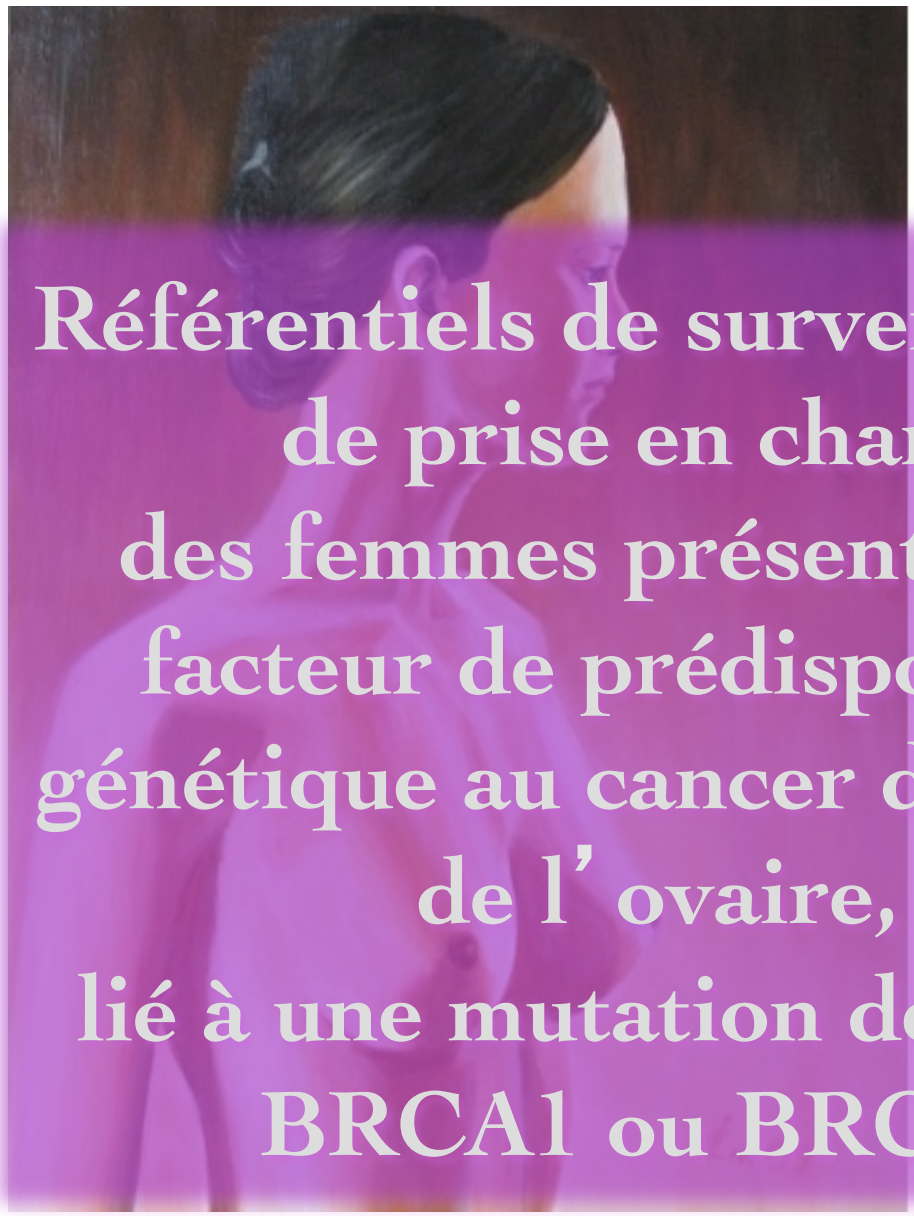

RESEAU
SEIN A RISQUE
AP-HP

Référentiels de surveillance et de prise en charge des femmes présentant un facteur de prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire, lié à une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2

Réseau FAR-APHP Septembre 2013

Coordination :

Nathalie Chabbert-Buffet

Odile Cohen-Haguenauer

Sommaire

SURVEILLANCE PERSONNALISÉE 3

I. Prise en charge du risque mammaire chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de *BRCA1 ou BRCA2*

II. Prise en charge du risque ovarien chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de *BRCA1 ou BRCA2* 4

IIIa. Surveillance mammaire: situations particulières 5

IIIb. Imagerie: critères de qualité des examens de dépistage personnalisé 6

IIIc. Dépistage en imagerie: conduite à tenir selon classement Bi-Rads des lésions 7

