AVRIL 2017

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/Synthèse

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1 OU BRCA2

/Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

La coordination scientifique de la recommandation « Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 / détection précoce et stratégies de réduction du risque du cancer du sein et des annexes » a été réalisée par l'Institut national du cancer

En collaboration avec le Groupe génétique et cancer (UNICANCER), la Société d'imagerie de la femme (SIFEM) et la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM).

Ont également pris part à ce travail, notamment dans la constitution du groupe de travail et de relecture,
la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG),
le Collège national des gynécologues et obstétriciens français,
la Société française de chirurgie (SFC),
la Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique (SoFCPRE),
la Société française de pathologie (SFP),
la Société française d'endocrinologie (SFE),
la Société française de psycho-oncologie (SFPO),
la Société française de médecine prédictive personnalisée (SFMPP),
et le Collège de médecine générale (CMG).

Ce document s'inscrit dans la mise en œuvre du **Plan cancer 2014-2019,** action 1.5 : Proposer, par le médecin traitant, à chaque personne la modalité de dépistage et de suivi adaptée à son niveau de risque de cancer du sein ou de cancer colorectal, en intégrant les personnes à risque aggravé dans les programmes de dépistages, avec l'appui des structures de gestion et de l'Assurance maladie et action 2.7 : Définir et diffuser auprès des professionnels de santé et du public les pratiques cliniques de référence.

L'Institut national du cancer reçoit le soutien financier d'Unicancer pour la conduite de son programme de recommandations.

Ce document doit être cité comme suit : © */Synthèse - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque*, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

SOMMAIRE

INTRODUCTION 4

RECOMMANDATIONS DETECTION PRECOCE DU CANCER DU SEIN ET DES ANNEXES ET STRATÉGIES DE RÉDUCTION DE RISQUE 5

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER (SCHÉMA 1) 5

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN (SCHÉMA 2) 5

AUTRES RECOMMANDATIONS 9

APPROCHES HORMONALES, AUTRES ASPECTS DES SOINS, ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE 9

CONCLUSIONS 10

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES 10

- RISQUES DE CANCERS CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 10

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS 13

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN ET DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 14

- MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES BRCA1/2 15
- MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 21
- IMPACT PSYCHOLOGIQUE 22

STRATÉGIES CHIRURGICALES DE RÉDUCTION DE RISQUE, CHIRURGIE MAMMAIRE ET ANNEXIELLE 23

- CHIRURGIE MAMMAIRE DE REDUCTION DE RISQUE - IMPACT 24
- CHIRURGIE MAMMAIRE – MODALITÉS 28
- CHIRURGIE ANNEXIELLE DE REDUCTION DU RISQUE 31
- CHIRURGIE DES ANNEXES – MODALITÉS 34
- SURVEILLANCE APRÈS CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE 36

STRATÉGIES DE RÉDUCTION DU RISQUE, APPROCHES HORMONALES, HORMONOPRÉVENTION ET AUTRES ASPECTS DES SOINS 38

- HORMONOPRÉVENTION 39
- AUTRES ASPECTS DES SOINS DES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 43

ASPECTS PSYCHOLOGIQUES 48

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION 49

- GROUPE DE TRAVAIL 49
- COORDINATION 49

RELECTEURS 50

INTRODUCTION

En France, avec près de 54 000 nouveaux cas estimés en 2015 (incidence projetée) le cancer du sein se situe au 1er rang des cancers incidents chez la femme. Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique[1]. Cette prédisposition est liée le plus souvent à la présence d'une altération constitutionnelle de deux gènes intervenant dans certains mécanismes de réparation de l'ADN : le gène BRCA1 (Breast cancer gene 1) et le gène BRCA2 (Breast cancer gene 2).

Il y aurait environ 2 femmes sur 1000 qui seraient porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. En France, près de 21 000 personnes porteuses de cette mutation ont été identifiées entre 2003 et 2014 dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique[2]. En comparaison au risque moyen de cancer du sein de la population générale, les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 ont un risque plus élevé de développer un premier cancer du sein, surtout à un âge précoce, mais aussi un second cancer du sein (controlatéral ou 2ème évènement homolatéral) ou de cancer des annexes.

L'Institut national du cancer propose des recommandations pour le dépistage et les traitements de réduction du risque du cancer du sein et des annexes des femmes porteuses d'une mutation des gènes de BRCA1 et BRCA2. Il s'agit d'une actualisation des recommandations de 2009 sur la chirurgie prophylactique des cancers pour les personnes ayant une prédisposition génétique[3], notamment les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, complétées par des recommandations spécifiques sur la gestion du risque de cancer du sein et des annexes (ovaires et trompes) chez ces femmes[4].

Ce projet s'inscrit en complémentarité des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) publiées en mars 2014[5] sur les modalités d'identification des femmes à haut risque et de dépistage.

Ces recommandations nationales sont destinées aux médecins impliqués dans le suivi et le traitement des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 (notamment oncogénéticiens, radiologues, chirurgiens sénologues, chirurgiens gynécologues, anatomopathologistes, oncologues médicaux, onco-psychologues). Elles contribuent à l'élaboration d'une stratégie de suivi et de traitement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Il est rappelé que les recommandations ne peuvent envisager l'ensemble des situations cliniques et ne peuvent donc se substituer au jugement et à la responsabilité du médecin vis-à-vis de sa patiente.

La participation à des essais cliniques et à des programmes de recherche doit être encouragée, en particulier en l'absence d'attitude clinique de référence[6].

---

[1] http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques#toc-mutation-des-g-nes-brca1-et-brca2

[2] Oncogénétique en 2014 - Consultations, laboratoires et prise en charge, INCa, janvier 2016
http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Activite-en-oncogenetique-l-Institut-publie-la-synthese-2014

[3] Chirurgie prophylactique – Cancers avec prédisposition génétique – Rapport complet, INCA, août 2009
http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique/Une-prise-en-charge-adaptee

[4] Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2, INCa, avril 2009
http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Principales-recommandations-de-prise-en-charge-des-femmes-porteuses-d-une-mutation-de-BRCA1-ou-BRCA2

[5] Recommandations de santé publique : « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage ». HAS, mars 2014.

[6] Le Registre des Essais Cliniques en Cancérologie de l'INCa est consultable à l'adresse suivante : http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques

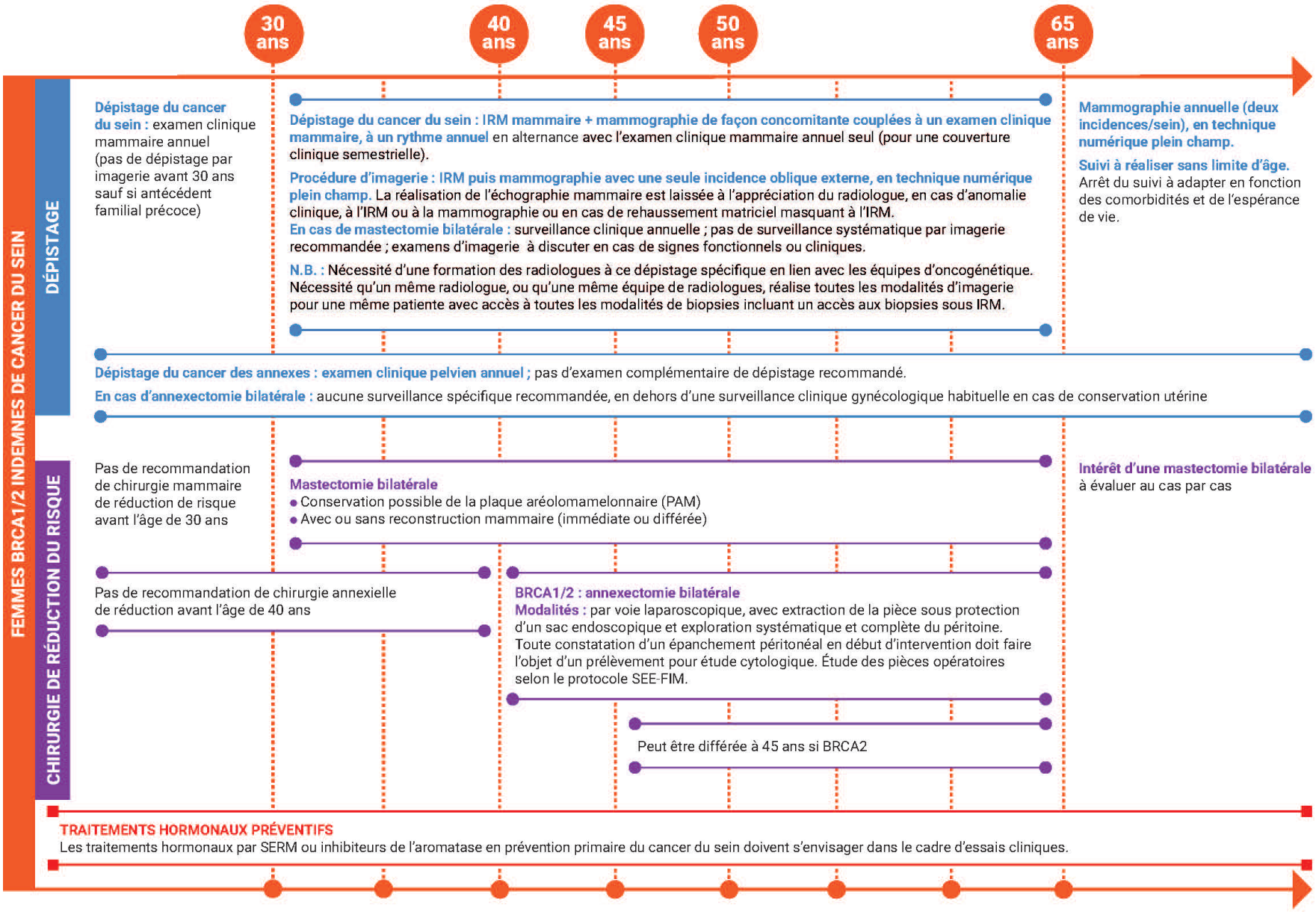
RECOMMANDATIONS

DETECTION PRECOCE DU CANCER DU SEIN ET DES ANNEXES ET STRATÉGIES DE RÉDUCTION DE RISQUE

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2
ET INDEMNES DE CANCER (schéma 1)

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2
ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN (schéma 2)

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER



FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

FEMMES BRCA1/2 ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

SURVEILLANCE MAMMAIRE ET DÉPISTAGE DU CANCER DES ANNEXES

Cancer du sein

Surveillance mammaire associant IRM et mammographie selon deux incidences par sein (en technique numérique plein champ) de façon concomitante, couplées à un examen clinique mammaire, à un rythme annuel, en alternance avec l'examen clinique mammaire annuel (pour une couverture clinique semestrielle).

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

Réalisation d'une échographie mammaire laissée à l'appréciation du radiologue.

Cancer des annexes

Dépistage du cancer des annexes : examen clinique pelvien annuel ;
Pas d'examen complémentaire de dépistage recommandé.

En cas d'annexectomie bilatérale : aucune surveillance spécifique recommandée **(en dehors d'une surveillance clinique gynécologique habituelle en cas de conservation utérine)**.

LES ÂGES DE RÉALISATION ÉVENTUELLE DE CHAQUE STRATÉGIE DE RÉDUCTION DE RISQUE DEVRONT ÊTRE DISCUTÉS AU CAS PAR CAS EN SE RÉFÉRANT TOUTEFOIS AUX ÂGES PROPOSÉS POUR LES FEMMES INDEMNES

CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE

Gestes chirurgicaux mammaires de réduction de risque (mastectomie bi ou controlatérale) à exposer aux patientes traitées pour cancer du sein, leur pertinence clinique devant toujours être mise en balance avec le pronostic de cancer notamment de la probabilité d'évolution du cancer entre 3 et 5 ans.

En cas de cancer du sein de mauvais pronostic : il est recommandé de laisser passer un délai pour s'assurer de l'absence d'évolution rapide du cancer.

