  - **BRCA2** : 62 % (IC 44 % - 79,5 %)

- **Cohorte de Metcalfe**

Metcalfe K, Br J Cancer 2011;104(9):1384-92

- 810 patientes BRCA1/2 (12 % non testées mais mutation prouvée dans la famille).
- Suivi médian : 11,1 ans
- 149 ont développé un CSC (18,4 %). Délai moyen CSC : 5,7 ans
- Risque annuel : 2,1 % / an
- Risque cumulé de CSC à 15 ans :
  - **BRCA1** : 36,1 %
  - **BRCA2** : 28,5 %

- **Étude cas-témoin de Malone**

Malone KE, J Clin Oncol 2010;28(14):2404-10

- Database WECARE > 52 000 patientes atteintes de cancer du sein < 55 ans

**Cas** : Cancer sein bilatéral (n=705)  
Mutation BRCA1, n = 67  
Mutation BRCA2, n = 41

**Témoin** : cancer unilatéral (n=1398)  
Mutation BRCA1, n = 42  
Mutation BRCA2, n = 31

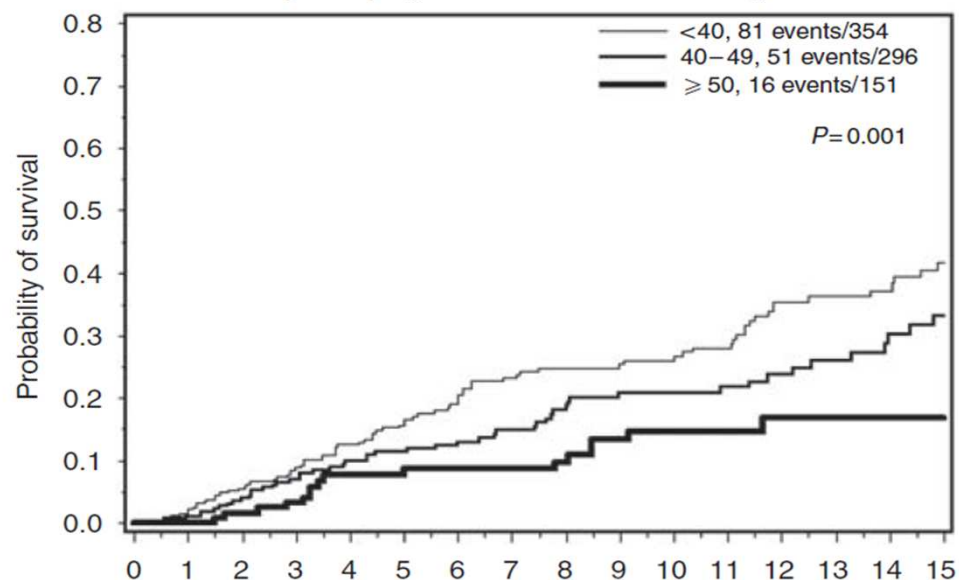
## Cas et témoins

	BRCA1		BRCA2	
	Risque relatif	IC 95 %	Risque relatif	IC 95 %
Toutes patientes	4,5	2,8 – 7,1	3,4	2 – 5,8
<b>Âge lors du premier cancer, en années</b>				
21 - 34	10,9	3,4 – 34,6	2,4	0,5 – 10,9
35 - 44	4	2,1 – 7,5	6,3	2,6 – 15,4
45 - 54	2,6	1 – 7,2	2,3	1 – 5,1

- Augmentation du risque :**

- **Âge < 50 ans** lors du premier cancer
- **Âge < 50 ans et nombre d'apparentés** au premier degré atteints avant 50 ans : RC à 15 ans :
  - 0 apparenté : 33,4 %
  - 1 apparenté : 39,1 %
  - 2 apparentés : 49,7 %

Risk of contralateral breast cancer among subjects by age at first breast cancer diagnosis