IV. Prise en charge psychologique 8

11

CONTRACEPTION-INFERTILITÉ

V. Contraception

VI. Traitement de l'infertilité 12

CHIRURGIE PRÉVENTIVE

VII. Annexectomie prophylactique 13

VIII. Mastectomie prophylactique 14

I. Prise en charge du risque mammaire chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de BRCA1 ou de BRCA2

Un Projet Personnalisé de Suivi remis à chaque patiente détaille les indications et le type de surveillance à réaliser.

Surveillance clinique

Examen clinique mammaire tous les 6 mois à partir de l'âge de 20 ans ou du diagnostic génétique

Surveillance radiologique (recommandation)

Dès l'âge de 30 ans*, sans limite supérieure d'âge. Réalisation annuelle, sur une période n'excédant pas 2 mois, d'une IRM mammaire, une mammographie ± échographie mammaire : un **Compte- Rendu de synthèse** de l'ensemble des examens d'imagerie pour chaque sein doit être réalisé.

* En cas de projet de grossesse, de contraception orale ou d'antécédent familial de cancer du sein avant l'âge de 35 ans, une surveillance radiologique plus précoce est recommandée. L'âge du début de la surveillance et ses modalités sont à discuter au cas par cas

L'IRM est réalisée en premier (examen le plus sensible), suivie de la mammographie **+/-** échographie mammaire. L'IRM doit idéalement être programmée en 1ère partie de cycle (idéalement la 2ème semaine), double lecture de l'IRM.

Mammographie annuelle numérique plein champ : pas avant 30 ans **avec une seule incidence -** oblique axillaire - par sein avant l'âge de 35 ans et double incidence après 35 ans.

Mastectomie prophylactique (option) *détails p14*

Proposée à partir de 30 ans avec un délai de réflexion de quatre mois minimum et une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP)

II. Prise en charge du risque ovarien chez les femmes porteuses de mutation constitutionnelle délétère de BRCA1 ou de BRCA2

Surveillance clinique : examen gynécologique annuel au plus tard **à partir de 35 ans**

Surveillance radiologique (efficacité relative)

- Echographie pelvienne annuelle à partir de l'âge de 35 ans
- Dans l'idéal en première partie de cycle (juste après les règles)
- Par voie sus-pubienne et par voie endovaginale

Annexectomie prophylactique

Recommandation avec un délai de réflexion de quatre mois minimum et une RCP

	Age de la recommandation	Facteurs modulant l'âge de la recommandation
BRCA1	À partir de 40 ans	Age adapté selon l'âge de survenue du ou des cancer(s) de l'ovaire dans la famille : • dans l'éventualité d'ATCD documenté avant 45 ans, peut être discutée dès 35 ans (si projet parental accompli) ne pas discuter en absence de cas précoces
BRCA2	A partir de 45 ans	À partir de 50 ans en l'absence de cancer de l'ovaire documenté dans la famille

Protocole de recherche UNICANCER « **fimbriectomie bilatérale** »

avant la ménopause (protocole détaillé disponible)