Il n'est pas 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.

Annexectomie bilatérale recommandée quels que soient les gestes chirurgicaux mammaires effectués auparavant. Âge de réalisation en fonction du pronostic du cancer.

TRAITEMENTS HORMONAUX PRÉVENTIFS

Les utilisations de traitements hormonaux par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes n'ayant pas reçu un traitement hormonal en situation adjuvante ne peuvent pas faire l'objet de recommandations faute de données.

AUTRES RECOMMANDATIONS

APPROCHES HORMONALES, AUTRES ASPECTS DES SOINS, ACCOMPAGNEMENT PSYCHOLOGIQUE

Traitement hormonal de la ménopause (THM)

Femmes indemnes de cancer

- le THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques après annexectomie bilatérale, qu'elles aient eu ou non une mastectomie ;
- le THM peut se discuter chez les femmes sans symptômes climatériques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans.

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.

Contraception chez les femmes indemnes de cancer

- L'utilisation d'une contraception, oestroprogestative 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.

Traitements de l'infertilité chez les femmes indemnes de cancer

- Les règles de traitements de l'infertilité sont les mêmes que pour les femmes de la population générale.

Préservation de la fertilité avant chimiothérapie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un 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.

Accompagnement psychologique

- 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.
- Cet accompagnement psychologique doit être systématiquement proposé tout au long du parcours chirurgical (prise de décision chirurgicale, vécu de l'intervention, difficultés psychiques post-opératoires) et doit être effectué par un onco-psychologue ayant une connaissance approfondie de ces interventions chirurgicales.

CONCLUSIONS

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

RISQUES DE CANCERS CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

CONCLUSIONS

Risques de cancers

Cancer du sein

Les études publiées depuis 2009 confirment un certain nombre de conclusions connues antérieurement :

Chez les femmes indemnes de cancer du sein

- Celles ayant une mutation de BRCA1/2 ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein à un âge précoce en comparaison des femmes de la population générale ;
- Le risque de développer un cancer du sein est plus important en cas de mutation de BRCA1 (risque cumulé à 70 ans de 51 % à 75 %) que de mutation de BRCA2 (risque cumulé à 70 ans de 33 à 55 %). Les cancers du sein surviennent plus précocement en cas de mutation de BRCA1 (âge médian : 40 ans) que de mutation de BRCA2 (âge médian : 43 ans). **Niveau de preuve : A.**

Chez les femmes atteintes d'un 1er cancer du sein

- En cas de mutation de BRCA1 ou de BRCA2, le risque de cancer du sein controlatéral est plus élevé qu'en cas de cancer sporadique (risque multiplié par 4, de l'ordre de 20 à 40 % à 10 ans). **Niveau de preuve : B2.**
- Pour les 5 premières années de suivi, en cas de mutation de BRCA1 ou de BRCA2, après traitement conservateur, le risque de récidive homolatérale est similaire à celui des cancers sporadiques. **Niveau de preuve : B2.**

Les données publiées depuis 2009 apportent des informations complémentaires sur les aspects suivants :

Chez les femmes atteintes d'un 1er cancer du sein

- En cas de mutation de BRCA1, le risque de cancer du sein controlatéral est plus élevé qu'en cas de mutation de BRCA2 et celui-ci survient plus précocement. Ce risque serait plus élevé lorsque le 1er cancer du sein est survenu à un âge relativement jeune (moins de 40 ans) ou chez les femmes âgées de moins de 50 ans ayant au moins 2 apparentées de 1er degré avec un cancer du sein. **Niveau de preuve : B2.**
- Au-delà de 5 ans, le risque de 2ème événement (récidive ou nouvelle tumeur) homolatéral chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 est augmenté en comparaison des femmes atteintes d'un cancer du sein de la population générale. **Niveau de preuve : A.**

Cancer du sein chez l'homme

- Chez les hommes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA1/2, le risque cumulé de cancer du sein est supérieur à celui des hommes de la population générale. Ce risque est plus élevé en cas de mutation BRCA2 (risque cumulé à 70 ans autour de 7 %) qu'en cas de mutation BRCA1 (risque cumulé à 70 ans autour de 1 %). **Niveau de preuve : C.**

Cancer des annexes

- Les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 sont également plus à risque de développer un cancer des annexes que les femmes de la population générale. **Niveau de preuve : A.**
- Ce risque varie également en fonction de l'âge et du gène muté : le risque de survenue de cancer des annexes est plus élevé et le cancer survient plus précocement en cas de mutation de BRCA1 (risque cumulé à 70 ans de 22 % à 59 % ; âge médian au diagnostic : 52 ans ± 10 ans) qu'en cas de mutation de BRCA2 (risque cumulé de 4 à 18 % à 70 ans ; âge médian au diagnostic : 60 ans ± 11 ans). **Niveau de preuve : B2.**

Autres cancers : mélanome de la peau, cancer du pancréas, cancer de la prostate[7]

- Bien que les études ne soient pas concordantes, une mutation de BRCA1 ne semble pas associée à un sur-risque de mélanome, de cancer du pancréas ou de cancer de la prostate. Les données semblent plus concordantes pour une mutation de BRCA2 qui serait associée à un sur-risque modéré de survenue de ces cancers. **Niveau de preuve : B2.**

CONCLUSIONS

Caractéristiques tumorales

Cancers du sein

Les études publiées depuis 2009 confirment un certain nombre de conclusions connues antérieurement :

- Les données comparant les cancers chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 aux cancers sporadiques sont encore limitées. Elles concernent surtout les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et retrouvent des cancers qui seraient plus souvent de haut grade avec une activité mitotique élevée et de phénotype « triple négatif », mais seraient plus souvent de stade I. La fréquence des phénotypes de grade 3 et « triple négatif » serait plus élevée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2. **Niveau de preuve : B2.**

Les données publiées depuis 2009 apportent des informations complémentaires sur les aspects suivants **:**

- Même si les données sont encore limitées, les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 présentent également des cancers du sein in situ, avec un léger décalage de survenue vers des âges plus jeunes par rapport à la population générale. **Niveau de preuve : B2.**

Cancers des annexes

- La répartition des types histologiques des cancers des annexes est la même entre les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 et les patientes porteuses d'une mutation de BRCA2 avec une prédominance des tumeurs séreuses et des tumeurs de grade 3. **Niveau de preuve : B2.**

[7] Le dépistage et les traitements de réduction du risque de ces cancers sort du champ de l'expertise de cette recommandation.

CONCLUSIONS

Pronostic

Cancer du sein

- Avant 2009, les résultats des études étaient discordants, ne permettant pas de trancher clairement entre l'absence de différence de pronostic des cancers du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 par rapport à la population générale et un pronostic plus défavorable pour les cancers du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1. La plupart des études publiées depuis 2009 montrent que les risques de récidive à distance et de décès ne sont pas différents de ceux des cancers sporadiques, aussi bien avant qu'après ajustement sur les facteurs pronostiques connus. **Niveau de preuve : C.**

Cancer des annexes

À 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. **Niveau de preuve : B1**
- 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. **Niveau de preuve B2.**

CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN ET DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES BRCA1/2

EXAMEN CLINIQUE MAMMAIRE

CONCLUSIONS

Examen clinique mammaire

- Les études actuellement disponibles sur le dépistage de cancer du sein par l'examen clinique chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 rapportent une sensibilité faible et une spécificité élevée. **Niveau de preuve : B2**
- L'examen clinique mammaire, peu sensible, ne peut être considéré comme un examen de dépistage du cancer du sein mais il est bien accepté, peu anxiogène et semble rassurer la majorité des femmes. **Niveau de preuve : C**
- L'examen clinique mammaire fait partie du suivi clinique gynécologique habituel annuel des femmes.

RECOMMANDATIONS

Examen clinique mammaire

L'examen clinique mammaire reste un moyen de surveiller les femmes en alternance avec le bilan radiologique annuel. Cet examen clinique des seins est fait lors du bilan gynécologique annuel recommandé à toute femme.

Deux situations en fonction de l'âge sont à distinguer :

Avant le début du dépistage par imagerie :

- L'examen clinique mammaire est intégré au suivi clinique gynécologique annuel.

A partir du début du dépistage par imagerie :

- Il est proposé d'alterner le dépistage annuel d'imagerie avec le suivi gynécologique annuel (incluant l'examen clinique mammaire), ce qui permet une couverture clinique mammaire semestrielle.
- Toute modification clinique suspecte (identifiée par la patiente notamment) doit entraîner une consultation d'imagerie.
- Pendant la grossesse, l'examen clinique mammaire doit faire partie du suivi régulier mensuel. Il n'y a pas lieu de prescrire une imagerie de manière systématique.

DÉPISTAGE PAR IMAGERIE

CONCLUSIONS

IRM de dépistage

Performance globale de l'IRM

- L'IRM est l'examen d'imagerie ayant les meilleures performances en termes de sensibilité, de valeur prédictive négative, pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.
- La spécificité de l'IRM augmente à partir du second tour de dépistage. **Niveau de preuve : B1**
- L'IRM permet de réduire le taux de cancers de l'intervalle, par rapport aux autres modalités de dépistage. **Niveau de preuve : B2**
- Chez les femmes âgées de plus de 50 ans, l'IRM reste plus performante que la mammographie et sa sensibilité augmente avec l'âge. **Niveau de preuve : B1**
- L'IRM est également plus performante que la mammographie pour le dépistage des cancers du sein in situ. **Niveau de preuve : B2**
- L'IRM permet de détecter des cancers du sein de plus petite taille. **Niveau de preuve : B2**
- Il n'y a pas de caractéristique d'imagerie spécifique au statut de mutation de BRCA par rapport aux cancers des femmes non porteuses de la mutation. Les caractéristiques d'imagerie sont liées au phénotype tumoral (fréquence des aspects pseudo-bénins des cancers triples négatifs). **Niveau de preuve : B2**

Performance de l'IRM en fonction du statut mutationnel

- La sensibilité de l'IRM apparaît équivalente quel que soit le statut mutationnel. Le taux de cancer de l'intervalle est un peu plus élevé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2, mais reste faible après dépistage par IRM, ne justifiant pas de moduler de façon spécifique le rythme du dépistage en fonction du statut mutationnel. **Niveau de preuve : B2**

Impact du dépistage par IRM sur la survie ou la mortalité

- A l'inverse d'une étude de modélisation, les études observationnelles ne montrent pas de différence statistiquement significative de survie entre les femmes suivies par IRM et celles suivies par mammographie seule. Cependant, une étude récente prospective montre une tendance à l'amélioration de la survie sans métastases pour les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1 suivies par IRM et mammographie annuelles par rapport au groupe contrôle sans dépistage par imagerie. **Niveau de preuve : C**

Inconvénients de l'IRM

- À ce jour, les effets délétères liés à la gestion des faux-positifs (anxiété, contrôles IRM rapprochés, biopsies percutanées) de l'IRM ne sont pas évalués. **Niveau de preuve : D**
- À ce jour de potentiels effets indésirables à long terme des injections répétées de gadolinium ne sont pas connus.

