

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**TOME XXVI
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2002*

Prise en charge gynécologique pratique dans les syndromes de prédisposition génétique aux cancers

F. LÉCURU¹, N. JANIN² P. LAURENT-PUIG¹
(Paris)

L'identification de syndromes de prédisposition héréditaire aux cancers gynécologiques ou du sein est récente. Même si des observations cliniques étaient évocatrices, l'identification des gènes responsables et des mutations date de moins de 10 ans.

Le but de ce chapitre est de donner des orientations pratiques pour la prise en charge de ces patientes. Nous aborderons deux thèmes principaux : qui doit-on adresser à une consultation d'oncogénétique ? que peut-on proposer aux femmes ayant un risque héréditaire identifié, notamment en cas de mutation des gènes BRCA ou HNPCC ?

Il est essentiel de rappeler qu'à l'heure de l'*Evidence Based Medicine*, la plupart des recommandations sont issues d'avis d'experts et non d'essais thérapeutiques. Beaucoup d'avis sont basés sur la connaissance de l'histoire naturelle des cancers sporadiques. En cas de prédisposition héréditaire, la pathogénie, l'anatomopathologie et l'évolution de ces maladies sont souvent différentes. Par exemple, la portée du dépistage est faible voire nulle si le délai entre état normal et

1. Service de Chirurgie Gynécologique et Cancérologique
Hôpital Européen Georges Pompidou – 20 rue Leblanc – 75015 PARIS

2. Service de Génétique
CHU Sart Tilman – 4000 LIÈGE, Belgique

cancer est court, sans lésion précancéreuse facilement identifiable (cancer de l'estomac dans le syndrome HNPCC).

RAPPEL SUR LES SYNDROMES BRCA ET HNPCC.

Les causes des syndromes de prédisposition héréditaire au cancer du sein et au cancer de l'ovaire ont été élucidées dans les années 1990. Ils sont dus à la mutation du gène BRCA1 (chromosome 17) ou BRCA2 (chromosome 13). Ces anomalies se transmettent sur un mode autosomique dominant. Les protéines Brca1 et Brca2 jouent un rôle dans la protection de l'ADN contre diverses altérations. Elles pourraient également interagir avec d'autres gènes impliqués dans le contrôle de la prolifération et de la transformation cellulaire.

Le syndrome BRCA1 expose à la survenue précoce de cancers du sein (âge moyen : 43 ans), souvent bilatéraux de façon synchrone ou métachrone, et de cancers de l'ovaire. On peut également observer des cancers du côlon ou de la prostate, et plus rarement du pancréas ou des mélanomes malins. Il existe souvent, dans une famille donnée, une prépondérance des cancers du sein ou des cancers de l'ovaire (corrélation génotype-phénotype). Ainsi, les mutations situées en amont de l'exon 13 de BRCA1 seraient plus fréquemment associées aux cancers de l'ovaire. Cependant, les essais de corrélation entre une mutation donnée et un profil de risque sont pour le moment infructueux.

Le syndrome BRCA 2 expose essentiellement à la survenue de cancers du sein. L'âge au diagnostic est plus élevé qu'avec les mutations du gène BRCA1. On observe fréquemment l'association de cancers du sein masculins. Chez ces patients peuvent aussi survenir des cancers du côlon, de la prostate, de l'estomac, du pancréas, de l'endomètre ainsi que des hémopathies malignes.

En cas de mutation du gène BRCA1 ou BRCA2, on estime que le risque cumulé de développer un cancer du sein est égal à 80 % et celui de développer un cancer de l'ovaire compris entre 20 et 60 %. Pour mémoire, le risque de développer ces cancers dans la population générale est respectivement de 11 % et 0,9 %. Cependant, il est probable que ces chiffres sont surestimés en raison de biais méthodologiques dans les premières enquêtes épidémiologiques. Ainsi, le suivi d'une cohorte de femmes juives ashkenases, pour laquelle les principales mutations sont particulièrement bien identifiées, a montré que la pénétrance du cancer

du sein était égale à 59 % à 80 ans avec le gène BRCA1 et 38 % avec le gène BRCA2 (1). De la même façon, les dernières publications font état de risque cumulé de cancer ovarien, compris entre 15 et 28 % (2). On estime que les mutations de BRCA1 et de BRCA2 expliquent 70 à 80 % des prédispositions au cancer du sein transmises sur le mode autosomique dominant à forte pénétrance, c'est à dire 5 à 10 % de l'ensemble des cancers de ces organes. 1300 à 2600 personnes sont ainsi concernées pour le cancer du sein et entre 200 et 400 pour les cancers de l'ovaire, tous les ans en France. D'autres mutations et d'autres gènes restent donc à mettre en évidence. L'existence du gène BRCA3, localisé sur le chromosome 8, a été évoquée mais n'est pas démontrée.

Chez ces patientes, les cancers du sein surviennent plus tôt et sont plus souvent bilatéraux. Les cancers canaux infiltrants sont les plus fréquents, mais on observe une sur-représentation des formes médullaires. Ils ont un grade histopronostique élevé, sont plus souvent indifférenciés et sont rarement associés à une composante intracanaulaire. Les formes RE+ sont plus rares. Cependant l'extension ganglionnaire est moins fréquente que dans la population générale et plusieurs travaux ont montré que leur pronostic était meilleur (à facteurs de risque équivalents).

Les cancers ovariens surviennent en moyenne vers 48 ans. L'histologie est dominée par les carcinomes papillaires séreux. Ils sont en majorité de grade III et diagnostiqués 2 fois sur 3 à un stade avancé. Pourtant, plusieurs enquêtes montrent que le pronostic des cancers ovariens chez les patientes ayant une mutation germinale est meilleur que dans la population générale. Ben David a observé qu'à âge et stade égal la médiane de survie était de 53,4 mois en cas de mutation, contre 37,8 pour les cas sporadiques (3). Le pronostic semble comparable pour l'ensemble des « cancers héréditaires », qu'une mutation soit identifiée ou non (4). Il faut souligner que ces patientes présentent également un risque accru de cancer tubaire et de cancers papillaires séreux péritonéaux primitifs (5).