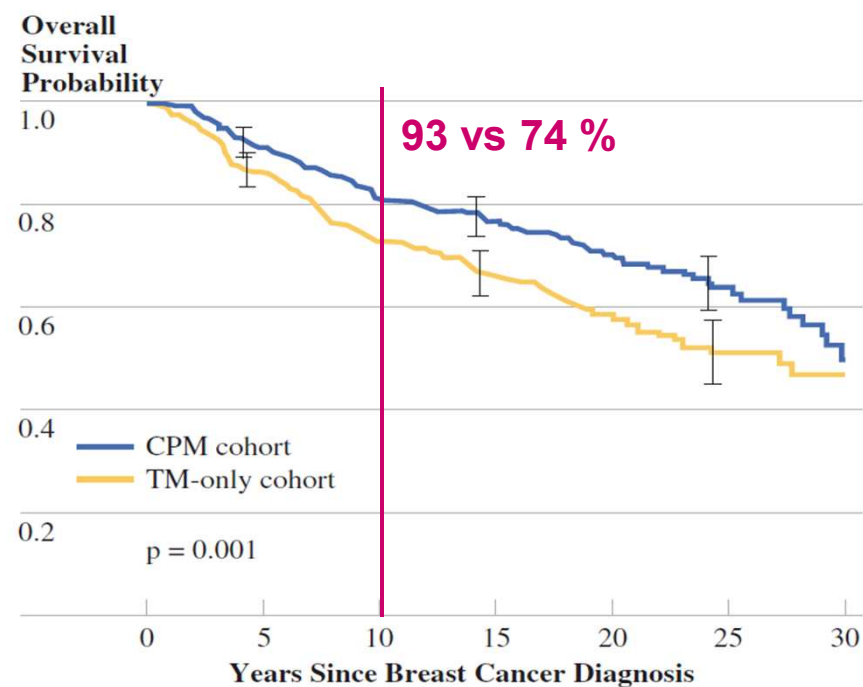
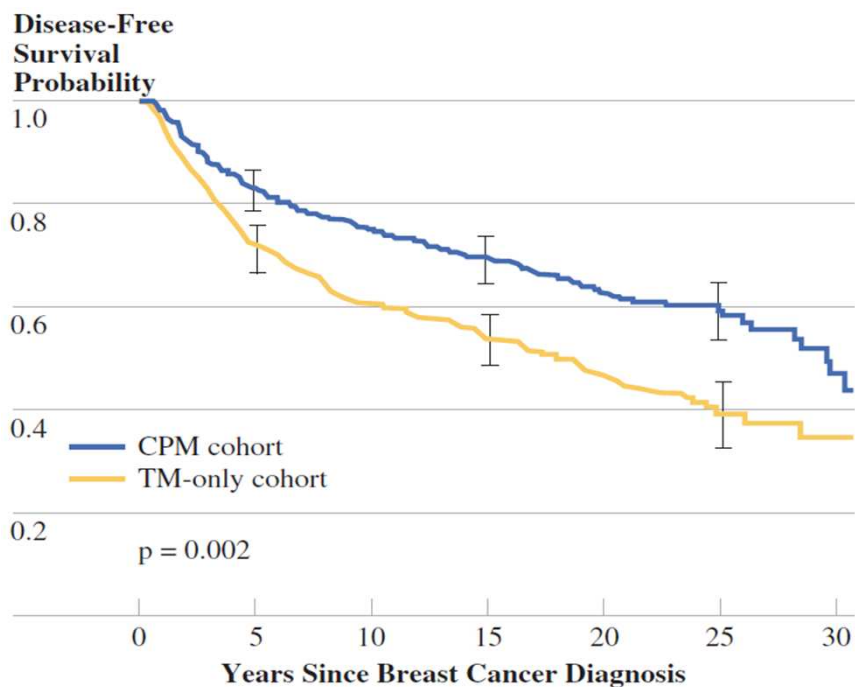
- Diminution du risque : Annexectomie prophylactique**