CONCLUSIONS

Mammographie de dépistage en complément de l'IRM

Performances de la mammographie en complément de l'IRM

- L'adjonction de la mammographie à l'IRM montre un bénéfice dans la détection de quelques cancers supplémentaires non détectés par l'IRM. **Niveau de preuve : C**
- La mammographie numérique plein champ est moins irradiante et plus performante que les autres modalités mammographiques (analogique et numérique sur plaque) pour la détection des calcifications. **Niveau de preuve : B2**
- Les autres techniques d'imagerie telles que la tomosynthèse et l'angiomammographie n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la détection précoce du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : D**

Risque de cancer du sein lié à l'irradiation

- Une seule étude épidémiologique de cohortes dans la littérature a tenu compte de l'ensemble des modalités d'exposition radiologique sur le sein. Elle montre un lien entre cancer du sein et expositions radiologiques avant 30 ans pour des très doses faibles. Cette étude ne permet pas de conclure en ce qui concerne les effets potentiels de ces expositions après l'âge de 30 ans.
- Un taux de dommages d'ADN spontanément élevé a été montré dans cette population par rapport à des femmes sans risque familial identifié, et un effet supra-additif de la répétition des doses dans ce groupe. Cette étude réalisée in vitro ne permet pas néanmoins d'en déduire des conséquences potentielles en termes de cancérogenèse. **Niveau de preuve : B2**
- Le nombre d'incidence mammographique optimal par sein, en association à l'IRM, n'a pas été évalué dans la littérature. **Niveau de preuve : D**

MODALITÉS DE DÉPISTAGE DU CANCER DU SEIN PAR IMAGERIE

CONCLUSIONS

Modalités de dépistage

Modalités de dépistage/âge de début et de fin de dépistage par IRM

- Les données des études d'imagerie ne permettent pas de conclure sur l'âge optimal du début et de fin de dépistage par IRM. **Niveau de preuve : C**
- Séquence des examens de dépistage : alternance ou concomitance IRM-mammographie
- Il n'y a pas d'étude comparant les stratégies en alternance et concomitante en dehors d'une étude de modélisation.
- Les experts soulignent le risque de multiplication des examens (clichés mammographiques, échographies ciblées, biopsies) en cas de stratégie en alternance du fait de l'augmentation des faux positifs.
- Les experts retiennent que la plupart des études publiées évaluant les performances de l'IRM en dépistage repose sur une stratégie de dépistage concomitante et rapporte un faible taux de cancer de l'intervalle. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Modalités de dépistage du cancer du sein par imagerie

IRM mammaire de dépistage

- Au vu des performances, l'IRM est l'examen de première intention pour le dépistage du cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

Mammographie de dépistage (avis d'experts)

- En raison des effets potentiels des rayonnements sur le sein en termes de carcinogenèse, et du bénéfice rapporté de la mammographie additionnelle dans la détection de quelques cas supplémentaires de cancer, les experts recommandent lorsque l'IRM est normale (Bi-rads 1 ou 2 de l'ACR,) l'association d'une mammographie avec une seule incidence oblique externe par sein en technique numérique plein champ et ce tant que l'IRM est effectuée. Pour les cas où le dépistage IRM est indiqué avant l'âge de 30 ans, les experts ne recommandent pas la pratique d'une mammographie si l'IRM est normale (Bi-rads 1 ou 2 de l'ACR).
- Après l'arrêt du dépistage par IRM, les experts recommandent la poursuite d'un dépistage mammographique annuel avec 2 incidences par sein en technique numérique plein champ +/- échographie mammaire.
- Pour les femmes ayant un antécédent personnel de cancer du sein, la surveillance associe IRM et mammographie annuelle selon 2 incidences par sein +/- échographie mammaire, sans limite d'âge.

Place de l'échographie mammaire (avis d'experts)

- L'échographie mammaire ne constitue pas un examen de dépistage. Sa réalisation en complément du dépistage IRM-mammographie est laissée à l'appréciation du radiologue. Cependant, elle constitue une modalité d'exploration complémentaire d'anomalies détectées soit en IRM, soit en mammographie ou encore cliniquement. La présence d'un rehaussement matriciel masquant en IRM peut impacter la décision de réaliser une échographie mammaire en complément.

Modalités de dépistage

Age de dépistage (avis d'experts)

- En se basant sur le risque annuel de cancer du sein en fonction de l'âge chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de BRCA2, les experts recommandent le début du dépistage par IRM à 30 ans.
- Un dépistage plus précoce, en raison d'une histoire familiale de cancer du sein avant 30 ans, sera à discuter au cas par cas.
- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, il est proposé de poursuivre le dépistage IRM jusqu'à 65 ans inclus en tenant compte des comorbidités des femmes.
- Après cet âge, une mammographie annuelle avec deux incidences par sein couplée à l'examen clinique +/- échographie mammaire est recommandée sans limite d'âge, en l'adaptant à l'espérance de vie et aux comorbidités.

Séquence des examens de dépistage (avis d'experts)

- Les experts recommandent chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 une stratégie de dépistage annuelle associant l'IRM et la mammographie de façon simultanée, l'IRM précédant la mammographie. Cette dernière sera réalisée avec une seule incidence (oblique externe) en technique numérique plein champ, couplée à une échographie si nécessaire.
- En cas de contre-indication à l'IRM, il est proposé de réaliser une mammographie annuelle selon deux incidences (face et oblique externe) par sein associée à une échographie si besoin.
- Les modalités de dépistage sont identiques quel que soit le statut mutationnel BRCA1 ou BRCA2.
- Les experts recommandent de suivre les bonnes pratique IRM (SFR guide du bon usage des examens d'imagerie médicale ; gbu.radiologie.fr)

- Les experts expriment la nécessité d'un cahier des charges encadrant la pratique de ce dépistage, au même titre que le dépistage organisé par mammographie, avec notamment la nécessité d'une formation des radiologues à ce suivi spécifique en lien avec les équipes d'oncogénétique. Ils soulignent la 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.
- La nécessité d'une évaluation des résultats de ce dépistage est soulignée par les experts.

Cas particuliers

Bilan d'imagerie avant chirurgie mammaire de réduction de risque

- Il est recommandé de réaliser un nouveau bilan de dépistage par imagerie avant une chirurgie de réduction du risque mammaire si le précédent bilan date de plus de 6 mois (avis d'experts).

Grossesse

- Pendant la grossesse, l'examen clinique mammaire doit faire partie du suivi régulier mensuel pendant la grossesse. Il n'y a pas lieu de prescrire une imagerie de manière systématique **(avis d'experts).**

En cas de projet de grossesse

- Avant le début du dépistage par imagerie, il n'y a pas lieu de prescrire un premier bilan d'imagerie de dépistage de façon systématique.
- Après le début du dépistage par imagerie, il n'y a pas lieu de le renouveler si le dernier bilan date de moins d'un an **(avis d'experts).**

Après la grossesse

- Reprise des modalités de dépistage habituelles après l'accouchement ou l'arrêt de l'allaitement **(avis d'experts).**

SURVEILLANCE APRÈS UNE CHIRURGIE MAMMAIRE DE RÉDUCTION DES RISQUES, AVEC OU SANS RECONSTRUCTION MAMMAIRE

CONCLUSIONS

Surveillance après une chirurgie mammaire de réduction des risques, avec ou sans reconstruction mammaire

- Il n'existe que très peu de données sur l'intérêt d'une surveillance systématique en imagerie des patientes ayant eu une mastectomie totale, prophylactique ou thérapeutique, avec ou sans reconstruction. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Surveillance après une chirurgie mammaire de réduction des risques, avec ou sans reconstruction mammaire

- Le niveau de risque des événements constatés après ce type de chirurgie et leur caractère généralement superficiel (cutané ou sous-cutané) ne justifie pas une surveillance systématique en imagerie, quelles qu'en soient les modalités. Qu'il y ait ou non une reconstruction mammaire et quelques soit le type de reconstruction, avec ou sans conservation de la PAM, seule une surveillance clinique annuelle est à recommander après mastectomies prophylactiques et thérapeutiques. Ce n'est qu'en cas de signes fonctionnels ou d'anomalies cliniques que des examens d'imagerie seront réalisés.

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DU SEIN CHEZ LES HOMMES PORTEURS D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

CONCLUSIONS

Risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2 **(cf. chapitre « données épidémiologiques »)**

- Chez les hommes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA1/2, le risque cumulé de cancer du sein est supérieur à celui des hommes de la population générale. Ce risque est plus élevé en cas de mutation BRCA2 (risque cumulé à 70 ans autour de 7 %) qu'en cas de mutation BRCA1 (risque cumulé à 70 ans autour de 1 %). **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Dépistage du cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2

- Compte tenu des données épidémiologiques, l'imagerie n'est pas indiquée de manière systématique **(avis d'experts).**
- Il est important de sensibiliser les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2 à l'examen clinique des seins et de les informer que toute modification clinique au niveau mammaire doit justifier d'une consultation auprès d'un médecin.

MODALITÉS DE DÉTECTION PRÉCOCE DU CANCER DES ANNEXES CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

EXAMEN CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE

CONCLUSIONS

Examen clinique gynécologique

- L'examen clinique gynécologique est peu sensible et ne peut être considéré comme un examen de dépistage du cancer des annexes. **Niveau de preuve : C.**

DÉPISTAGE DU CANCER DES ANNEXES PAR EXAMENS D'IMAGERIE OU EXAMENS BIOLOGIQUES

CONCLUSIONS

Dépistage du cancer des annexes par examens d'imagerie ou examens biologiques

- Il n'y a pas d'études démontrant l'intérêt du dépistage du cancer des annexes par échographie endovaginale en termes de réduction de la mortalité dans la population BRCA1/2. **Niveau de preuve : D.**
- L'échographie par voie endovaginale est peu sensible et ne répond pas aux critères d'un test de dépistage. **Niveau de preuve : C.**
- Les experts rappellent l'effet délétère potentiel de l'échographie en termes de faux positifs pouvant générer la réalisation de laparoscopies diagnostiques. **Niveau de preuve : C.**
- L'examen TDM et l'IRM et le TEP-TDM n'ont pas d'indication dans le cadre du dépistage du cancer des annexes.
- Le dosage du marqueur CA-125 est peu sensible et ne répond pas aux critères d'un test de dépistage. **Niveau de preuve : C**
- Il n'existe pas de données montrant l'intérêt d'une surveillance par imagerie quelle qu'elle soit et/ou par marqueurs biologiques après annexectomie prophylactique. **Niveau de preuve : D.**

RECOMMANDATIONS

Détection précoce du cancer des annexes

- Aucun examen clinique, radiologique et/ou biologique n'a fait la preuve de son intérêt dans le cadre du dépistage du cancer des annexes chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2. Il n'y a donc pas de mesure de dépistage efficace à recommander **(avis d'experts).**
- Avant une chirurgie de réduction du risque annexielle, il est recommandé de réaliser, dans le bilan préopératoire, une échographie pelvienne et un dosage du CA-125 **(avis d'experts).**
- Aucune mesure de surveillance clinique, d'imagerie ou biologique n'est recommandée après une chirurgie de réduction de risque annexielle (en dehors d'une surveillance gynécologique clinique habituelle en cas de conservation utérine). En revanche, il n'y a pas lieu de modifier le dépistage spécifique mammaire recommandé.

IMPACT PSYCHOLOGIQUE

CONCLUSIONS

Impact psychologique des modalités de détection précoce du cancer du sein ou du cancer des annexes chez les femmes BRCA1/2

- Le résultat faussement positif de dépistage du cancer du sein n'est pas associé à une augmentation importante et prolongée d'anxiété chez la plupart des femmes. Un niveau d'anxiété de base plus élevé peut conduire à arrêter le dépistage pour choisir la chirurgie mammaire de réduction de risque. **Niveau de preuve : C**
- L'acceptabilité psychologique d'une « non surveillance » systématique par échographie n'a pas été évaluée. **Niveau de preuve : D**

RECOMMANDATIONS

Impact psychologique

- Il est important d'informer les femmes sur la possibilité de résultat faussement positif du dépistage pouvant justifier des examens complémentaires ou un suivi rapproché. L'anxiété étant un facteur prédictif de sélection de la chirurgie de réduction du risque, il est important de s'assurer du caractère bien informé du choix des femmes.