Le spectre HNPCC, ou syndrome de Lynch II, prédispose aux cancers du côlon avec instabilité des loci microsatellites. Il est dû à la mutation de l'un des gènes MMR (*mismatch repair*). HMLH1 et HMSH2 sont les gènes les plus fréquemment mutés (6). La perte de l'allèle sain du gène MMR entraîne une instabilité des loci microsatellites, associée à une augmentation du risque de mutation d'autres gènes. La prédisposition est transmise selon un mode autosomique dominant. Le syndrome HNPCC a initialement été défini par opposition à la polypose rectocolique familiale comme une prédisposition aux cancers du côlon sans polypose. Les dernières définitions de ce

syndrome incluent d'autres pathologies malignes, tout particulièrement les cancers de l'endomètre et les cancers de l'ovaire. Deux caractéristiques de ces cancers doivent être connues. Premièrement, ils peuvent se développer très rapidement à partir d'une muqueuse saine, ce qui impose des intervalles de 24 mois au maximum entre les coloscopies de dépistage. Deuxièmement ils peuvent se développer dans l'ensemble du cadre colique, contrairement aux cancers sporadiques avec instabilité des microsatellites qui ne s'observent pratiquement que dans le côlon droit.

Ces cancers constituent 40 à 50 % des cancers coliques familiaux et 2 % de l'ensemble des cancers du côlon (7). Le risque de cancer gynécologique est moins connu, pourtant le cancer de l'endomètre constitue la deuxième localisation de ce spectre avec un risque cumulé égal à 60 % à l'âge de 75 ans (RR = 30). De plus, le risque cumulé de cancer de l'ovaire est compris entre 10 et 12 % (RR = 5) (8).

Les cancers endométriaux n'ont pas de caractéristiques histologiques particulières. Les stades avancés semblent aussi fréquents que les stades précoces et les tumeurs de grade III sont observées chez les femmes les plus jeunes (âge médian : 39 ans) (9). Les cancers ovariens ont des caractéristiques différentes des néoplasies classiques. Il s'agit essentiellement de formes bien différenciées, de stade limité (85 % stade I ou II) et associées à un cancer endométrial dans 20 % des cas (10). Ils seraient plus fréquents avec certaines mutations du gène hMSH2 (6). Comme pour les cancers coliques, les cancers gynécologiques sont généralement observés 10 à 15 ans plus tôt que dans la population générale. L'âge moyen au diagnostic est situé avant 50 ans, pour les cancers endométriaux comme pour les cancers coliques, et 7 % des tumeurs sont diagnostiquées avant 35 ans. Les sujets de ces familles sont également exposés au risque de tumeurs neurologiques ou de cancers gastriques, des voies biliaires ou de l'intestin grêle. En revanche, il n'existe pas d'augmentation du risque de cancer du sein. Certaines familles semblent avoir un risque plus marqué de cancer colique ou inversement gynécologique. Enfin, ces cancers auraient un meilleur pronostic que les mêmes localisations dans la population générale (6).

QUI ADRESSER À UNE CONSULTATION D'ONCOGÉNÉTIQUE ?

La sélection des patientes adressées en consultation d'oncogénétique est indispensable. Ces consultations ne doivent pas être considérées comme un examen complémentaire qui donnera rapidement une réponse « exposé-non exposé ». Il s'agit au contraire d'une démarche longue qui peut parfois aboutir à un résultat incertain en termes de risque.

Il faut donc sélectionner des patientes qui appartiennent a priori à l'un des syndromes de prédisposition. Il faut également veiller à ce que la patiente adhère de façon claire à cette démarche, et que l'information éventuellement obtenue ait un intérêt pour la patiente ou pour son entourage.

Le cadre des consultations d'oncogénétique a été strictement défini par les tutelles, dans leur constitution et leur fonctionnement. En particulier, aucune démarche ne peut être effectuée par une personne mineure ou n'ayant pas signé un consentement éclairé.

Il est préférable d'adresser des femmes ayant un risque élevé de présenter une prédisposition héréditaire ainsi que les femmes ayant une perception élevée du risque.

Les critères devant faire évoquer un syndrome BRCA sont les suivants :

- Présence dans une même famille d'au moins 3 cas de cancer du sein ou de l'ovaire, dont 2 au moins sont liés au 1^{er} degré ;
- Présence d'au moins 2 cas de cancer du sein, unis par un lien au premier degré et dont l'âge au diagnostic de l'un d'eux est < 40 ans (ou cancer du sein masculin ou cancer bilatéral) ;
- Présence d'un cas de cancer du sein et d'un cas de cancer de l'ovaire ou de 2 cas de cancer de l'ovaire chez des sujets unis par un lien de premier degré.

Les critères devant faire évoquer un syndrome HNPCC ont été définis à Amsterdam (AC1) et récemment révisés (AC2).

- présence dans une même famille d'au moins 3 cancers du spectre : côlon, rectum, intestin grêle, endomètre, voies excrétrices urinaires ;
- sur au moins 2 générations avec deux cas liés au premier degré ;
- avec au moins 1 cas diagnostiqué avant 50 ans.

La survenue de cancers chez des gens jeunes et la répétition de cancers du même « spectre » dans une même famille sont donc les élé-

ments les plus évocateurs. Par exemple, lorsqu'un cancer du sein est diagnostiqué avant l'âge de 35 ans, et sans tenir compte de l'histoire familiale, une mutation des gènes BRCA1 ou 2 sera retrouvée dans 9 % des cas. De la même façon, la survenue d'un cancer du sein avant 45 ans, avec un apparenté au premier degré atteint permet de retrouver 12 % de mutations BRCA1 ou 2 (11).

Certains pièges doivent être évités, comme la sous-estimation du risque dans des familles comportant un nombre limité de sujets féminins, l'imprécision de certains diagnostics (« cancer de l'utérus »), les motifs de décès réels dans certaines branches de la famille, ou l'absence d'information sur la santé des parents d'immigrées ou l'ignorance des parents génétiques des personnes adoptées.

Il ne faut pas oublier que les critères utilisés peuvent faire varier le taux de détection des mutations et donc le nombre de sujets qui bénéficient d'un dépistage.

Deux cas de figures principaux peuvent se présenter. Une histoire familiale fait évoquer la possibilité d'une affection héréditaire. Le but de la démarche sera de rechercher une mutation. L'autre situation est la connaissance d'une mutation dans une famille ; et donc la recherche du risque pour un individu donné.