IIIa. Surveillance mammaire : situations particulières

Situation		Recommandation
Grossesse	**Projet de grossesse**	Bilan d'imagerie complet à organiser rapidement et en première partie de cycle si le dernier **bilan date** de plus de 6 mois. **Valeur de l'IRM +++** : en absence de signes d'appel, pas plus d'une mammo/an et aucune < 30 ans.
	Grossesse en cours	En absence de signes d'appel, surveillance clinique des seins et aires ganglionnaires tous les deux mois ; Echographie en début de grossesse. En cas de point d'appel, si nécessaire une mammographie (limitée à une seule incidence oblique axillaire par sein) ; bilan adapté au terme
	Post-partum	IRM mammaire 3 mois après l'accouchement même en cas d'allaitement
Bilan avant chirurgie prophyl.	**Une fois la décision prise**	Bilan mammaire complet (IRM, mammographie ± échographie mammaire) de moins de 3 mois avant l'acte chirurgical
Post - mastectomie prophy-lactique	**Quel que soit le type et la reconstruction, surveillance maintenue**	Surveillance par examen clinique bi-annuel, échographie annuelle systématique (sein et creux axillaires), mammographie une incidence oblique axillaire si techniquement réalisable, ± IRM annuelle si nécessaire (IRM conseillée si PAM en place)
Surveillance après chirurgie pour cancer du sein si conservation de la plaque : IRM post-chirurgie et maintien mammographie systématique	**Traitement conservateur uni ou bilatéral**	Surveillance type très haut risque **cf p3**
	Mastectomie unilatérale (± Reconstruction)	Examen clinique bi-annuel. Du côté NON atteint, surveillance type très haut risque cf p3 ; NB : l'IRM est réalisée de façon bilatérale. Du cote atteint : +/- Echographie des parois et des creux axillaires annuelle sur indication du clinicien ; +/- un cliché mammographique oblique externe du sein reconstruit si techniquement réalisable
	Mastectomie bilatérale Sans reconstruction	Examen clinique bi-annuel ; Echographie des parois et des creux axillaires annuelle sur indication du clinicien
	Mastectomie bilatérale avec reconstruction	Examen clinique bi-annuel + un cliché mammographique oblique externe si techniquement réalisable + échographie mammaire et axillaire + IRM si nécessaire

IIIb. Imagerie : critères de qualité des examens de dépistage personnalisé

Examens annuels réalisés si possible le même jour, ou sur une période n'excédant pas 2 mois.
<u>Critères à respecter par la structure réalisant le bilan radiologique</u> - Réaliser l'ensemble des examens (IRM, mammographie et échographie) **dans la même structure chaque année pour faciliter la comparaison des examens** - **Expertise des radiologues de la structure : Plus de 5 ans** en sénologie diagnostique et interventionnelle (Biopsies sous échographie, sous stéréotaxie, échographie de seconde intention après IRM), et réalisant plus de 150 IRM mammaires par an. **Double lecture recommandée (et obligatoire si critères d'expertise non remplis par le lecteur**). Circuit établi de prélèvements sous IRM, assurés par un centre référent. - **Un Compte- Rendu de synthèse de l'ensemble des examens d'imagerie - avec classification Bi-Rads de l'ACR <u>pour chaque lésion</u> - doit être réalisé.**
L'IRM est réalisée si possible en premier suivie de la mammographie et de l'échographie IRM programmée si possible en 1ère partie de cycle (idéalement la 2ème semaine du cycle). **IRM mammaire bilatérale** ≥ 1,5 T comportant au minimum des séquences en pondération T2 , des séries dynamiques flash 3D avec une durée totale ≥ 6 mn, une résolution temporelle < 2mn, une résolution spatiale ≤ 2 mm et si possible une séquence sagittale tardive de haute résolution.
Mammographie numérique plein champ (Nombre d'incidences selon l'âge **cf** suivi clinique et imagerie)
Echographie mammaire et axillaire réalisée si possible le même jour que le couple mammo-IRM

Classement IRM < à ACR 3

Examen clinique normal, mammographie- échographie concordantes : bilan d'imagerie à un an.

Classement IRM ≥ à ACR 3

Si mammographie échographie classée ≥ ACR 3 :

Faire biopsie(s) écho guidée(s) ou sous stéréotaxie selon la cible.

La cytologie est une alternative en cas d'échographie ACR3.

Si mammographie-échographie classée ACR 2 :

- **IRM classée ACR 3 :**

  Faire contrôle IRM à 4 mois et envisager biopsie sous IRM si la lésion persiste ou se majore.

- **IRM ACR 4 ou 5 :**

  Faire biopsies sous IRM si échographie de seconde intention et relecture de la mammographie négatives.

Tout prélèvement réalisé de seconde intention ou sous IRM justifie la mise en place d'un clip en fin de procédure.