STRATÉGIES CHIRURGICALES DE RÉDUCTION DE RISQUE, CHIRURGIE MAMMAIRE ET ANNEXIELLE

CHIRURGIE MAMMAIRE DE REDUCTION DE RISQUE - IMPACT

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER

CONCLUSIONS

Impact de la mastectomie bilatérale sur la réduction du risque de cancer du sein

- La mastectomie bilatérale reste la stratégie qui réduit le plus le risque de cancer du sein. Même si les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer précisément les risques résiduels après chirurgie, le risque résiduel annuel de cancer du sein serait inférieur à 1 %.**Niveau de preuve : B2.**

CONCLUSIONS

Impact de la mastectomie bilatérale sur la mortalité et le gain en survie

- La mastectomie bilatérale entraînerait une réduction de la mortalité spécifique dont l'importance reste à préciser, celle-ci semblant plus nette chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez celles ayant une mutation de BRCA2. Les données sont encore insuffisantes pour préciser le gain en survie en fonction de l'âge de réalisation de la mastectomie. **Niveau de preuve : B2**

RECOMMANDATIONS

Impact mastectomie bilatérale

- Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique est la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne porteuse d'une mutation de BRCA1/2.
- Chez les femmes indemnes de cancer porteuses d'une mutation de BRCA1/2, la mastectomie bilatérale doit faire partie des propositions de traitements exposées aux patientes.
- Elle relève d'une prise de décision personnelle de la patiente après exposé des enjeux par un oncogénéticien et un chirurgien et après un délai de réflexion minimum. Sa réalisation n'a jamais de caractère d'urgence. Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente dans le cadre de cette procédure.
- Le choix d'une mastectomie préventive sera entériné avant sa réalisation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncogénétique. Cette RCP n'a cependant pas vocation à proposer une stratégie de traitement plutôt qu'une autre.
- Le traitement et le suivi de ces femmes qui choisissent une stratégie de réduction de risque chirurgicale relève d'équipes spécialisées multidisciplinaires. La chirurgie mammaire de réduction de risque doit être réalisée par des chirurgiens spécialisés le traitement du cancer (avis d'experts).
- Les patientes qui ne choisissent pas cette option doivent également être informées qu'elles peuvent revenir ultérieurement sur leur choix.

Age de réalisation de la mastectomie bilatérale

- Les données actuelles ne permettent pas de déterminer l'âge optimal de réalisation de la mastectomie bilatérale. Cependant, compte-tenu de la rareté de survenue des cancers du sein avant l'âge de 30 ans, il n'est pas pertinent de proposer cette intervention avant cet âge, sauf cas particulier d'âge de survenue très précoce de cancer du sein dans la famille.
- Il n'existe pas de données permettant de préciser l'âge au-delà duquel la réalisation de la mastectomie bilatérale n'apporterait pas de gain en survie. Cependant, au-delà de 65 ans la balance bénéfice-risque d'une stratégie chirurgicale mammaire de réduction de risque doit être évaluée au cas par cas (avis d'experts).

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

CONCLUSIONS

Impact du traitement conservateur et de la mastectomie sur le risque de cancer homolatéral et la survie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes de cancer du sein

- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein, la mastectomie entraîne une réduction plus importante du risque de 2ème événement homolatéral à 15 ans que le traitement conservateur, mais sans impact démontré sur la survie. **Niveau de preuve : A**
- A noter qu'il n'existe pas de données comparant les bénéfices entre d'une part une mastectomie et d'autre part un traitement conservateur associé aux autres mesures de réduction de risque (annexectomie et hormonothérapie).

CONCLUSIONS

Impact de la mastectomie controlatérale prophylactique (MTCP) sur le risque de cancer du sein controlatéral

- La mastectomie controlatérale prophylactique entraîne une réduction du risque de cancer du sein controlatéral. **Niveau de preuve : B2.**

CONCLUSIONS

Impact de la mastectomie controlatérale prophylactique (MTCP) sur la mortalité et la survie

- La mastectomie controlatérale prophylactique semble entraîner une réduction de la mortalité spécifique et une amélioration de la survie spécifique de cancer du sein et de la survie globale. Cependant ce résultat n'est retrouvé que dans des études qui incluent des patientes ayant eu un cancer du sein de bon pronostic. **Niveau de preuve : B2.**

RECOMMANDATIONS

Chirurgie mammaire de réduction de risque chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

- Les gestes mammaires de réduction de risque (mastectomie bi ou controlatérale) doivent être exposés aux patientes traitées pour un cancer du sein. Leur pertinence clinique doit toujours être mise en balance avec le pronostic du cancer et notamment la probabilité d'évolution du 1er cancer entre 3 et 5 ans. Leur réalisation n'a jamais de caractère d'urgence dans le cadre du traitement initial du cancer du sein.
- En cas de cancer de mauvais pronostic et notamment en cas de risque d'évolution rapide entre 3 et 5 ans, il est recommandé de ne pas envisager cette chirurgie de réduction de risque de manière immédiate mais de laisser passer un délai pour s'assurer de l'absence d'évolution rapide du cancer.
- À noter que compte tenu du pronostic des cancers des annexes (ovaires et trompes), il n'est pas 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.

IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE

CONCLUSIONS

Impact de la chirurgie mammaire de réduction des risques avec ou sans reconstruction mammaire sur la qualité de vie

- Globalement, les femmes semblent satisfaites par rapport à la décision de mastectomie bilatérale malgré son impact négatif immédiat sur l'image du corps et la qualité de vie.
- Concentrées sur la volonté de réduire le risque de cancer et malgré les informations données avant la chirurgie, il est difficile pour les femmes de percevoir les conséquences physiques et psychologiques de cette intervention.
- Plus les femmes ont été actives dans la prise de décision de cette intervention, moins elles souffrent des effets indésirables de celle-ci. **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Impact de la chirurgie mammaire de réduction des risques avec ou sans reconstruction mammaire sur la qualité de vie

- Il est essentiel d'insister non seulement sur le risque de complications, mais également sur les conséquences de cette intervention afin de permettre aux femmes d'anticiper au mieux ces difficultés. Il est notamment nécessaire d'informer les patientes sur les risques majeurs d'insensibilité des reconstructions chirurgicales et de l'impact de la mastectomie bilatérale sur la sexualité.

STRATÉGIE DE RÉDUCTION DE RISQUE DE CANCER DU SEIN CHEZ LES HOMMES PORTEURS D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

CONCLUSIONS

Stratégie de réduction de risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2

- Chez les hommes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA1/2, le risque cumulé de cancer du sein est supérieur à celui des hommes de la population générale. Ce risque est plus élevé en cas de mutation BRCA2 (risque cumulé à 70 ans autour de 7 %) qu'en cas de mutation BRCA1 (risque cumulé à 70 ans autour de 1 %). **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Stratégie de réduction de risque de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2

- Compte tenu du faible risque de survenue de cancer du sein chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2, il n'est pas recommandé de leur proposer de stratégie chirurgicale de réduction de risque (mastectomie bi- ou controlatérale).
- Bien qu'il n'existe pas de données sur la majoration éventuelle du risque de cancer du sein en cas de gynécomastie chez les hommes porteurs d'une mutation de BRCA1/2, une mastectomie prophylactique peut être réalisée dans ce contexte pour les hommes qui le souhaitent **(avis d'experts).**

CHIRURGIE MAMMAIRE – MODALITÉS

CONSERVATION DE LA PLAQUE ARÉOLO-MAMMELONNAIRE

CONCLUSIONS

Sécurité oncologique de la conservation de la PAM en cas de mastectomie bilatérale

Risque résiduel de cancer du sein en cas de conservation de la PAM

- Aucune étude n'a actuellement mis en évidence de sur-risque résiduel de cancer du sein dans les mastectomies prophylactiques avec conservation de la PAM, chez les patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : B2.**

Evaluation péri-opératoire de la PAM et découverte de lésions occultes

- Le taux de lésions occultes dans la PAM apparaît faible (de l'ordre de 1,9 à 2,7 %). **Niveau de preuve : B2.**

CONCLUSIONS

Sécurité « technique » de la conservation de la PAM

- Les taux de nécrose totale sont faibles en cas de mastectomie avec conservation de la PAM. Les facteurs de risque de nécrose de la PAM sont : la mastectomie thérapeutique (par rapport à la mastectomie prophylactique, notamment en cas de radiothérapie), la radiothérapie, le type d'incision et le volume du sein (bonnet > C) et/ou un degré de ptose important ainsi que l'existence de facteurs généraux de risque vasculaire (tabac, diabète...).
- Sur le plan esthétique, les patientes semblent plus satisfaites en cas de conservation de la PAM. **Niveau de preuve : B1.**

CONCLUSIONS

Sécurité oncologique de la conservation de la PAM en cas de mastectomie thérapeutique

- Dans le cadre d'une mastectomie thérapeutique, les risques oncologiques liés à la conservation de la PAM sont peu documentés, ne permettant pas actuellement de formuler des recommandations dans ce type de situation chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Conservation de la PAM en cas de chirurgie mammaire de réduction de risque chez les patientes indemnes de cancer du sein

- En cas de mastectomie prophylactique avec reconstruction immédiate, la conservation de l'étui cutané y compris la PAM est une technique envisageable. Le risque résiduel de cancer du sein ne semble pas majoré sous réserve du faible recul des études publiées. Ce risque faible semble essentiellement lié aux modalités de réalisation de la mastectomie (épaisseur du tissu laissé en place sous la peau) plutôt qu'à la conservation ou non de la PAM (avis d'experts).
- Si aucun facteur de risque ischémique (facteurs de risque vasculaires généraux, taille et degré de ptose des seins, type d'incision chirurgicale…) ne peut actuellement être retenu comme contre-indication absolue à la conservation de la PAM, l'existence de ces facteurs doit rendre prudent dans l'indication d'une telle technique, et ce d'autant qu'ils sont extrêmement marqués et/ou associés.
- En cas de mastectomie avec conservation de la PAM, un prélèvement retro-PAM doit être réalisé pour étude histologique définitive. En cas de découverte de lésion carcinomateuse sur ce prélèvement à l'examen définitif, une résection secondaire de la PAM doit être proposée.
- Les patientes doivent être informées de la perte fonctionnelle habituelle de la PAM conservée (sensibilité, capacité érectile…).

RECONSTRUCTION MAMMAIRE

CONCLUSIONS

Reconstruction mammaire bilatérale

- Les techniques de reconstruction mammaire immédiate après mastectomie prophylactique ne présentent pas de spécificités par rapport aux reconstructions mammaires en général en dehors du caractère bilatéral systématique.
- Bien que toutes les techniques de reconstruction mammaire puissent être proposées aux femmes porteuses de mutation BRCA, après une mastectomie bilatérale, ces techniques sont le plus souvent représentées par la pose de deux implants, plus rarement par un double lambeau, le plus souvent libre avec épargne musculaire afin de limiter les conséquences fonctionnelles de ce type de reconstruction (le DIEP bilatéral étant alors le plus fréquemment utilisé).
- La reconstruction bilatérale par implants mammaires est associée à un risque de complications précoces, pouvant aboutir à une dépose de la prothèse (dans 10 % des cas) et à un risque de réinterventions à distance du fait de la dégradation du résultat esthétique et/ou plus rarement de l'usure des implants avec le temps. Les données de la littérature ne permettent actuellement pas de chiffrer ce taux de réinterventions à distance dans les gestes bilatéraux. Par ailleurs, il existe un très faible risque de lymphome anaplasique à grandes cellules associé à un implant mammaire.

- La reconstruction bilatérale par lambeaux DIEP est, quant à elle, une intervention longue dont le principal risque est la thrombose du pédicule vasculaire pouvant entraîner une nécrose partielle ou totale. Outre la cicatrice abdominale, les inconvénients de ce type de reconstruction à long terme sont les séquelles du site donneur. **Niveau de preuve : A.**
- La technique du double DIEP n'est envisageable que chez les patientes présentant un excédent cutanéo-graisseux abdominal et elle est contre-indiquée chez les patientes fumeuses au moment de la reconstruction, chez les obèses et en cas d'antécédent de certaines chirurgies abdominales.