Dans le premier cas, le but premier de la consultation d'oncogénétique est de confirmer la notion de « risque héréditaire » par l'analyse de l'histoire familiale. En fonction de l'arbre généalogique et de la pathologie présentée, il devient possible de calculer un risque d'être en présence d'une mutation (nombre de cas observés/nombre de cas observables, distribution dans l'arbre généalogique, particularités cliniques). On considère que lorsque le risque est supérieur à 20 %, la recherche biologique de la mutation est licite. Si celle-ci est identifiée, le sujet peut entrer dans les programmes de dépistage ou de chirurgie prophylactique. Mais l'absence de mutation identifiée ne signifie pas absence de risque, car l'on peut être en présence d'une mutation inconnue ou de la mutation d'un autre gène. Le dépistage peut être proposé, mais les indications de chirurgie prophylactique ne seront posées qu'en fonction de l'estimation du risque.

Dans le deuxième cas, la situation est plus facile. La mutation est déjà connue et le sujet a généralement un risque égal à 50 % d'en être porteur. Si la recherche est positive, le sujet pourra entrer dans les programmes de dépistage ou de chirurgie prophylactique. Inversement s'il n'est pas porteur de la mutation, son risque de développer un cancer est celui de la population générale.

Il faut enfin laisser le temps de la réflexion et fournir une information la plus claire possible quant à la longueur de la démarche et au risque d'imprécision de la réponse finale.

En effet, ces enquêtes génétiques nécessitent des entretiens et des interrogatoires longs et répétés ainsi que la recherche et l'obtention de comptes rendus opératoires et surtout anatomo-pathologiques. Enfin, étant donné le nombre important de mutations possibles, leur recherche s'avère parfois longue et infructueuse.

Les conséquences psychologiques ne sont jamais à sous-estimer. La connaissance du risque de développer une maladie mortelle, intéressant des organes liés à la féminité, la sexualité et la fertilité ; la relation avec la filiation ou les autres membres de la famille ont des répercussions obligatoires (12). Il a été montré que ces patientes ont souvent une mauvaise appréciation du risque réel (discordance risque réel – risque ressenti), et présentent des symptômes dépressifs liés au risque de transmission de la maladie aux descendants féminins. Enfin, il ne faut pas oublier que certaines femmes « fuient » le résultat. Cette conduite serait plus fréquente chez les patientes dépressives (13).

QUE PROPOSER À UNE FEMME QUI PRÉSENTE UNE MUTATION OU DONT LE RISQUE EST ESTIMÉ > 20 % ?

Nous aborderons dans ce chapitre les problèmes liés au dépistage des cancers, aux ectomies prophylactiques ainsi qu'à la prévention primaire.

Il faut d'emblée souligner que les données objectives dont nous disposons sont limitées. Les stratégies de dépistage ont généralement été évaluées dans la population générale, chez qui l'histoire naturelle et l'incidence du cancer sont différentes ; aussi nous connaissons peu les performances de ces tests chez les femmes présentant un risque héréditaire. Peu d'examen ou de stratégies de dépistage ont été évalués chez des patientes appartenant à ces syndromes. De la même façon, les facteurs classiques de risque ou de protection des cancers gynécologiques ou du sein ont été obtenus dans la population générale. Ils ne sont pas forcément transposables chez ces patientes, puisque la cancérogénèse de ces tumeurs est différente.

En outre, il faut démontrer que ces stratégies réduisent l'incidence du cancer et surtout la mortalité par cancer. Très peu de données sont actuellement disponibles sur ce sujet.

Enfin, ces prises en charges, s'adressent à des femmes le plus souvent jeunes et en bonne santé. Les propositions médicales seront inmanquablement influencées par des paramètres socioculturels.

LE SYNDROME BRCA1 OU BRCA2

Le dépistage du cancer du sein repose sur l'examen clinique des seins et la mammographie, complétée par l'échographie. On recommande un examen tri-annuel dès l'âge de 20 ans. L'autopalpation est abandonnée. L'imagerie doit être réalisée dès l'âge de 30 ans ou 5 ans avant l'âge du cas le plus jeune. Elle doit être associée à un examen clinique, comporter au moins 2 clichés par sein (face + oblique externe), doit bénéficier d'une double lecture avec comparaison aux clichés précédents. Sa fréquence doit être annuelle. L'échographie doit systématiquement être associée si la mammographie n'est pas suffisamment informative ou en cas d'anomalie (14).

L'efficacité de ce dépistage, chez des femmes jeunes, présentant des seins denses est discutée. En effet, toutes les données sur le dépistage mammographique du cancer du sein ont été obtenues chez des patientes plus âgées, avec une incidence du cancer plus faible. La validité de cette stratégie reste à établir dans cette population. En effet, plus de 50 % des femmes âgées de moins de 50 ans ont des seins denses dont l'analyse mammographique est difficile, exposant à un risque de faux négatif. La classe d'âge de 30 à 39 ans est la plus problématique puisque dans 40 % des cas, 2/3 au moins des seins sont occupés par du tissu dense (15). On dispose, par contre, de données pour les femmes âgées de 40 à 49 ans. La méta-analyse des 5 essais suédois montre une réduction de mortalité égale à 29 % dans cette classe d'âge (RR = 0,71 ; 95 % CI = 0,53-0,96) (16). Le travail de Liberman avait étudié 50 105 mammographies. Quatre-vingt-onze pour cent des examens étaient normaux, une biopsie a été demandée chez 1 % des femmes, et 8 cancers ont été diagnostiqués (1 cancer/62 examens) (17). L'autre écueil du dépistage radiologique est la rapidité de développement de ces cancers, ce qui augmente le risque de cancers d'intervalle.

Un essai de dépistage mammographique a été effectué chez 109 femmes et a permis de diagnostiquer un cancer occulte chez 3 % d'entre elles. Les faux positifs étaient peu nombreux (6 %) (1/3 seulement a été opéré) et aucun faux négatif n'a été détecté pendant l'étude

(18). Cependant l'efficacité du dépistage semble moindre pour les femmes porteuses d'une mutation par comparaison aux femmes ayant un « risque héréditaire ». Brekelmans, dans une étude prospective, a montré que les cancers < 10 mm étaient significativement moins fréquents (22 % vs 44 %), que les formes avec atteinte ganglionnaire étaient significativement plus fréquentes (56 % vs 25 %) et que les cancers d'intervalle étaient significativement plus fréquents (44 % vs 23 %) chez les femmes BRCA1 ou BRCA2 (19). La sensibilité était également inférieure avant 40 ans (63 %) qu'après 50 ans (81 %). La radiosensibilité de seins de ces patientes, avec le risque de cancer radio-induit a été évoqué. Quelques travaux expérimentaux et quelques données cliniques n'ont pas confirmé cette hypothèse (20).