Place et rôle des consultations psycho-onco-génétique :
Un travail d'écoute et d'élaboration, d'anticipation, en parallèle des informations et décisions médicales

- La recherche puis la notification d'une « mutation constitutionnelle délétère », MCD, responsable d'un cancer survenu jeune ou d'antécédents répétés de cancer dans un arbre généalogique, induit un changement de statut avec des conséquences:
  - Dans la réalité de la vie de la personne: surveillance « rapprochée », contraignante et souvent anxiogène; décision ou non de chirurgie prophylactique (qui aura elle-même des conséquences).
  - Dans la vie psychique de la personne, selon sa personnalité son narcissisme, ses fantasmes, représentations, angoisses, son histoire personnelle, … suivant un chemin subjectif (ni « logique », ni « rationnel »).

⇨ **Un travail d'accompagnement, en aucun cas un travail de sanction ou d'autorisation**

Diverses questions seront abordées dans ce travail d'élaboration, au rythme particulier de chacune

Concernant la personne elle-même :

• Quel est le risque subjectif d'avoir ou non une MCD, puis d'avoir ou non un (autre) cancer, pourquoi et pour qui faire le test ?
•Pouvoir évoquer les différents résultats possibles, les conséquences physiques et psychologiques, la chirurgie prophylactique, l'impact sur l'image du corps, l'estime de soi et les conséquences pour les apparentés.
• Comprendre que c'est une démarche personnelle, intime car il s'agit de soi, son risque, sa santé, son corps, …
• Comprendre qu'il s'agit d'un résultat personnel mais aussi à partager car il est question des apparentés, ascendants, descendants, fratrie.

Concernant l'entourage :

• Qui est au courant, à qui en parler, comment et quand ?
• Anticiper, comprendre les réactions éventuelles de l'entourage
• Quelle place pour le conjoint, les apparentés dans la démarche et les décisions ?
• Pouvoir aborder la transmission et la culpabilité éventuelle
• Pouvoir évoquer les différences de statut éventuelles dans la fratrie, la descendance
• Pouvoir parler peut-être avant les résultats avec les parents, les enfants, la fratrie selon les âges et le contexte

En absence de mutation : Faire attention aux réactions paradoxales

Périodes particulières du parcours de soin au cours desquelles doit être envisagée une consultation avec un psychologue ou un psychiatre sensibilisé au domaine de l'oncogénétique	
Au moment de la proposition de réaliser une première enquête génétique: cas index, recherche primaire	Consultation systématiquement proposée avant les résultats, si possible avant le prélèvement et/ou après les résultats, afin d'aborder les conséquences de cette information pour soi et pour les apparentés.
Au moment de la demande d'un apparenté de faire un test "pré-symptomatique": recherche secondaire	Consultation systématiquement proposée durant la période de réflexion qui suit la première rencontre avec l'équipe d'oncogénétique et donc avant le prélèvement sanguin, afin de comprendre les enjeux de la démarche génétique particulière et de se déterminer par rapport au droit de savoir et afin d'anticiper au mieux le résultat et ses conséquences pour soi et pour les apparentés.
Remise du résultat de l'enquête génétique	Quel que soit le résultat, la consultation est conseillée. S'il s'agit du cas index et si le résultat révèle donc pour la première fois une MCD dans la famille, cette consultation est fortement recommandée, surtout si elle n'a pas pu avoir lieu avant les résultats.
Décision d'annexectomie prophylactique	Consultation recommandée à l'ensemble des femmes durant la période de réflexion, quel que soit le statut ménopausique.
Décision de mastectomie prophylactique	Consultation recommandée durant la période de réflexion ; de préférence après les différentes consultations médicales.
Tout au long de la prise en charge et de la surveillance	Consultation à la demande.

V. Contraception

Outre les critères de choix habituels, les contre-indications respectives, et les recommandations en vigueur qui sont appliqués, le choix est guidé plus spécifiquement par : (i) L'âge de la femme ; (ii) L'âge de survenue des cancers dans la famille ; (iii) La durée de contraception hormonale déjà reçue.

Au-delà de 35 ans (à moduler selon l'histoire familiale), ou de 10 ans de contraception hormonale, des méthodes non hormonales doivent être privilégiées.