RECOMMANDATIONS

Reconstruction mammaire après mastectomie bilatérale

- 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) (avis d'experts). La reconstruction par lambeaux libres peut être un choix technique retenu notamment pour des patientes ayant une exigence esthétique très importante et/ou refusant la perspective de corps étrangers prothétiques.
- Les deux principales techniques utilisées en reconstruction bilatérale sont les implants et les lambeaux libres avec épargne musculaire. Cependant, il revient au chirurgien de juger s'il n'y a pas de conditions défavorables à l'une de ces techniques. Si les deux solutions peuvent être proposées, elles seront exposées à la patiente avec les avantages et inconvénients de chacune d'entre elles. Les patientes doivent être informées des techniques pratiquées par l'équipe chirurgicale qu'elles consultent. Si cette équipe ne pratique pas les lambeaux libres, elle doit proposer aux patientes un avis auprès d'une équipe réalisant ce type de chirurgie.
- Quelle que soit la technique de reconstruction de volume utilisée, les patientes doivent être informées que la réalisation complète d'une reconstruction nécessitera très souvent plusieurs temps opératoires initiaux (hors complications et réinterventions tardives).
- La mastectomie sans reconstruction est une possibilité si tel est le choix de la patiente.

CHIRURGIE ANNEXIELLE DE REDUCTION DU RISQUE

IMPACT DE L'ANNEXECTOMIE SUR LA REDUCTION DU RISQUE DE CANCER ET LA SURVIE

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET INDEMNES DE CANCER DU SEIN

CONCLUSIONS

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction du risque de cancer des annexes et du péritoine

- Chez les femmes porteuses de la mutation de BRCA et indemnes de cancer du sein et/ou des annexes, l'annexectomie bilatérale est associée à une réduction du risque de cancer des annexes et du péritoine. Le risque résiduel annuel de carcinose péritonéale est de l'ordre de 0,2 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 et de 0,1 % pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2. **Niveau de preuve : B1**

CONCLUSIONS

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction du risque de cancer du sein

- Dans la majorité des études analysées, l'annexectomie bilatérale entraîne une réduction du risque de cancer du sein comprise entre 40 et 60 %. Le bénéfice serait plus important lorsque l'intervention est réalisée avant 50 ans voire avant 45 ans. **Niveau de preuve : B2**

CONCLUSIONS

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction de la mortalité et le gain en survie

- L'annexectomie bilatérale réduit le risque de décès chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, quel que soit le statut mutationnel. Si l'on prend en compte le statut mutationnel et l'âge de réalisation de l'annexectomie, le gain en survie le plus important est observé chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 avec une annexectomie réalisée avant 50 ans. **Niveau de preuve : B1.**

CONCLUSIONS

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la qualité de vie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes

- De manière générale, l'annexectomie bilatérale est associée à une diminution de l'anxiété liée au risque de cancer des annexes et a des conséquences modérées au niveau de la qualité de vie globale. Les femmes jeunes (<50 ans) au moment de l'annexectomie manifestent plus fréquemment des symptômes sévères de ménopause et d'atteinte à leur sexualité. **Niveau de preuve B2.**

RECOMMANDATIONS

Annexectomie bilatérale chez les femmes indemnes

- L'annexectomie est la stratégie de réduction de risque recommandée chez les femmes porteuses de la mutation de BRCA et indemnes de cancer du sein et/ou des annexes, compte tenu de son efficacité montrée actuellement en termes de réduction de risque de cancer des annexes et de son bénéfice sur la survie.
- L'âge minimum optimal ne peut être déterminé et doit tenir compte notamment des projets de grossesse de la patiente et des conséquences de la privation hormonale.
- Chez les femmes indemnes, elle est recommandée dès 40 ans quel que soit le statut mutationnel, cette intervention pouvant être différée à 45 ans chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2. Dans le cas particulier de survenue de cancer des annexes à un âge plus jeune dans la famille et si la femme en fait la demande, cet âge minimal peut alors être rediscuté.

Recommandations – Qualité de vie après annexectomie

- Une information appropriée doit être fournie sur les effets positifs et négatifs de l'annexectomie prophylactique pour favoriser l'adaptation psychologique à ce contexte médical.

FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

CONCLUSIONS

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction du risque du cancer des annexes chez les femmes porteuses de mutation BRCA1/2 atteintes d'un cancer du sein

- L'annexectomie bilatérale entraîne une réduction du risque de cancer annexiel et péritonéal de 86 % chez les femmes atteintes de cancer du sein et porteuses d'une mutation de BRCA1/2. Ces résultats ne reposent que sur une seule étude. **Niveau de preuve : B2.**

CONCLUSIONS

Réduction du risque de cancer du sein controlatéral

- L'annexectomie bilatérale entraîne une réduction du risque de cancer du sein controlatéral chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : B1.**

CONCLUSIONS

Réduction du risque de 2e événement mammaire homolatéral

- Etant donné les résultats non concordants des études analysées, il existe une incertitude quant à l'impact de l'annexectomie bilatérale sur la réduction du risque de 2ème événement homolatéral du sein après traitement conservateur chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : C.**

CONCLUSIONS

Réduction de la mortalité chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

- L'annexectomie bilatérale entraîne une réduction de la mortalité globale de 65 à 70 % chez les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 atteintes de cancer du sein, quel que soit le statut mutationnel. Elle est également associée à une réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein. Cette réduction de la mortalité spécifique est retrouvée quel que soit l'état des récepteurs hormonaux du 1er cancer. **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Annexectomie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

- Compte tenu de son efficacité montrée actuellement en terme de réduction de risque de cancer des annexes, du sein et son bénéfice sur la survie, l'annexectomie est une stratégie de réduction de risque à recommander à toutes les femmes porteuses de mutation de BRCA1/2 avec un cancer du sein et quels que soient les gestes chirurgicaux mammaires effectués chez ces dernières.

MASTECTOMIE BILATÉRALE ASSOCIÉE À L'ANNEXECTOMIE BILATÉRALE

CONCLUSIONS

Mastectomie bilatérale associée à l'annexectomie bilatérale, impact sur la survie

- Chez les femmes indemnes ou atteintes d'un cancer du sein porteuses d'une mutation de BRCA1/2, la combinaison (synchrone ou métachrone) de la mastectomie bilatérale et de l'annexectomie bilatérale serait plus efficace en gain de survie que la simple addition des bénéfices de chacune des stratégies. **Niveau de preuve : B2.**

CHIRURGIE DES ANNEXES – MODALITÉS

GESTES À RÉALISER ET VOIES D'ABORD

CONCLUSIONS

Gestes à réaliser

Efficacité de la fimbriectomie radicale

- Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'efficacité de la fimbriectomie radicale. Deux études sont en cours. **Niveau de preuve : D**

Utilité de la cytologie péritonéale

- La seule étude retrouvée n'a pas mis en évidence l'utilité clinique de la cytologie péritonéale par rapport à l'examen systématique des pièces opératoires. **Niveau de preuve : B2.**

CONCLUSIONS

Voies d'abord

- La mortalité liée à la laparoscopie standard est nulle et le taux de morbidité péri-opératoire est de l'ordre de 3 %. **Niveau de preuve : B1.**
- De nouveaux dispositifs visant à réduire le nombre d'accès percutanés (laparoscopie par orifice unique) sont apparus et semblent aussi fiables que la laparoscopie standard. L'absence de comparaison directe entre ces deux types de voie d'abord ne permet pas actuellement de privilégier l'une plutôt que l'autre. **Niveau de preuve : B2.**
- Aucune donnée actuelle ne permet d'évaluer l'utilité d'une chirurgie robot-assistée dans ce type de geste prophylactique. **Niveau de preuve : D.**

RECOMMANDATIONS

Modalités de la chirurgie prophylactique des annexes

- L'annexectomie bilatérale (avec extraction de la pièce sous protection d'un sac endoscopique) reste la procédure recommandée.
- En l'absence de résultats cliniques publiés, la fimbriectomie radicale ne peut être proposée comme alternative à l'annexectomie en dehors d'études cliniques.
- Le lavage péritonéal systématique pour étude cytologique ne peut être recommandé. En revanche, toute constatation d'un épanchement péritonéal en début d'intervention doit faire l'objet d'un prélèvement pour étude cytologique
- La laparoscopie, quel que soit le nombre d'accès percutanés, est la voie d'abord de référence pour la chirurgie prophylactique annexielle. Le nombre de points d'entrée laparoscopiques (unique ou multiple) ne peut faire l'objet de recommandation en l'absence d'études comparatives.
- La laparoscopie robot-assistée n'a pas lieu d'être proposée actuellement dans ce type d'indication.
- L'exploration du péritoine doit être systématique et complète mais les prélèvements péritonéaux systématiques ne sont pas recommandés en l'absence d'anomalie macroscopique.
- L'hystérectomie systématique n'est pas recommandée mais elle est peut être discutée au cas par cas en fonction des pathologies associées.
- En cas d'antécédent d'ovariectomie bilatérale, la salpingectomie complémentaire doit être recommandée au cas par cas **(avis d'experts).**

TRAITEMENT DES PIÈCES OPÉRATOIRES D'ANNEXECTOMIE BILATÉRALE

CONCLUSIONS

Traitement des pièces opératoires d'annexectomie bilatérale

- La réalisation d'un protocole exhaustif d'étude des pièces d'annexectomie (inclusion en totalité des pièces opératoires selon le protocole SEE-FIM, cf. annexe 5) augmente le taux de découverte de cancers tubo-ovariens invasifs occultes.
- Il n'y a actuellement pas de données comparant le pronostic des patientes ayant eu un protocole exhaustif d'étude des pièces opératoires par rapport à celles n'ayant pas eu ce type de protocole, mais la découverte d'un cancer occulte entraîne un changement d'attitude thérapeutique. **Niveau de preuve : B2**
- L'étude exhaustive des pièces opératoires a, par ailleurs, fait découvrir des lésions de carcinomes séreux in situ (TIC ou STIC). Ce type de lésions, n'a pour l'instant pas fait l'objet d'une stratégie thérapeutique particulière.

RECOMMANDATIONS

Traitement des pièces opératoires d'annexectomie bilatérale

- Les pièces opératoires d'annexectomie bilatérale doivent faire l'objet d'un protocole d'étude histologique exhaustif (inclusion en totalité des pièces opératoires selon le protocole SEE-FIM) pour ne pas méconnaitre un cancer tubaire ou ovarien invasif occulte.
- La découverte de ces cancers invasifs occultes nécessite un traitement (au moins chirurgical).
- En revanche, la découverte de lésions in situ (TIC ou STIC) n'entraine pas actuellement de traitement particulier après annexectomie.

SURVEILLANCE
APRÈS CHIRURGIE DE RÉDUCTION DU RISQUE

SURVEILLANCE APRÈS CHIRURGIE MAMMAIRE DE REDUCTION DE RISQUE

CONCLUSIONS

Surveillance après chirurgie mammaire de réduction de risque, avec ou sans reconstruction mammaire

- Il n'existe que très peu de données sur l'intérêt d'une surveillance systématique en imagerie des patientes ayant eu une mastectomie totale, prophylactique ou thérapeutique, avec ou sans reconstruction (cf. chapitre « Détection précoce du cancer du sein ou des annexes – impacts et modalités »). **Niveau de preuve : C.**

RECOMMANDATIONS

Bilan d'imagerie avant mastectomie prophylactique

- Il est recommandé de réaliser un nouveau bilan de dépistage par imagerie avant une chirurgie de réduction du risque mammaire si le précédent bilan date de plus de 6 mois (avis d'experts).

RECOMMANDATIONS

Surveillance après mastectomie prophylactique

- Le niveau de risque des événements constatés après ce type de chirurgie et leur caractère généralement superficiel (cutané ou sous-cutané) ne justifie pas une surveillance systématique en imagerie, quelles qu'en soient les modalités. Qu'il y ait ou non une reconstruction mammaire et quelques soit le type de reconstruction, avec ou sans conservation de la PAM, seule une surveillance clinique annuelle est à recommander pour les mastectomies prophylactiques et thérapeutiques. Ce n'est qu'en cas d'anomalies cliniques locales que des examens d'imagerie seront réalisés.