La place de l'IRM ou celle d'autres technologies comme la scintigraphie FDG ne sont pas précisées actuellement. L'IRM pourrait trouver une place chez les femmes dont la mammographie est normale ou dont l'analyse est difficile en raison d'une densité importante. Le coût de ce type de dépistage reste à évaluer. L'utilisation des marqueurs sériques n'est pas préconisée pour le dépistage.

La mammectomie prophylactique est défendue par des arguments évidents : réduction du risque de cancer ou de récurrence homolatérale, réduction du risque de cancer controlatéral (en cas de mammectomie bilatérale), suppression de la toxicité due au traitement d'une récurrence, suppression du dépistage. Il est possible d'y associer une chirurgie reconstructrice immédiate, ce qui pourrait limiter l'impact psychologique du geste. En revanche, les séquelles physiques ou psychiques, les complications chirurgicales, l'incidence sur la qualité de vie de femmes jeunes, et les risques d'échec (1 %) doivent être mis en balance avec les arguments positifs. Plusieurs techniques sont possibles. Il faut choisir celle qui laisse le moins de tissu glandulaire résiduel et qui respecte le plus l'esthétique ou peut s'associer le plus facilement avec des gestes de chirurgie plastique. Ainsi la mammectomie totale avec conservation de l'étui cutané apparaît comme la technique la plus recommandable. La mammectomie sous-cutanée qui conserve la plaque aréolo-mamelonnaire, et donc du tissu glandulaire, et les mammectomies radicales ne doivent pas être utilisées. Il faut veiller à faire l'exérèse la plus complète possible, en dedans jusqu'à la ligne médiosternale, en haut jusqu'à la clavicule, en dehors jusqu'au bord du grand dorsal et en bas sous le sillon sous-mammaire. Le curage axillaire ne doit pas être réalisé d'emblée, surtout lorsque l'intervention est bilatérale. La technique du ganglion sentinelle, qui permet de mettre en évidence un cancer occulte associé à une extension ganglionnaire dans 2 % des cas, pourrait être intéressante dans cette indication. Une plastie

doit être proposée systématiquement. Elle est le plus souvent réalisée dans le même temps opératoire, par insertion d'une prothèse sous-pectorale ou utilisation d'un lambeau autologue sous-cutané. La décision d'une mammectomie prophylactique doit être prise de façon collégiale, après un délai de réflexion d'au moins 6 mois et qu'une information sur les alternatives ait été donnée. La patiente doit donner son accord après avoir reçu une information « éclairée ». La mammectomie est contre-indiquée en cas de pathologie grave associée, chez les femmes de moins de 30 ans ou si le risque de cancer est faible (< 25 %) (14). Il faut également rappeler que les résultats de la chirurgie reconstructrice s'estompent avec le temps, et qu'il faudra souvent effectuer plusieurs interventions au cours de la vie. Soulignons qu'aucun essai prospectif n'a à ce jour démontré le bénéfice de la mammectomie prophylactique, en termes d'allongement de la durée de vie, ni n'a étudié les répercussions sur la qualité de la vie. Les données à notre disposition sont issues de séries rétrospectives ayant inclus des femmes ayant « un risque familial » de cancer du sein. Pour Hartmann, 0,9 % des femmes ayant un risque intermédiaire et 1,4 % de celles ayant un risque important ont présenté un cancer (639 patientes, recul moyen = 14 ans) (21). Une chirurgie prophylactique n'exclut donc pas un dépistage ultérieur puisque 0,5 à 2 % de ces patientes présenteront un cancer du sein secondairement. Les recommandations INSERM-FNCLCC acceptent la mammectomie unilatérale chez une patiente ayant déjà été traitée pour un cancer du sein controlatéral ou un geste bilatéral chez une femme ayant une mutation identifiée, avec un risque élevé de développer un cancer (> 60 %) (14). Rappelons que le traitement du cancer du sein répond aux mêmes règles chez ces patientes que pour les cas sporadiques. Cependant, étant donné le risque de récurrence homolatérale, la fréquence des traitements conservateurs pourrait être plus faible.

La prévention primaire peut difficilement se baser sur les facteurs de risque ou de protection du cancer du sein classique. L'âge de la première grossesse et la parité sont trop soumis à d'autres facteurs, notamment non médicaux, pour pouvoir être utilisés. De plus, une étude cas-témoin, effectuée chez des patientes ayant une mutation identifiée du gène BRCA1 ou BRCA2, a montré que le risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 40 ans était significativement augmenté chez les primipares ou multipares, en comparaison des nullipares (OR = 1,7). Chaque grossesse augmentait le risque de survenue d'un cancer (22). Les œstrogènes semblent donc avoir un rôle dans la genèse de ces cancers (23). La contraception œstro-progestative semble exercer un effet délétère. Grabbrick a observé une augmentation du risque de cancer du sein avec

les œstro-progestatifs (RR = 3,3 ; IC 95 % : 1,6-6,6) (24). L'influence d'un traitement progestatif ou par les analogues de la GnRH n'est pas connue. Les essais de prévention par le tamoxifène ont donné des résultats divergents. L'étude du NSABP avait inclus 8700 femmes par bras. Elle a montré, pendant la durée de l'essai, une réduction de l'incidence des cancers invasifs, des cancers in situ et des fractures. Inversement, une augmentation de la fréquence des phlébites, des embolies pulmonaires et des cancers de l'endomètre avait été observée dans le groupe traité. Le travail du *Royal Marsden Hospital* avait inclus 1200 femmes par bras, et n'avait pas retrouvé de différence entre les groupes, avec un recul de 70 mois. L'essai piloté par Veronesi avait inclus 5400 femmes. Il n'observait pas de réduction du risque de cancer dans le groupe traité. Le seul bénéfice était une réduction de l'incidence des cancers chez les femmes recevant un THS (25). Une méta-analyse récente, conclut que si une réduction de 50 % du risque de cancer du sein peut être observée, ce bénéfice ne concerne pas toutes les formes de cancer, notamment celles sans RE, et que les risques thrombo-emboliques ou de cancer endométrial doivent être mis en balance (26). Le raloxifène, dans un essai qui étudiait la prévention de l'ostéoporose, a également montré un effet bénéfique (76 % de réduction du risque). Cependant les résultats de ces essais doivent être nuancés puisqu'ils ont inclus des femmes ne présentant pas de prédisposition héréditaire au cancer du sein. En tenant compte de la fréquence des formes RE+ chez les femmes appartenant aux groupes BRCA1 ou BRCA2, Duffy, a calculé que la réduction du risque serait de 13 % en cas de mutation de BRCA1 et de 27 % avec la mutation de BRCA2 (27). De plus ces essais ne répondent pas à certaines questions : quand débiter le traitement, quelle est la durée optimale, quelles sont les complications à long terme et surtout quel est le bénéfice en termes de mortalité ? Enfin, de nombreuses patientes, informées des risques du tamoxifène, estiment que le bénéfice est minime et peuvent refuser de suivre ce traitement. Les recommandations INSERM-FNCLCC ne préconisent pas l'usage du tamoxifène chez les femme non ménopausées ; ni chez les femmes ménopausées car environ 50 % d'entre elles ont déjà eu un cancer du sein avant 50 ans (il faut ajouter le risque de néoplasie endométriale) (14).