	<b>BRCA1</b>	<b>BRCA2</b>
RR si annexectomie < 50 ans	0,48 (0,27 – 0,84)	0,49 (0,21 – 1,17)
Valeur de p	0,01	0,11

- **Série de la Mayo Clinic**

Boughey J, Ann Surg Oncol 2010;17(10):2702-9

- Cas – témoins rétrospective appariée (1 : 1) sur âge au diagnostic, stade, N, année de la mastectomie pour primitif
- 385 femmes histoire familiale, 1971-93
- Suivi médian 17,3 ans
- Délai moyen évènement controlatéral : 7,2 ans





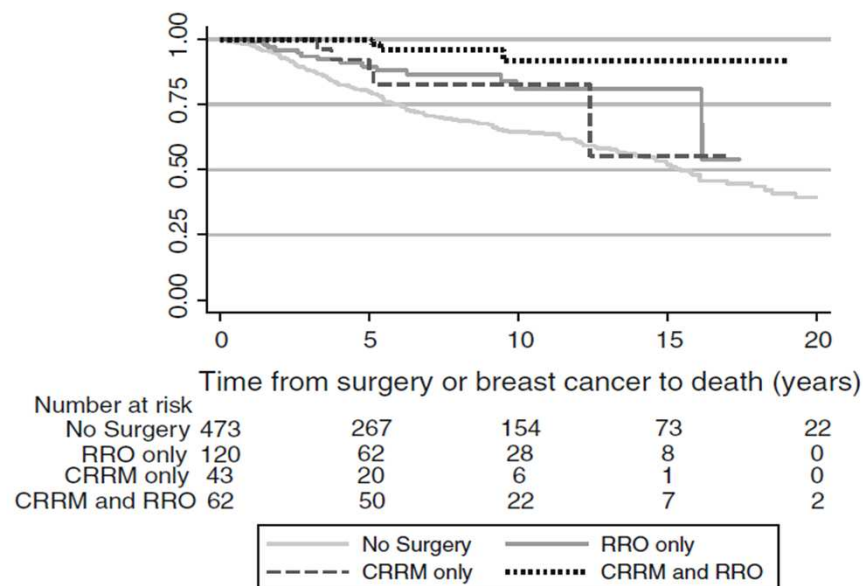
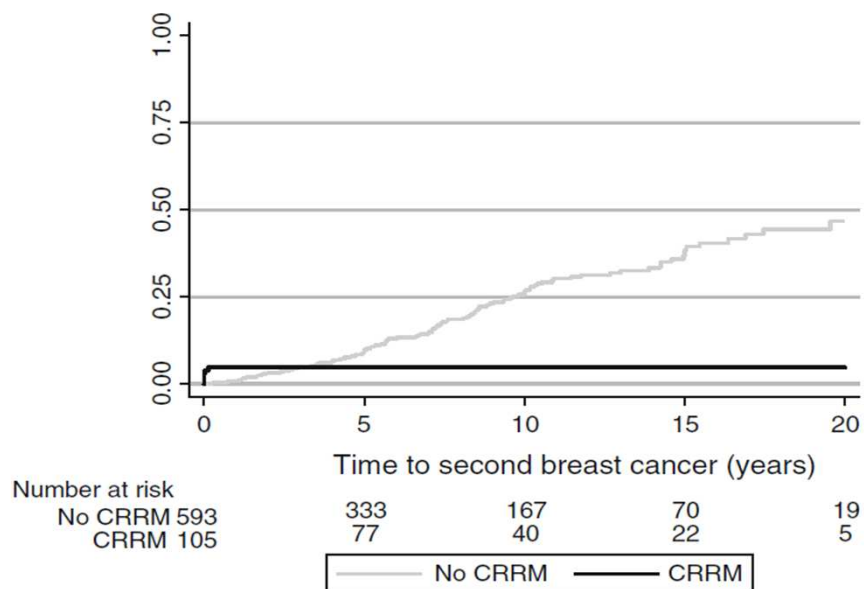
# Impact de la MPC sur la survie