SURVEILLANCE PELVIENNE APRÈS ANNEXECTOMIE BILATÉRALE

CONCLUSIONS

Surveillance pelvienne après chirurgie de réduction de risque annexielle

- Il n'existe pas de données montrant l'intérêt d'une surveillance par imagerie quelle qu'elle soit et/ou par marqueurs biologiques (cf. chapitre « Détection précoce du cancer du sein ou des annexes – impacts et modalités »). **Niveau de preuve : D.**

RECOMMANDATIONS

Bilan préopératoire avant chirurgie de réduction de risque annexielle

- Avant une chirurgie de réduction du risque annexielle, il est recommandé de réaliser, dans le bilan préopératoire, une échographie pelvienne et un dosage du CA-125 **(avis d'experts).**

RECOMMANDATIONS

Surveillance après chirurgie de réduction de risque annexielle

- Aucune mesure de surveillance clinique, d'imagerie ou biologique n'est recommandée après une chirurgie de réduction de risque annexielle (en dehors d'une surveillance gynécologique clinique habituelle en cas de conservation utérine). En revanche, il n'y a pas lieu de modifier le dépistage spécifique mammaire exposé plus haut (cf. Chapitre « détection précoce du cancer du sein et du cancer des annexes ») lorsque les seins sont en place **(avis d'experts).**

STRATÉGIES DE RÉDUCTION DU RISQUE, APPROCHES HORMONALES, HORMONOPRÉVENTION ET AUTRES ASPECTS DES SOINS

HORMONOPRÉVENTION

CONCLUSIONS

Impact de l'hormonoprévention sur le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes ou atteintes d'un cancer du sein

SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator ou modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes)

- Il n'y a pas d'études disponibles sur l'efficacité des SERM en prévention du cancer du sein chez les femmes porteuses de mutation BRCA et indemnes de cancer du sein. **Niveau de preuve: D**
- Chez les femmes indemnes à risque moyen et à haut risque de cancer du sein mais non spécifiquement BRCA1/2, les SERM entraînent une réduction de l'incidence des cancers du sein entre 30 et 50 % entre 0 et 5 ans après la fin du traitement. Cette réduction persiste 10 ans au moins après la fin du traitement préventif. L'analyse par type de cancers montre que la réduction n'intéresse que les cancers RH+. **Niveau de preuve : A**
- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 ayant eu un cancer du sein, le tamoxifène administré en adjuvant diminue le risque de cancer controlatéral d'environ 60 % dans une étude de cohorte . La réduction du risque s'observe aussi bien chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 que chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA2 et quel que soit le statut des récepteurs hormonaux du 1er cancer. **Niveau de preuve : B2.**

Inhibiteurs de l'aromatase (IA)

- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2, Il n'existe pas de données publiées sur l'efficacité des IA en prévention du cancer du sein. **Niveau de preuve : D**
- Dans la population de femmes ménopausées indemnes à risque moyen et à haut risque non spécifiquement porteuses de la mutation BRCA, les IA entraînent une réduction de l'incidence des cancers du sein de 50 à 65 % dans un délai de 3 et 5 ans. L'analyse par type de cancers montre que la réduction n'intéresse que les cancers RH+. **Niveau de preuve : A**
- La réduction du risque de cancer du sein controlatéral est plus importante avec les IA qu'avec le tamoxifène dans les essais adjuvants en population générale. **Niveau de preuve : A**

CONCLUSIONS

Impact de l'hormonoprévention sur la mortalité

- Aucune étude n'a été retrouvée concernant l'impact sur la mortalité des traitements préventifs par SERM et inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou 2. **Niveau de preuve : D.**
- Aucun impact des traitements préventifs par SERM sur la mortalité globale ou spécifique par cancer du sein chez les femmes à risque moyen ou à haut risque n'a été mis en évidence, avec des reculs variant de 65 mois à 16 ans. **Niveau de preuve : A.**
- Aucun impact des traitements préventifs par inhibiteurs de l'aromatase sur la mortalité globale ou spécifique par cancer du sein chez les femmes à risque moyen ou à haut risque n'a été mis en évidence. Néanmoins le recul n'est que de 35 à 60 mois. **Niveau de preuve : B1.**

CONCLUSIONS

Effets indésirables de l'hormonoprévention

Parmi les toxicités imputables aux SERM, la littérature décrit particulièrement deux effets indésirables :

- Le tamoxifène est associé à une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre pendant les 5 années de traitement. Ce sur-risque semble disparaître après l'arrêt du traitement. Il n'est pas retrouvé avec le raloxifène. **Niveau de preuve : B1.**
- Le risque thromboembolique veineux est augmenté de façon comparable pour les deux molécules (raloxifène et tamoxifène). **Niveau de preuve : A.**

Les SERM ne sont pas associés à une augmentation significative des évènements cardiovasculaires. Niveau de preuve : A.

- Ces toxicités thromboemboliques et endométriales ne sont pas retrouvées avec les inhibiteurs de l'aromatase. **Niveau de preuve : A**
- Pour les IA, il n'y a pas d'impact démontré sur le risque cardiovasculaire sous réserve de l'absence de données à long terme. **Niveau de preuve : C**
- Il existe une diminution de la densité minérale osseuse par les IA dont l''impact sur le risque fracturaire ne peut actuellement être quantifié en l'absence de données à long terme[8]. **Niveau de preuve : C.**
- Aucune donnée concernant les effets indésirables des SERM ou des IA utilisés en prévention du cancer du sein n'a été retrouvée chez les femmes *porteuses d'une mutation de* BRCA1/2. Il semble peu probable que ces effets indésirables soient différents de ceux publiés pour les femmes à haut risque ou en population générale.

CONCLUSIONS

Signes fonctionnels liés à l'hormonoprévention

- Dans la population générale, les signes fonctionnels observés dans les essais évaluant les traitements adjuvants par SERM étaient des symptômes vasomoteurs comme les bouffées de chaleur et des troubles gynécologiques.
- Les signes fonctionnels observés sous traitement adjuvant par inhibiteurs d'aromatase étaient des symptômes vasomoteurs comme les bouffées de chaleur, une fatigue mais aussi des arthralgies. **Niveau de preuve : B1.**

[8] Synthèse « Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose », Haute Autorité de Santé, juillet 2006.

CONCLUSIONS

Impact de l'hormonoprévention sur la qualité de vie, la mémoire et les fonctions cognitives

- Dans la population générale, les études évaluant la qualité de vie sous traitement par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase ne montrent pas d'altération de celle-ci sous traitement par SERM et une altération modérée de celle-ci sous inhibiteurs de l'aromatase.
- Les traitements préventifs par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase ne semblent pas être associés à des atteintes de la mémoire et des fonctions cognitives.

Niveaux de preuve

Population générale :

- SERM : C
- inhibiteurs de l'aromatase : B2

Femmes BRCA1/2 : D

Nota Bene

En l'absence de données chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 indemnes de cancer du sein, les données ayant été analysées par l'INCa et le groupe de travail sont celles issues des essais menés sur les traitements par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase en prévention primaire du cancer du sein chez les femmes à haut risque ou risque moyen de cancer du sein.

A la suite de cette analyse, les experts ont souhaité que les traitements hormonaux par SERM ou inhibiteurs de l'aromatase utilisés en prévention du cancer du sein puissent être mentionnés dans les recommandations comme une option pouvant être proposée chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2 indemnes ou atteintes d'un cancer du sein (pour ces dernières quel que soit l'état des récepteurs hormonaux de la tumeur et quel que soit le délai par rapport au traitement initial du cancer du sein). Le groupe de travail souhaitait mentionner cette option pour les femmes ne retenant pas la chirurgie mammaire de réduction de risque, bien que ces traitements hormonaux ne disposent pas en France d'autorisation de mise sur le marché en prévention primaire du cancer du sein.

Conformément à la méthodologie, cette proposition, ainsi que l'ensemble de l'expertise, a fait l'objet d'une relecture nationale par des professionnels de santé impliqués dans le dépistage, le suivi et le traitement des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2. La relecture du chapitre « Approches hormonales » dans lequel figurait la proposition du groupe de travail sur l'hormonoprévention a été réalisée par 63 personnes (sur 120 relecteurs au total pour l'ensemble des chapitres). 71 % des relecteurs ont exprimé un degré d'accord fort avec cette proposition, avec une cotation supérieure à 7, sur une échelle allant de 0 à 9 ; 17,5 % des relecteurs ont exprimé un degré d'accord moyen ou faible (cotation inférieure à 7) et 11 des relecteurs n'ont pas répondu. Compte-tenu du caractère « hors-AMM » de cette option, l'Institut National du Cancer a demandé l'avis de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) sur le plan réglementaire de cette proposition. L'ANSM a émis un avis défavorable à cette proposition en rappelant notamment que :

- dès lors qu'une recommandation porte sur des spécialités pharmaceutiques, elle doit être établie dans le respect des conditions de l'AMM ;
- il n'y a pas de données directes sur le bénéfice de ces traitements dans la population spécifique des femmes indemnes de cancer et porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2, la présomption d'efficacité étant basée uniquement sur des données indirectes ;
- le profil de sécurité des SERM et des inhibiteurs de l'aromatase inclut des effets indésirables potentiellement graves : augmentation du risque thromboembolique, augmentation du risque de survenue d'autres cancers (cancer de l'endomètre, cancer du poumon, cancers cutanés), effets indésirables fonctionnels (symptômes vasomoteurs, douleurs articulaires), altération de la qualité de vie, diminution de la densité minérale osseuse avec les inhibiteurs de l'aromatase.

Compte-tenu de l'avis défavorable de l'ANSM, l'Institut n'a pas retenu cette option proposée par le groupe de travail dans les recommandations.

RECOMMANDATIONS

Hormonoprévention

- Bien qu'il y ait des données avec un niveau de preuve élevé pour les femmes à haut risque de cancer du sein, il n'y a pas de données sur le bénéfice des SERM et des inhibiteurs de l'aromatase sur la réduction du risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et indemnes de cancer. Par conséquent, ces traitements hormonaux en prévention primaire du cancer du sein chez ces femmes doivent s'envisager que dans le cadre d'essais cliniques.
- Pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein (avec ou sans récepteurs hormonaux) : les données disponibles ne concernent que les SERM et les inhibiteurs de l'aromatase administrés en situation adjuvante. Les utilisations de ces traitements hormonaux chez les femmes n'ayant pas reçu un traitement hormonal en situation adjuvante ne peuvent donc pas faire l'objet de recommandations faute de données.
- Les experts recommandent la mise en place et la poursuite d'études cliniques pour évaluer l'efficacité et préciser la balance bénéfice-risque à long terme de ces traitements hormonaux à visée préventive chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

AUTRES ASPECTS DES SOINS DES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

RETENTISSEMENT DE LA PRIVATION HORMONALE CHEZ LES FEMMES JEUNES EN CAS DE MÉNOPAUSE CHIRURGICALE

(Rappel des recommandations : cf. rubrique « Chirurgie des annexes – impact de l'annexectomie » pour les données relatives à l'impact de l'annexectomie en termes de réduction de risque de cancer, de survie et de qualité de vie).