Le dépistage du cancer de l'ovaire pose encore plus de problèmes. Les moyens à notre disposition sont l'examen clinique, l'échographie pelvienne et le dosage du CA 125. L'examen clinique du pelvis devrait être réalisé 2 fois par an. Son bénéfice reste à démontrer pour le dépistage des cancers ovariens au stade I. Une échographie pelvienne, associée à un Doppler doit être réalisée, au moins une fois par an. Plusieurs essais ont mesuré les performances du dépistage

échographique. Leur intérêt est d'avoir été souvent réalisés dans des populations présentant un « risque héréditaire ». L'échographie s'attache ici à mettre en évidence une masse annexielle méconnue, ou à mesurer le volume des ovaires en l'absence de masse individualisable. Tous ont dépisté des cancers précoces, mais aussi quelques cancers au stade III... Malheureusement, la survenue de cancers d'intervalle limite l'intérêt de ce dépistage, dont aucun travail n'a pu démontrer un bénéfice en termes de survie. La scintigraphie FDG pourrait trouver ici une indication. Cette technique a une sensibilité de 60 % (spécificité = 75 %) pour la caractérisation des masses annexielles (28). L'utilisation du CA 125 n'a pas été recommandée par le groupe de réflexion INSERM-FNCLCC, en raison de son manque de spécificité (3 % des femmes de plus de 50 ans présentent une élévation du CA125) (14). Il est admis qu'il ne doit pas être utilisé seul, car sa sensibilité est de 60 % pour les cancers au stade I. Cependant, les travaux les plus récents l'ont tous associé à l'échographie pelvienne.

Un travail rétrospectif récent a étudié l'efficacité du doublet échographie pelvienne semestrielle – CA125 chez 300 femmes jugées à « risque héréditaire ». Neuf pour cent ont été opérées. Un seul cancer a été diagnostiqué en 7 ans. Le bénéfice réel reste donc à démontrer (29). Une analyse à long terme de l'essai de Stockholm (CA125 + échographie) montre que, parmi les 6 cancers dépistés, seul 1 a survécu ; et que 20 cancers ont été diagnostiqués dans les années suivantes (12 décès). La médiane de survie des cas dépistés pourrait être meilleure que celle des cas non dépistés ($p = 0,059$) (30). L'essai de l'Université du Kentucky concernait des femmes âgées de plus de 50 ans, issues de la population générale, ainsi que des femmes âgées de 25 ans au moins, présentant un risque héréditaire. 14 469 femmes ont été suivies par une échographie annuelle. Le CA125 était dosé en cas d'échographie anormale. 17 cancers ont été dépistés, 14/17 à des stades précoces. Quatre faux négatifs ont été répertoriés (cancer < 1 an après un dépistage négatif). La survie des cas dépistés semble améliorée (83 % à 5 ans) (31). L'essai randomisé de Jacobs avait inclus plus de 20 000 femmes (CA125 puis échographie si dosage > 30 UI/l). L'analyse finale montre que le nombre de décès n'est pas significativement différent entre le groupe dépisté et le groupe non dépisté. En revanche, la survie est plus longue en cas de cancer dépisté (73 vs 42 mois, $p = 0,011$) (32). Cependant cet essai a été conduit dans la population générale, avec potentiellement une histoire naturelle différente de celle des cancers « héréditaires ». Taylor, dans un essai incluant des femmes ayant une « prédisposition héréditaire » (échographie +Doppler+ CA125), n'a diagnostiqué que 2 cancers ovariens, à des stades avancés, parmi 252 femmes suivies. L'échographie a par ailleurs

montré un endomètre anormalement épais dans 2 cas, qui correspondaient à des cancers de l'endomètre (33).

Enfin, les enquêtes faites en population générale comme en population dite à « risque héréditaire » montrent que peu de femmes concernées se soumettent réellement à un dépistage (34, 35). Dans l'avenir, des techniques comme les puces à ADN pourraient améliorer l'efficacité du dépistage (36).

Face à une masse annexielle, le problème est tout autre. La sensibilité de l'échographie, pour la reconnaissance des lésions malignes, varie de 70 à 100 %. Mais il faut savoir que la spécificité varie de 4 à 40 %... Le Doppler a des performances voisines et modifie peu le rendement de l'imagerie. De toutes façons, la découverte d'une masse annexielle chez une femme ayant une prédisposition héréditaire doit conduire à son exploration chirurgicale. Celle-ci doit être précédée du bilan habituel (IRM, dosage du CA125), complété par une scintigraphie FDG. Cette dernière est utile pour la caractérisation pré-opératoire de la lésion, en montrant un foyer de fixation au sein de la tumeur, voire en dehors. Il est préférable que ces patientes soient prises en charge dans des centres habitués à l'oncologie gynécologique. Il est en effet indispensable qu'un examen extemporané fiable puisse être réalisé et que les gestes élémentaires de stadification puissent être faits. En l'absence de signe évident de malignité, la coelioscopie est la voie d'abord de choix. Comme lors du traitement de tous les kystes ovariens, sa technique doit être rigoureuse : cytologie première ; exploration initiale du péritoine, notamment dans les gouttières et les coupes diaphragmatiques ; respect de l'intégrité du kyste ; extraction protégée. Tout élément suspect doit conduire à la réalisation d'un examen extemporané. Si celui-ci diagnostique un cancer, il est recommandé de pratiquer dans le même temps opératoire le traitement chirurgical et la stadification, avec notamment réalisation des curages pelviens et lombo-aortiques. Un traitement complet comprend une hystérectomie ainsi qu'une annexectomie controlatérale. Ceci est d'autant plus important que les cancers ovariens à un stade précoce sont les seuls potentiellement curables. Cependant, chez les femmes jeunes, la possibilité de la conservation utérine peut être discutée, afin de préserver transitoirement la fertilité. Cette décision ne peut être prise qu'avec une patiente clairement informée du risque de la conservation annexielle controlatérale. Lorsque le bilan pré-opératoire montre une lésion suspecte, l'exploration coelioscopique est la règle, associée évidemment aux principes de sécurité précédents. Lorsque le bilan pré-opératoire montre une lésion néoplasique, une laparotomie d'exploration et de traitement doit être réalisée.