Type de contraception	Utilisation	Remarques
Oestroprogestatifs (orale, patch ou anneau vaginal)	Non contre-indiqués	Balance risque/bénéfice (facilité d'utilisation, efficacité, réduction risque ovarien, autres bénéfices non contraceptifs) Pilules de seconde génération prescrites en première intention
DIU au cuivre	Prescription sans restriction	Alternative de première intention
DIU au Levonorgestrel	Non contre-indiqué	Utile chez les femmes aux règles abondantes.
Microprogestatifs, implants à l'étonogestrel	Non contre-indiqués	
Macroprogestatifs	Non contre-indiqués	Utiles chez les femmes présentant une pathologie pelvienne (endometriose, ménorrhagies fonctionnelles) ou mammaire (mastodynies) bénigne, ou une contre indication (vasculaire aux estroprogestatifs, ou ne tolérant pas les microprogestatifs
Contraception locale (préservatifs, spermicides)	**Prescription sans restriction**	Chez les femmes de la quarantaine, très compliantes, en cas d'activité sexuelle irrégulière: acceptable Chez les très jeunes femmes : préconisée en même temps que contraception hormonale, à visée anti-IST, insuffisante comme seule contraception
Stérilisation tubaire (voie coelioscopique ou hystéroscopique)	**Prescription sans restriction**	Possible chez les femmes qui n'ont plus de désir de grossesse. permanente et irréversible, dans le cadre de la procédure spécifique, délai d'efficacité pour les implants tubaires. Réduction potentielle du risque de carcinome tubaire. Chez les femmes porteuse de mutation de BRCA1, après 40 ans discuter plutôt annexectomie prophylactique ou fimbriectomie.

Les différentes techniques d'AMP (induction de l'ovulation, avec ou sans insémination, FIV, avec ou sans ICSI) ne sont pas contre-indiquées chez les femmes porteuses d'une MCD de BRCA1 ou BRCA2

Les recommandations usuelles sont appliquées notamment la limitation du nombre de cycles de citrate de clomifène

Risque de cancer du sein : les données de la littérature sont limitées chez les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 traitées en AMP
Risque de cancer de l'ovaire : les données de la littérature sont contradictoires dans la population générale, et il n'existe pas de données suffisantes suggérant de sur-risque de cancer de l'ovaire associé à l'AMP. Il n'existe actuellement aucune donnée concernant le risque de cancer de l'ovaire lié à l'AMP chez les patientes porteuses de mutation de BRCA1/2.

Précautions à respecter	
Information des patientes	Connaissances et incertitudes concernant l'AMP et les risques de cancer du sein et de l'ovaire.
Nombre de tentatives	En cas d'induction de l'ovulation par citrate de clomifène limiter le nombre de tentatives.
Bilan mammaire et pelvien	Datant de moins de quatre mois avant le début des tentatives, à renouveler en post-partum (voir grossesse)

Procédures, information précédant l'annexectomie prophylactique et suivi

Indication	Validée en RCP ; écho pelvienne normale de moins de 3 mois
Information de la patiente	Sur les avantages (réduction du risque mammaire et annexiel), limites (risque résiduel de cancer du péritoine), inconvénients et conséquences hormonales (possibilité de traitement hormonal substitutif), cardiovasculaires et osseuses.
Consultation auprès d'un psychiatre ou psychologue	Consultation (dans l'équipe de psycho-oncologie ou par un psychologue ou psychiatre sensibilisé à l'oncogénétique) systématiquement proposée pour l'ensemble des femmes.
Délai de réflexion	4 mois

Technique chirurgicale : Annexectomie bilatérale

Voie d'abord	Le plus souvent coelioscopique avec extraction systématiquement réalisée sous la protection d'un sac endoscopique (risque de cancers occultes) ; exploration complète de la cavité péritonéale
Examen anatomo cyto pathologique	Cytologie péritonéale systématique ; Coupes sériées macroscopiques des ovaires et des trompes et analyse histologique exhaustive
Découverte de tumeur ovarienne	Réintervention dans les plus brefs délais

Après l'annexectomie prophylactique

Surveillance pelvienne	Clinique (Examen gynécologique annuel)
Prise en charge du climatère et prévention des conséquences cardio-vasculaires et ostéoporose	Chez les femmes mutées BRCA1/2, un THM (de préférence à base d'estradiol et de progestérone ou dydrogestérone) peut être proposé en cas de symptômes, aux doses adaptées et jusqu'à l'âge moyen de la ménopause (50 ans). La décision est à pondérer selon la symptomatologie, l'âge de la patiente et l'histoire familiale.