CONCLUSIONS

Impact de la ménopause chirurgicale sur le risque et la mortalité cardiovasculaires

- En population générale, la survenue d'une ménopause chirurgicale est associée à une augmentation des évènements cardiovasculaires et de la mortalité cardiovasculaire, en particulier lorsqu'elle survient avant l'âge de 45 ans. Le risque cardiovasculaire n'a pas été évalué chez les femmes très jeunes. **Niveau de preuve : B2.**

CONCLUSIONS

Impact de la ménopause chirurgicale sur la densité minérale osseuse et le risque d'ostéoporose

- La survenue d'une ménopause chirurgicale est associée à une augmentation du risque d'ostéopénie et d'ostéoporose. En revanche aucun sur-risque de fractures osseuses n'a été mis en évidence, même chez les femmes les plus jeunes, mais avec un recul de 5 ans et une étude avec un effectif limité. **Niveau de preuve : B2**

CONCLUSIONS

Impact de la ménopause chirurgicale sur les fonctions cognitives

- L'impact de la ménopause chirurgicale sur les fonctions cognitives est significatif uniquement en cas d'annexectomie avant 40-45 ans. **Niveau de preuve : B2**

CONCLUSIONS

Impact de l'annexectomie bilatérale sur la qualité de vie

- La qualité de vie après annexectomie bilatérale semble globalement conservée.
- Une altération de la fonction sexuelle, qui persiste à distance de l'annexectomie (environ 5 ans après), est constatée y compris chez les femmes ménopausées au moment de l'intervention.
- Les troubles vasomoteurs, parfois invalidants, sont fréquents chez les femmes non ménopausées au moment de l'annexectomie. Chez les femmes ménopausées au moment de l'annexectomie, il n'y a pas d'aggravation de ces symptômes. **Niveau de preuve : B2**

IMPACT DU TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM) CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2

CONCLUSIONS

Impact du THM sur le risque cardiovasculaire

- Le THM semble réduire le sur-risque cardiovasculaire observé chez les femmes de moins de 45 ans ménopausées chirurgicalement. **Niveau de preuve : C.**

CONCLUSIONS

Impact du THM sur le risque d'affections osseuses

- Le THM réduit le risque de déminéralisation osseuse liée à la ménopause après annexectomie. **Niveau de preuve : C**

CONCLUSIONS

Impact du THM sur les symptômes ménopausiques (qualité de vie et symptômes vasomoteurs)

- Le THM améliore les symptômes ménopausiques tels que les troubles vasomoteurs. Son effet est inconstant sur les troubles sexuels qui sont d'origine multifactorielle. **Niveau de preuve : C**

CONCLUSIONS

Impact du THM sur le risque de cancer du sein ou des annexes

- Les études ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer du sein ou de cancer des annexes liée à la prise de THM dans les populations de femmes indemnes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, mais avec un faible recul et des études d'effectifs limités. **Niveau de preuve : C**

CONCLUSIONS

Impact du THM sur la mortalité

- La prise de THM jusqu'à 45 ans ou plus semble permettre d'éviter l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire observée chez les femmes ayant eu une annexectomie bilatérale avant 45 ans.
- Dans une étude de modélisation, le THM utilisé jusqu'à 50 ans, après une annexectomie bilatérale à l'âge de 40 ans, semble associé à une légère augmentation de l'espérance de vie. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

THM

- Le THM peut être proposé chez les femmes symptomatiques porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et indemnes de cancer du sein, après annexectomie bilatérale même sans mastectomie.
- Chez les femmes sans symptômes climatériques mais ayant eu une annexectomie avant l'âge de 45 ans, le THM peut se discuter.
- La durée de prescription obéit aux mêmes recommandations que celles de la population générale (durée minimale nécessaire)9.
- Pour les femmes ayant un antécédent de cancer du sein, le THM est contre-indiqué.

CONTRACEPTION

CONCLUSIONS

Contraception et risque de cancer du sein et des annexes

Cancer du sein

- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, il n'y a pas d'association significative entre la prise de contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein.
- Chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1, un faible sur-risque de cancer du sein a été décrit dans deux études mais n'est pas retrouvé dans les deux principales méta-analyses. **Niveau de preuve : B1.**
- La prise de microprogestatifs ne semble pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein en population générale. Une possible augmentation du risque de cancer du sein a été décrite pour une prise prolongée de macroprogestatifs ainsi qu'avec l'utilisation d'un dispositif intra-utérin au levonorgestrel. Il n'y a pas de données disponibles pour la population spécifique des femmes porteuses de mutations de BRCA1/2. **Niveau de preuve : B2.**

Cancer des annexes

- L'utilisation des contraceptifs oraux diminue le risque de cancer des annexes, y compris chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. Niveau de preuve : A.

RECOMMANDATIONS

Contraception

- L'utilisation d'une contraception, oestroprogestative 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.

[9] « Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause – Orientations générales – Conclusions et Recommandations » ANAES-AFSSAPS, mai 2004.

TRAITEMENT DE L'INFERTILITÉ

CONCLUSIONS

Traitements de l'infertilité et risque de cancer du sein

- La plupart des études menées dans la population générale ne mettent pas en évidence de sur-risque de cancer du sein après traitement de l'infertilité.
- Les données disponibles chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (1 étude) ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer du sein associé à ces traitements.

Niveaux de preuve :

- - Population générale : B2
- - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 : C

CONCLUSIONS

Traitements de l'infertilité et risque de cancer des annexes

- La plupart des études en population générale ne mettent pas en évidence d'augmentation du risque de cancer des annexes après traitement de l'infertilité.
- Les données disponibles chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 (1 étude) ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer associé à ces traitements. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Traitement de l'infertilité

- Il n'y a pas lieu de différencier la population des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 de la population générale dans les règles de traitement de l'infertilité.
- Le traitement de l'infertilité ne modifie pas les modalités de dépistage mammaire.
- Les recommandations des autorités de santé actuelles sont de limiter la durée d'utilisation du citrate de clomifène dans la population générale [AFSSAPS2004], et donc a fortiori chez les femmes à haut risque.

PRÉSERVATION DE LA FERTILITÉ AVANT CHIMIOTHÉRAPIE CHEZ LES FEMMES PORTEUSES D'UNE MUTATION DE BRCA1/2 ET ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

CONCLUSIONS

Préservation de la fertilité avant chimiothérapie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

Traitement par analogues de la GnRH

- Dans la population générale, les données ne permettent pas de confirmer une efficacité des analogues de la GnRH pour réduire le risque d'infertilité chimio-induite.
- Ils n'ont pas d'impact négatif sur le pronostic du cancer du sein, avec un recul de 6 ans.
- Aucune donnée n'a été retrouvée pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2.

Niveau de preuve :

- femmes atteintes d'un cancer du sein dans la population générale : B2
- femmes atteintes d'un cancer du sein et porteuses d'une mutation de BRCA1/2 : D

Congélation d'ovocytes matures (obtenus avec ou sans stimulation ovarienne)

- Les données en population générale chez des femmes atteintes d'un cancer du sein ne montrent pas d'impact de cette technique sur le pronostic du cancer du sein, y compris lorsque les ovocytes sont obtenus après stimulation ovarienne, mais elles sont limitées notamment en termes de recul.
- Il n'y a pas de données disponibles pour les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2.

Niveau de preuve :

- Femmes atteintes d'un cancer du sein dans la population générale : C
- Femmes atteintes d'un cancer du sein et porteuses d'une mutation de BRCA1/2 : D

Cryoconservation de cortex ovarien

- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure quant à la sécurité oncologique de la cryoconservation de cortex ovarien chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. **Niveau de preuve : C**

RECOMMANDATIONS

Préservation de la fertilité avant chimiothérapie chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 et atteintes d'un cancer du sein

- La greffe du cortex ovarien, après cryoconservation, n'est pas indiquée chez les patientes porteuses d'une mutation constitutive délétère de BRCA1 ou BRCA2 en raison du principe de précaution.
- Les autres techniques de préservation de la fertilité avant chimiothérapie peuvent être proposées aux patientes porteuses d'une mutation de BRCA1/2, dûment informées des limites des connaissances scientifiques.

ASPECTS PSYCHOLOGIQUES

SYNTHÈSE

Aspects psychologiques

- Ces dernières années, on observe une évolution des attitudes vers un recours plus fréquent à la mastectomie de réduction de risque chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2. En France, les données actuelles montrent que la surveillance radiologique reste privilégiée dans un premier temps mais celle-ci peut être abandonnée à terme au profit de la mastectomie de réduction du risque principalement motivée par la peur de développer un cancer du sein et une attente de soulagement face à cette angoisse, et malgré les atteintes à la qualité de vie en termes d'image du corps et de sexualité
- L'annexectomie de réduction de risque est la stratégie la plus fréquemment adoptée en particulier après 50 ans. L'influence des facteurs psychologiques comme la perception du risque de cancer et l'anxiété, sur les choix de stratégies de dépistage du cancer ou de réduction du risque de cancer souligne l'importance d'un dialogue approfondi avec ces femmes considérant leurs options lors des consultations médicales.

RECOMMANDATIONS

Aspects psychologiques

- Toute consultation d'oncogénétique est pourvoyeuse d'angoisses. Le clinicien peut expliquer qu'une stratégie de dépistage du cancer ou de réduction d'un risque de cancer peut être difficile que ce soit au niveau de la prise de décision ou du choix effectué et qu'une consultation psychologique peut faciliter la mise en œuvre des ressources de la personne.
- Récuser la demande de chirurgie prophylactique pour des motifs psychopathologiques ne pourrait intervenir que dans le cadre d'un avis explicitement demandé à un psychiatre et auquel la personne aurait consenti.
- Un accompagnement psychologique doit être possible et systématiquement proposé tout au long du parcours chirurgical (accompagner la prise de décision chirurgicale, le vécu de l'intervention, les difficultés psychiques post opératoires). Cette consultation psychologique doit être effectuée par un psycho-oncologue ayant une connaissance approfondie de ces interventions chirurgicales.
- L'accompagnement psychologique lors de la décision chirurgicale a pour objectif de reprendre avec la patiente les risques de l'intervention chirurgicale afin de permettre d'anticiper au mieux les difficultés physiques (risques d'insensibilité des seins, perte de souplesse, présence de cicatrices…) et leurs répercussions sur l'image de soi et/ou la sexualité.
- L'offre de formations à la communication cliniciens-patientes/consultantes ou de réunions de réflexion sur la pratique clinique devrait se développer pour favoriser la prise en compte des attentes et des émotions dans ce contexte de prises de décisions.

GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

GROUPE DE TRAVAIL

Epidémiologie

Catherine NOGUES, oncogénéticien et médecin de santé publique, Hôpital René Huguenin, Institut Curie, Saint-Cloud puis Institut Paoli-Calmettes, Marseille (coordonnateur scientifique)
Pascaline BERTHET, oncogénéticien, Centre François Baclesse, Caen
Valérie BONADONA, oncogénéticien et épidémiologiste, Centre Léon Bérard, Lyon
Pascal PUJOL, oncogénéticien, endocrinologue, CHU de Montpellier

Imagerie

Isabelle DOUTRIAUX-DUMOULIN, radiologue, Institut de Cancérologie de l'Ouest –Centre René Gauducheau, Saint-Herblain (coordonnateur scientifique)
Valérie BONADONA, oncogénéticien, Centre Léon Bérard, Lyon
Jocelyne CHOPIER, radiologue, Hôpital Tenon, Paris
Catherine COLIN, radiologue, Hospices Civils de Lyon CHU Lyon Sud, Pierre-Bénite.
Aude MICHEL, psychologue, professeur des universités, Université Montpellier 3, Montpellier
Nicolas PERROT, radiologue, Cabinet privé, Paris

Chirurgie

Sylvia GIARD-LEFEVRE, chirurgien-sénologue, Centre Oscar Lambret, Lille (coordonnateur scientifique)
Pascaline BERTHET, oncogénéticien, Centre François Baclesse, Caen
Frédéric BODIN, chirurgien plasticien, CHU, Strasbourg
Anne BREDART psychologue, Institut Curie, Paris
Krishna CLOUGH, chirurgien-sénologue et plasticien, Institut du sein, Paris
Aude MICHEL, psychologue, professeur des universités, Université Montpellier 3, Montpellier
Mojgan DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN, anatomopathologiste, CHU de Lyon
Philippe MORICE, chirurgien gynécologue, IGR, Villejuif
Richard VILLET, chirurgien-sénologue, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, Paris

Approches hormonales

Catherine NOGUES, oncogénéticien, Institut Paoli Calmettes, Marseille (coordonnateur scientifique)
Anne BREDART, psychologue, Institut Curie, Paris
Nathalie CHABBERT-BUFFET, endocrinologue, médecin de la reproduction, Hôpital Tenon, Paris
Pascal PUJOL, oncogénéticien-endocrinologue, CHU, Montpellier
Christine ROUSSET-JABLONSKI, gynécologue médicale, Centre Léon Bérard, Lyon