L'ovariectomie prophylactique permet de pallier l'efficacité imparfaite du dépistage et l'absence de traitement préventif. Elle est efficace puisqu'elle permet de réduire notablement l'incidence du cancer ovarien (RR = 0,5), mais aussi du sein (OR = 0,25 à 0,53) et d'allonger le délai de survenue de ce dernier (37). Même en présence d'un cancer ovarien occulte découvert sur la pièce opératoire, le pronostic semble amélioré par la chirurgie prophylactique (38). Elle semble d'autant plus efficace qu'il existe une mutation identifiée (par rapport aux femmes ayant un « risque héréditaire »). Il s'agit probablement du moyen le plus efficace actuellement à notre disposition pour prévenir le cancer ovarien chez ces patientes (39).

Cependant, elle ne supprime pas tout risque de carcinose péritonéale secondaire. Ces maladies peuvent être dues à un cancer ovarien passé inaperçu au moment de la chirurgie prophylactique, au développement d'un cancer sur un reliquat ovarien, au développement d'un cancer sur des vestiges mullériens comme des lésions d'endométriose ou enfin à un cancer papillaire séreux primitif du péritoine. Le registre Gilda Radner avait observé 6 cancers chez 324 femmes ovariectomisées (1,85 %, recul 1 à 27 ans). De façon comparable, un registre du NCI avait répertorié 2 cancers chez 44 femmes opérées (460 années-personne d'observation).

La chirurgie prophylactique ne devrait pas être effectuée avant l'âge de 35 ans et doit être réservée à des patientes n'ayant pas de pathologie grave associée, ayant reçu une information complète, après un délai de réflexion d'au moins 3 mois. Son indication pourrait être modulée par la pénétrance de l'affection en fonction des mutations observées. La décision est collégiale, en tenant compte de l'avis de la femme. Seules sont a priori concernées les femmes porteuses d'un allèle muté ou celles pour qui l'étude généalogique montre un risque supérieur à 25 % (14). On peut également proposer ce geste à des patientes préalablement prises en charge pour un cancer du sein de bon pronostic. Dans ce cas, le risque de néoplasie ovarienne ultérieure dépasse 40 % et l'ovariectomie semble améliorer le pronostic du premier cancer. Il paraît judicieux d'associer une hystérectomie pour les formes RE+ qui bénéficieront d'une hormonothérapie.

La voie d'abord de référence est aujourd'hui la coelioscopie, avec les mêmes règles que la chirurgie ovarienne : exploration minutieuse du péritoine et des ovaires, de l'épiploon, etc. Toute anomalie doit être biopsiée et doit faire l'objet d'un examen extemporané. Il est nécessaire d'effectuer systématiquement une cytologie et des biopsies péritonéales, ce qui peut aider à détecter des cancers occultes (40, 41). L'intervention consiste en une annexectomie bilatérale, en ayant soin

de ne pas laisser de reliquat ovarien sur le pédicule infundibulo-pelvien, ni sur le versant utérin. Le pédicule infundibulo-pelvien doit être disséqué et l'uretère repéré. L'exérèse des trompes est indispensables car des cancers tubaires occultes peuvent être retrouvés dans 2 % des cas (40). Comme toujours, l'extraction des pièces opératoires doit être protégée. Cette intervention est réalisable en ambulatoire. Ses risques sont ceux de la coeliochirurgie dite « mineure » (< 1 % laparoconversion). La possibilité que les cancers papillaires séreux de l'endomètre puissent être plus fréquents chez les patientes porteuses d'une mutation, a fait proposer la réalisation d'une hystérectomie concomitante. Les risques du tamoxifène sur l'endomètre sont un argument supplémentaire.

L'examen anatomo-pathologique des ovaires retrouve des « dysplasies ovariennes » ou des cancers intra-épithéliaux ainsi que des cancers ovariens occultes dans 3 % des cas (42). On peut aussi observer des métastases de cancers du sein (1 %). Lorsque seules des patientes présentant une mutation prouvée sont incluses, ces taux peuvent atteindre 17 % (43). L'échographie préopératoire de ces patientes est généralement normale (44). Pour toutes ces raisons, il est préférable que ces gestes soient effectués dans des centres habitués à ce type de patientes. Il est possible de faire précéder la chirurgie prophylactique d'un prélèvement ovocytaire avec congélation d'embryon. Il est également proposé de congeler un fragment ovarien afin d'envisager dans un deuxième temps l'obtention d'une grossesse.

La prévention des complications de la ménopause précoce devient une préoccupation de premier plan. Chez les femmes ayant bénéficié d'une annexectomie prophylactique et n'ayant pas eu de cancer du sein, le THS ne semble pas avoir d'effet délétère (âge moyen lors de l'intervention : 39,4 ans) (45). Cependant, l'utilisation d'un THS reste discutée par la majorité des auteurs et reste contre-indiquée en présence d'un antécédent personnel de cancer du sein. Enfin, l'efficacité du THS sur la prévention de l'ostéoporose est aléatoire dans cette situation, puisque l'on sait que son observance est médiocre.

Enfin, l'ovariectomie prophylactique semble mieux acceptée par les patientes que la mammectomie. Lorsque l'on prend en compte le bénéfice potentiel en termes d'allongement de la durée de vie et les conséquences de l'ovariectomie sur la santé et la qualité de vie, cette dernière semble valide. Un travail prospectif récent a montré que l'ovariectomie prophylactique réduisait significativement les scores d'anxiété face au cancer de l'ovaire (35). 80 % des femmes acceptaient de suivre un THS et n'exprimaient pas de modifications notables de leur qualité de vie. Cependant, seules 40 % des patientes ayant un risque héréditaire identifié ac-

ceptaient cette intervention et seules 12 % effectuaient un dépistage régulier en l'absence de chirurgie prophylactique (35). Cependant, comme pour la mammectomie prophylactique, aucun essai prospectif n'a démontré le bénéfice sur l'espérance de vie de ces patientes, ni n'a évalué l'impact de la ménopause iatrogène sur la santé et la qualité de vie.