VIII. Mastectomie prophylactique

Indications

- Evoquée et recevable si mutation *BRCA1* ou *BRCA2* confirmée , et toujours au cas par cas
- Après l'âge de 60 ans, indication prophylactique remise en question pour BRCA1
- Recevable si famille à risque sans mutation identifiée, selon contexte et niveau de risque

Parcours (dont différentes consultations) précédant la mastectomie prophylactique	
Indication	Validée en réunion de concertation multidisciplinaire
Information de la patiente Présence du conjoint proposée à une consultation au moins et information délivrée si souhait patiente	•Techniques : photos, bénéfices, risques, la reconstruction (consult. spécialisée) •Séquelles et conséquences •Risques résiduels de cancer et modalités de surveillance même après chirurgie •Modalités de surveillance, possibilités futures de prévention médicamenteuse
Consultation Onco-psychologue ou psychiatre	Consultation (dans l'équipe de psycho-oncologie ou par un psychiatre ou psychologue sensibilisé à l'oncogénétique) fortement recommandée et systématiquement programmée au moins une fois
Délai de réflexion	4 mois
Bilan d'imagerie mammaire	Le dernier bilan mammaire complet (IRM mammaire, mammographie ± échographie mammaire) doit dater de moins de 3 mois
Technique chirurgicale	
Trois techniques possibles	Mastectomie avec résection de peau et de la plaque aréolo-mammelonnaire (PAM) Mastectomie avec conservation de l'étui cutané Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM
Reconstruction	Sur demande de la patiente, immédiate ou différée, par prothèse ou par lambeau
Analyse histologique	Analyse de la pièce opératoire en coupes sériées macroscopiques, avec prélèvements pour l'analyse histologique dans les quatre quadrants et sur le mamelon. Pas d'indication à réaliser un prélèvement du ganglion sentinelle
Surveillance ultérieure	Surveillance par examen clinique bi-annuel, échographie annuelle systématique (sein et creux axillaires), mammographie une incidence oblique axillaire si techniquement réalisable, ± IRM annuelle si nécessaire (IRM conseillée si PAM en place)

Ont participé à la rédaction de ces référentiels :

Marcela Albiter, Anne-Sophie Bats, Amélie Benbara, Véronique Bigorie, Christilla Boucher, Edwige Bourstyn, Alexandre Bricou, Nathalie Chabbert-Buffet, Jocelyne Chopier, Odile Cohen-Haguenauer, Emile Daraï, Marc Espié, Natacha Espié, Fabrice Lecuru, Florent Soubrier, Isabelle Thomassin-Naggara

Remerciements à Caroline Duros

Activité de recours

En cas de question concernant

- la programmation ou les modalités de suivi
- la recevabilité d'une demande de chirurgie prophylactique
- la réalisation des chirurgies prophylactiques mammaires et ovariennes
- la contraception, le traitement hormonal de la ménopause, l'aide médicale à la procréation
- autre question ne concernant pas l'interprétation d'imagerie

Une demande d'avis peut être adressées à l'équipe

Site TENON : *Centre de Suivi des Femmes à risque de cancer du sein, Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, 75020 Paris*

TEL : 01.56.01.64.42, FAX : 01.56.01.67.15, courriel : secretariat.chabbert@tnn.aphp.fr

Site SAINT-LOUIS *: Suivi ONCOGÉNÉTIQUE «Réseau Femmes à risque APHP », Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 PARIS CEDEX 10 TEL : 01.42.49.47.98 ou 45 93, FAX : 01 42 49 44 73, courriel : info.oncogenetique@sls.aphp.fr*

Site HEGP *:*

En cas de question concernant l'imagerie

La demande d'avis peut être adressée aux équipes de recours (cf supra) et sera transmise aux services de radiologie.

L'ensemble du bilan radiologique de la patiente (IRM mammaire sous forme de CD-Rom, clichés de mammographie et d'échographie mammaire) ainsi que le bilan précédent le cas échéant devront être joint à un courrier précisant la question posée et le contexte clinique. Les patientes pourront être convoquées selon le contexte en consultation avec un radiologue ou un clinicien pour la remise du résultat, ou l'éventuelle réalisation d'examens complémentaires ou de prélèvements.