Chaque expert du groupe de travail a renseigné une déclaration d'intérêts. L'analyse des liens d'intérêts par l'Institut national du cancer n'a pas mis en évidence de risque de conflits d'intérêts. Les déclarations publiques d'intérêts de tous les membres sont disponibles sur e-cancer.fr

COORDINATION

Coordination par le département Bonnes Pratiques, direction des Recommandations et du Médicament, Institut national du cancer

Gisèle DO OUTEIRO, médecin, chef de projet (depuis janvier 2015)
Diana KASSAB-CHAHMI, méthodologiste-chargée de projets (jusqu'à décembre 2014)
Camille DE PERETTI, documentaliste
Marianne DUPERRAY, responsable du département Bonnes Pratiques (depuis juin 2016)
Olivier SCEMAMA, responsable du département Recommandations et Bon Usage du Médicament (jusqu'à décembre 2015)
Laetitia VERDONI, responsable du département Recommandations et Bon Usage du Médicament (jusqu'à mai 2013)
Muriel DAHAN, directrice des Recommandations et u Médicament (depuis octobre 2016)
Chantal BELORGEY, directrice des Recommandations, Médicament et Qualité de l'expertise (de janvier 2015 à juin 2016)
Valérie MAZEAU-WOYNAR, directrice des Recommandations, Médicament et Qualité de l'expertise (jusqu'à octobre 2014)
Sophie NEGELLEN, responsable du département Médicament

RELECTEURS

Claude ADENIS, oncogénéticien,CLCC Oscar Lambret, Lille
Jean-Philippe ALUNNI, radiologue sénologue, Clinique du pont de Chaume, Montauban
Séverine AUDEBERT-BELLANGER, généticien, CHU Morvan, Brest
Sandrine AVIGDOR, gynécologue, CHR Orléans
Catherine BALU-MAESTRO, radiologue, Polyclinique Santa Maria, Nice
Hugues BARLETTA, chirurgien gynécologue, Centre Mistral, Guiherand Granges
Emmanuelle BAROUK-SIMONET, oncogénéticien, Institut Bergonié, Bordeaux
Béatrice BARREAU, radiologue, privé, Anglet
Noëlle BASTIDE, responsable de l'association BRCA France, Montpellier
Anca Viorica BERGHIAN, anatomopathologiste, Centre Henri Becquerel, Rouen
Yves-Jean BIGNON, oncogénéticien, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Georges-Fabrice BLUM, gynécologue obstétricien, Mulhouse
Martine BOISSERIE-LACROIX, radiologue, Institut Bergonié, Bordeaux
Emmanuelle BONDON-GUITTON, pharmacovigilant, CRPV de Toulouse
Virginie BORDES, chirurgien, généticien, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes
Malik BOUKERROU, chirurgien gynécologue, CHU de la Réunion, Saint-Pierre
Loic BOULANGER, chirurgien sénologue, CRLCC Oscar Lambret, Lille
Hugues BOURGEOIS, oncologue, Clinique Victor Hugo, Le Mans
Véronique BOUSSION, radiologue, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Nasrine CALLET, gynécologue médical, CLCC Institut Curie, Saint-Cloud
Françoise CALLONEC-L'HENAFF, radiologue, Centre Henri Becquerel, Rouen
Gille CHARVIN, oncopsychologue, Hôpital Saint-Joseph, Marseille
Jérome CHETRITT, anatomopathologiste, Institut d'Histo-Pathologie, Nantes
Béatrice CLARET, psychologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Jean-Marc CLASSE, chirurgien oncogynécologue, Institut de Canérologie de l'Ouest, Nantes
Daniel CLEANDRE, gynécologue obstétrique, CH Boulogne-sur-Mer, Boulogne-sur-Mer
Odile COHEN-HAGUENAUER, oncogénéticien, Hôpital Saint-Louis, Paris
Marie-Agnès COLLONGE-RAME, oncogénéticien, CHU Besançon, Besançon
Vanessa CONRI, chirurgien gynécologue, CHU Bordeaux, Bordeaux
Isabelle COUPIER, oncogénéticien, CHU Montpellier, Montpellier
Emile DARAÏ, gynécologue obstétricien, médecine de la reproduction Hôpital Tenon, Paris
Sarah DAUCHY, psychiatre, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Christine DECANTER, biologie de la reproduction, CHRU Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, Lille
Suzette DELALOGE, oncologue, Institut Gustave Roussy, Villejuif
Capucine DELNATTE, oncogénéticienne, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes
Sylvain DEWAS, radiothérapeute, Centre de Radiothérapie Bourgogne, Lille
Antoine DRAIN, chirurgien gynécologique, CH Valenciennes, Valenciennes
Sophie DUSSART, oncogénéticien, CLCC Léon Berard, Lyon
Laurence OLIVIER-FAIVRE, oncogénéticien, CHU Dijon, Dijon
Cyrille FARAGUET, gynécologue, CH Chartres, Chartres
Raffaèle FAUVET, chirurgien oncogynécologue, CHU Caen, Caen
Véronique FAYAL, radiothérapeute, Centre de radiothérapie de Montargis, Amilly
Viviane FEILLEL, oncogénéticien, radiosénologue, IUCT, Toulouse
Alain FIGNON, gynécologue, Clinique de l'Alliance, Tours
Anne FLOQUET, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux
Alain FOURQUET, radiothérapeute, Institut Curie, Paris
Xavier FRITEL, chirurgien gynécologue obstétricien, Centre hospitalier de Poitiers, Poitiers
Jean-Pascal FYAD, chirurgien plasticien (reconstruction mammaire), privé, Nancy
Odile GAGNEUR, chirurgien gynécologue, CHU d'Amiens
Elise GALLON, psychologue, Institut Sainte-Catherine, Avignon
Dimitri GANGLOFF, chirurgien, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – IUCT Oncopole, Toulouse
Julien GELLY, médecin généraliste, Paris
Chantal GENRE, radiologue, privé, Tours
Paul GESTA, oncogénéticien, Centre Hospitalier de Niort
Véronique GIRRE, oncologue, CHD Vendée, La Roche sur Yon
Laurence GLADIEFF, génétique, oncologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – IUCT Oncopole, Toulouse
Anne GOMPEL, gynécologue, Hopital Cochin-Port-Royal, Paris
Olivier GRAESSLIN, gynécologie, CHU de Reims, Reims
Jonathan GRONDIN, psychologue, IUCT – ICR, Toulouse
Philippe GUILBERT, oncologue radiothérapeute, Institut Jean Godinot, Reims
Brice GURRIET, chirurgien oncogynécologue, Clinique Bouchard, Marseille
Aurélie JALAGUIER-COUDRAY, radiologue, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Valérie JUHAN, radiologue, Hôpital Européen, Marseille
Iris KELLAL, chirurgien gynécologue, sénologie, CHU Tours
Magali LACROIX-TRIKI, anatomopathologiste, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Pascale LAINE-CESSAC, pharmacologue, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU d'Angers
Jacques LANSAC, chirurgien sénologue,CHU de Tours
Perig LE MASURIER, chirurgien plasticien, CLCC Institut Curie, Saint-Cloud
Eric LEBLANC, gynécologue obstétricien, Centre Oscar Lambret Lille
Fabrice LECURU chirurgien oncogynécologue, Hôpital HEGP Georges Pompidou, Paris
Anne LESUR, onco-sénologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy
Laurent LEVY, radiologue, Institut de Radiologie, Paris
Béatrice LOGNOS, médecin généraliste, Saint Georges d'Orgues
Patrice LOPES, chirurgien gynécologue obstétricien, CHU de Nantes, Hôpital mères enfants, Nantes
Alain LORTHOLARY, médecine interne, Centre Catherine de Sienne, Nantes
Elisabeth LUPORSI, oncologue médical, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy
Gaétan MAC GROGAN, anatomopathologiste, Institut Bergonié, Bordeaux
Jean-Luc MACHAVOINE, psychologue, CLCC François Baclesse, Caen
Christine MAHEU, psychologue, Université McGill, Montréal Canada
Audrey MAILLEZ, oncologue, oncogénéticien, CLCC Oscar Lambret, Lille
Julien MANCINI, médecin de santé publique, INSERM, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille
Henri MARRET, gynécologue, Hôpital Bretonneau,Tours
Eliane MARX, psychologue, CLCC Paul Strauss, Strasbourg
Marie MATERNE-JACAMON, radiologue, CHU de Besançon, Besançon
Claudine MATHIEU, gynécologue médical, CHU Bordeaux, Bordeaux
Marie-Claude MERCIER, radiologue, Centre Hospitalier de Troyes
Emmanuel MIANNAY, chirurgien général et viscéral, Nouvelles Cliniques Nantaises, Nantes
Philippe MICHAUD, chirurgien oncogynécologue, Clinique de l'Archette, Olivet
Jessica MORETTA-SERRA, oncogénéticien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Anne Marie MOULET, radiologue sénologue, Centre d'imagerie Saint Rémi, Reims
Stéphane ODEN, chirurgien sénologue, CHU de Rouen
Sylviane OLSCHWANG , généticien, INSERM, Marseille
Claire PARIZET-SERRADO, radiologue, Polyclinique de Franche-Comté, Besançon
Julien PAUCHOT, chirurgien traumatologique et reconstruction, CHU Besançon, Besançon
Marie PEIX, radiologue, CLCC Léon Berard, Lyon
Nicole PELICIER, psycho-oncologue, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
Jérôme PHALIPPOU, chirurgien oncogynécologue, Centre Hospitalier de Valenciennes
Anne-Cécile PHILIPPE, chirurgien oncogynécologue, CHU Grenoble, La Tronche
Olivier PIRRELLO, chirurgien gynécologue et obstétricien, Hôpitaux Universitaires de Strastbourg
Claire PRASLOIX, psycho-oncologue, CLCC Jean Perrin, Clermont-Ferrand
Denis QUERLEU, chirurgien cancérologue, Institut Bergonié, Bordeaux
Philippe RAUCH, chirurgie oncogynécologue, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy
Jonathan RAUSKY, chirurgie reconstructive du sein et chirurgie dermatologique, Clinique du Mont-Louis, Paris
Isabelle RAY-COQUARD, oncologue médical, Centre Léon Berard, Lyon
Georges-Michel REICH, psycho-oncologue, CLCC Oscar Lambret , Lille
Monique ROBLIN, psychologue, psychothérapeute, CHU de Rennes
Celia ROEMER-BECUWE, oncologue médical, Centre d'Oncologie de Gentilly, Nancy
Maire-Eve ROUGE-BUGAT, médecin généraliste, Toulouse
Maryam SAADATE, radiologue, SEL de Radiologie et Imagerie Médicale, Nancy
Rémy SALMON, chirurgien sénologue, privé, Paris
Marion SASSIER, pharmacien, Centre Régional de Pharmacovigilance de Caen
Brigitte SERADOUR, radiologue sénologue, Hôpital Privé Beauregard, Marseille
Alain SIARY, médecin généraliste, Savigny-Le-Temple
Dominique STOPPA-LYONNET, oncogénéticien, Institut Curie, Paris
Sophie TAIEB, radiologue, CLCC Oscar Lambret, Lille
Anne TARDIVON, radiologue, CLCC Institut Curie, Paris
Sébastien TEILLOUT, psychologue, CHU Dupuytren, Limoges
Isabelle TENNEVET, oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen
Gabriela TOSSEN, oncologue médical, Centre Hospitalier de Chartres Louis Pasteur, Le Coudray
Eric VAN WALLEGHEM, chirurgien gynécologue et sénologue, Polyclinique Quimper Sud, Quimper

REMERCIEMENTS

L'Institut national du cancer remercie les coordonnateurs scientifiques, les membres du groupe de travail, les relecteurs et les représentantes de patientes pour leur participation à l'élaboration de ces recommandations.

52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
Impression :
ISSN 2104-953X
ISBN : 978-2-37219-316-0
ISBN net : 978-2-37219-317-7

DEPÔT LÉGAL MAI 2017

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

RECOBRCASYNTH17

e-cancer.fr

INSTITUT NATIONAL DU CANCER