La prévention primaire par une contraception œstro-progestative ou progestative peut être proposée. Narod a montré dans une étude cas-témoin, que le risque de survenue d'un cancer ovarien était réduit de 50 % en cas d'utilisation d'une contraception œstro-progestative. Le bénéfice augmente avec la durée d'utilisation (46). Cependant, les effets de la contraception œstroprogestative sur le risque de cancer du sein semblent délétères dans cette population. L'aspirine pourrait aussi avoir des effets intéressants dans cette indication, mais n'a pas pour le moment d'effet clinique démontré.

Enfin, soulignons que l'incidence du cancer colique est chez les individus porteurs d'une mutation BRCA comparable à celle observée chez les parents au 1^{er} degré de patients atteints d'un cancer du côlon. Dans ces conditions, un dépistage du cancer colique devrait leur être proposé comme aux apparentés d'un cas index.

LE SYNDROME HNPCC

Les recommandations initiales pour le dépistage du cancer de l'endomètre prônaient la réalisation d'une échographie pelvienne et d'un frottis aspiratif endométrial. Les dernières recommandations font état d'un examen clinique annuel, associé à une échographie transvaginale et un dosage du CA125. Cependant, l'évolution des techniques nous amène à avoir une pratique différente. En effet, l'hystérocopie de consultation est maintenant un examen réalisé en routine. L'utilisation d'endoscopes souples et de sérum physiologique lui procure une tolérance excellente. Chez les femmes non ménopausées, l'hystérocopie peut être effectuée sans préparation cervicale ni anesthésie locale dans la majorité des cas. Chez les patientes ménopausées, une préparation cervicale par des œstrogènes ou un analogue des prostaglandines sera parfois nécessaire. L'observation de la cavité utérine sera complétée par une biopsie d'endomètre à la Pipelle®, puisqu'il a été montré que l'association d'une analyse morphologique à une analyse histologique améliorerait les performances du test (47). L'échographie peut également être proposée. De nombreux travaux ont montré que le risque d'obser-

ver une pathologie endométriale était très faible lorsque l'épaisseur de l'endomètre était inférieure à 4 mm. Notamment le risque de méconnaître un cancer est de l'ordre de 1 %. Cet examen constitue un excellent examen de dépistage. Les femmes ayant un endomètre fin pourraient éviter toute investigation supplémentaire. Les patientes présentant un endomètre épais devraient alors subir une hystéroscopie diagnostique. L'hystérosonographie, peut être proposée comme alternative à l'hystéroscopie diagnostique (47, 48). Il est recommandé de débiter ce dépistage à partir de l'âge de 25 ans et de le réaliser annuellement. Cependant l'intérêt de cette stratégie n'est pas démontré. Un travail récent a évalué les résultats d'un dépistage échographique chez 171 femmes appartenant à une famille HNPCC et chez 98 ayant des facteurs de risque héréditaires (825 années de risque). Aucun cancer n'a été dépisté et 2 cancers ont été diagnostiqués à un stade précoce chez des patientes devenues symptomatiques (49). Pour notre part, le suivi d'une cohorte de 50 patientes n'a montré à ce jour aucun cancer endométrial, ni lésion précancéreuse. De façon surprenante, l'atrophie endométriale est l'aspect le souvent observé (recul moyen 2,1 ans, pas de cancer d'intervalle).

Le dépistage du cancer de l'ovaire est soumis aux mêmes commentaires que pour les femmes présentant une mutation des gènes BRCA. L'incidence plus faible de cette localisation en cas de spectre HNPCC risque même de limiter un peu plus les performances de ce dépistage.

Quelques travaux expérimentaux montrent que l'aspirine pourrait avoir un intérêt en prévention primaire (50). Ici encore la validité de l'hypothèse reste à démontrer. Le THS pourrait trouver ici une indication inhabituelle. Il est admis que le THS réduit le risque de survenue du cancer colique dans la population générale. On a également observé que les tumeurs présentant une instabilité des loci microsattelites (tumeurs caractéristiques du syndrome HNPCC) sont plus rares chez les femmes en période d'activité génitale, d'autant plus qu'elles ont eu peu de cycles ovulatoires ou qu'elles ont une parité élevée, ou qu'elles prennent un THS (51). Ce traitement simple pourrait être évalué dans un essai prospectif.

Enfin il ne faut pas sous-estimer le rôle que peut jouer le gynécologue dans le dépistage des autres localisations. En particulier, la colonoscopie annuelle a un bénéfice maintenant démontré. Un essai prospectif incluant 252 patients avait comparé une colonoscopie (3 ans) contre une simple surveillance clinique. Il a été établi que le dépistage réduit significativement l'incidence des cancers coliques (6 % vs 16 %), réduit le stade des cancers et réduit significativement la

mortalité en cas de cancer (7,5 % vs 21,8 %) (52). Le gynécologue joue ici un rôle de conseil et de soutien. En revanche, la fibroscopie gastrique systématique n'a pour le moment aucun intérêt objectif, puisque qu'elle ne semble pas en mesure de dépister des cancers précoces ou des lésions précancéreuses chez ces patientes (53).

La chirurgie prophylactique peut être proposée dans certaines situations. Il est en effet possible d'envisager une hystérectomie non conservatrice, chez les femmes porteuses d'une mutation et ne désirant plus de grossesse. Cette intervention est d'autant plus judicieuse lorsqu'elle est effectuée à l'occasion d'une colectomie pour cancer ou d'une colectomie prophylactique. Les mêmes remarques générales que celles formulées pour les syndromes BRCA s'appliquent ici.

LES PROBLÈMES GYNÉCOLOGIQUES SPÉCIFIQUES.

Le choix d'une contraception n'est pas une question neutre chez ces patientes. L'exposition prolongée aux œstrogènes pourrait augmenter le risque de cancer du sein. Inversement, il est admis qu'une contraception œstroprogestative protège du cancer de l'ovaire. On pourrait préconiser à ces patientes d'avoir des enfants précocement de façon à pouvoir aborder ensuite l'option d'une ovariectomie prophylactique. Mais les grossesses précoces semblent augmenter le risque de cancer du sein...

Chez les patientes qui désirent une contraception, on peut proposer un progestatif, ou un œstroprogestatif puisque aucune donnée ne vient démontrer leur risque réel. Il paraît inutile de « conseiller » une contraception à une patiente qui n'en désire pas.