## • Série de Evans

Evans GR, Breast Cancer Res Treat 2013;140(1):135-42

- Étude rétrospective cas – témoins, uniquement des femmes mutées
- Stratification sur annexectomie prophylactique, gène, grade, stade
- Période : 1985 - 2010
- 105 ayant eu une MPC vs 593 sans MPC
- Suivi médian : 9,7 ans MPC; 8,6 ans témoins
- OS10 : 89 % vs 71 %,  $p < 0,001$ , HR = 0,37 (0,17 – 0,8)  $p = 0,008$





# Impact de l'annexectomie prophylactique



Institut régional du Cancer  
Montpellier | Val d'Aurelle

- **Méta-analyse de Rebbeck**

Rebbeck TR, JNCI 2009; 101(2), 80-7

- 8 études (cas-témoins, cohortes prospectives ou rétrospectives), 5703 patientes

	Cancer du sein par type de mutation			Cancer de l'ovaire ou des trompes par type de mutation		
	BRCA1/2	BRCA1	BRCA2	BRCA1/2	BRCA1	BRCA2
HR (IC 95 %)	0,49 (0,37 - 0,65)	0,47 (0,35 - 0,64)	0,47 (0,26 - 0,84)	0,21 (0,12 - 0,39)	NA	NA

- **Cancer occulte des trompes, de l'ovaire ou métastase du sein**

- 4,5 à 11 %

Rabban JT, Am J Surg Pathol 2009;33(8):1125-36  
Laki F, Cancer 207;109(9):1784-90  
Hirst JE, Int J Gynecol Cancer 2009;19(5):826-9

- **Impact de l'annexectomie sur la survie (modélisation)**

- BRCA1 : 15 % de gain absolu si APB, 24 % si MPC
- BRCA2 : 7 % si APB et 11 % si MPC

Kurian AW, J Clin Oncol 2010;28(2):222-31

- **Peut-on proposer un traitement conservateur ?**
  - RL : Études les plus importantes sont négatives... donc **OUI !**
- **Quel est le risque controlatéral ?**
  - RC : 30 à 40 % à 15 ans
  - Risque annuel environ 2 %, délai moyen 6 à 7 ans
- **Quel est le bénéfice d'une MPC ?**
  - OS : environ 90 % vs 70 % à 10 ans mais...
- **Impact de l'annexectomie prophylactique ?**
  - Sur cancer du sein : baisse de risque de 50 %
  - Sur cancer controlatéral : baisse de risque de 50 % pour BRCA1... et BRCA2 ?

**Attention : séries historiques 70's à 90's**

## Consultation (s) = Discussion

- Cancer
- Traitements et risques
- Risque controlatéral et prise en charge
- Impact sur le traitement du cancer
- Annexectomie
- Fertilité

Médecin



Patiente

Oncologue,  
Oncogénéticien,  
psychologue

- Etat psychologique
- Histoire familiale
- Souhaits...

## 3 types de présentation

- Patiente mutée
- Patiente avec mutation(s) dans la famille
- Patiente avec histoire familiale suspecte

### Mutation connue

- **Mauvais pronostic : il y aura CT et certainement RT**
  - CT néoadjuvante : offre du temps de réflexion
  - TC + RT
  - Mastectomie + RT... puis RMD et discussion RMI controlatérale
- **Bon pronostic :**
  - **Avec ou sans CT :**
    - TC + RT ou MRI ou MRI bilat
    - Si CT : temps de réflexion possible en néoadjuvant

### Mutation inconnue

- **Mauvais pronostic : il y aura CT et certainement RT. Recherche mutation**
  - CT néoadjuvante : offre du temps de réflexion
  - TC + RT
  - Mastectomie + RT... puis RMD et discussion RMI controlatérale
- **Bon pronostic : Diagnostic rapide**
  - **Avec ou sans CT :**
    - TC + RT ou MRI ou MRI bilat
    - Si CT : temps de réflexion possible en néoadjuvant