Pour les mêmes raisons, il paraît difficile de donner des recommandations pour l'âge ou le nombre des grossesses. Un travail montre une augmentation du risque de cancer du sein avec la parité. De l'autre côté, la survenue de cancers hormonodépendants à un âge jeune risque de contre-indiquer définitivement toute grossesse à une patiente qui n'aurait pas eu d'enfant avant son cancer. Rappelons enfin que le moment des grossesses et leur nombre sont des choix personnels aux couples et devraient le rester.

L'utilisation des techniques d'AMP chez ces patientes n'est pas réglé. Les risques des inducteurs de l'ovulation pour la survenue ultérieure de cancers ovariens ont été largement débattus. Nous ne disposons d'aucune donnée pour cette population, très particulière.

Inversement, lorsqu'une grossesse est souhaitée, il paraît légitime d'en favoriser l'obtention, avant l'apparition d'un cancer.

La congélation d'ovocytes, d'embryons, voire d'ovaire pourrait représenter une alternative dans l'avenir. Un diagnostic pré-implantaire pourrait se discuter chez les patientes qui le désirent, pour éviter les grossesses donnant naissance à un enfant porteur d'une mutation prédisposant au cancer (50 % de transmission d'une affection potentiellement mortelle).

Actuellement il reste déconseillé (et surtout difficile) d'envisager une grossesse après le traitement d'un cancer du sein.

Enfin le THS pose plus de problèmes théoriques que réels. Seule une minorité de ces femmes n'aura pas eu de cancer du sein, avant la survenue de la ménopause. Chez elles, rien ne contre-indique a priori l'utilisation d'un THS. L'augmentation du risque de cancer ovarien est très discutée chez les utilisatrices et l'augmentation du risque de cancer du sein ne se voit que lors d'utilisation prolongée...

Chez les patientes préalablement traitées pour un cancer du sein, il faut encore respecter cette contre-indication, même si des travaux récents semblent montrer l'absence d'effet délétère du THS dans cette situation.

1. Satagopan J, Offit K, Foulkes W, Robson M, Wacholder S, Eng C, Karp E, Begg C. The lifetime risks of breast cancer in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 467-73.
2. Witthmore A, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from the US population based case-control studies on ovarian cancer. *Am J Human Genet* 1997; 60: 496-504.
3. Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Friedman E, Beller U, Ben-Baruch G, Fishman A, Levavi H, Lubin F, Piura B, Struwing J, Modan B. national Israeli Study of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 463-6.
4. Pharoah P, Easton D, Stockton D, Gayther S, Ponder B. Survival in familial, BRCA1 associated and BRCA2 associated epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 868-71.
5. Halperin R, Zehavi S, Langer R, Hadas E, Bukovski I, Scheider C. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a new epidemiologic trend ? A matched case comparison with ovarian serous papillary cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 403-8.
6. Lynch H, Lynch J. Hereditary polyposis non colorectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000; 18: 305-13.
7. Hemminki K, Li X. Familial colorectal adenocarcinoma and HNPCC: a nationwide epidemiological study from Sweden. *Br J Cancer* 2001; 84: 969-74.
8. Brown G, St John D, Macrae F, Aittomaki K. Cancer risk in young women at risk of HNPCC: implications for gynecologic surveillance. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 346-9.
9. Zanotti K, Church J, Burke C, Geither M, Fay S, Vidmar S, Clark B. Clinical and pathologic characterization in HNPCC associated endometrial cancer. *SGO Congress, Miami, 2002.*
10. Watson P, Butzow R, Lynch H, Mecklin J, Jarvinen H, Vastal H, Madlensky L, Fidalgo P, Bernstein I. International Collaborative Group on HNPCC. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 223-8.
11. Malone K, Daling J, Neal C, Suter N, O'Brien C, Cushing Haugen K, Jonasdottir T, Thompson J, Ostrander E. Frequency of BRCA1 / BRCA2 mutations in population based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000; 88: 1393-1402.
12. Aktan Colan K, Haukkala A, Mecklin J, Uutela A, Kaarianen P. Psychological consequences of predictive genetic testing for HNPCC: a prospective follow-up. *In t J Cancer* 2001; 93: 608-11.
13. Ritvo P, Robinson G, Irvin J, Phil D, Brown L, Murphy K, Stewart D, Styra R, Wang C, Mullen M, Cole D, Rosen B. A longitudinal study of psychological adjustment of familial genetic risk assessment for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 331-7.
14. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire: quelle prise en charge ? *INSERM - FNCLCC* 1988.
15. Bassett L, Ysrael M, Gold R, Ysrael C. Usefulness of mammography and sonography in women less than 35 years of age. *Radiology* 1991; 180: 831-5.
16. Hendrick R, Smith R, Rutledge J, Smart C. Benefit of screening mammography in women aged 40-49: a new meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 1997; 22: 87-92.
17. Liberman L, Dershaw D, Deutsch B, Thaler H, Lippin B. Screening mammography: value in women 35-39 years old. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 53-6.
18. Tilanus Linthorst M, Obdjein I, Bartels K, de Koning H, Ouderkerk K. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 53-60.
19. Brekelmans C, Seynaeve, C Bartels, M Tilanus-Linthorst, E Meijers-Heijboer, C Crepin, A van Geel, M Menke, Verhoog L, van den Ouweland A, Obdjein I, Klinj J. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19: 924-30.
20. Nieuwenhuis B, Van Assen-Bolt A, Van Waarde-Verhagen M, Sijmons R, Van der Hout H, Streffer C, Kampinganen J. BRCA1 and BRCA2 heterozygosity and repair of X-ray induced DNA damage. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 285-95.
21. Hartmann L, Schaid D, Woods J, Crotty T, Myers J, Arnold P, Petty P, Sellers T, Johnson J,

SYNDROMES DE PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AUX CANCERS

- McDonnell S, Frost M, Jenkins R. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a familial history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 77-84.
22. Jernström H, Lerman C, Gharidian P, Lynch H, Weber B, Garber J, Daly M, Olopade O, Foulkes W, Warner E, Brunet J, Narod S. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999; 354: 1846-50.
23. Cabaret AS, Levêque J, Dugast C, Blanchot J, Grall JY. Problèmes posés par la prise en charge gynécologique des femmes porteuses d'une mutation germinale des gènes BRCA1 et 2. *Fertil Gynecol Obstet* (in Press).
24. Grabbriick D, Hartman L, Cerhan J, Vierkant R, Therneau T, Vachon C, Olson E, Couch F, Pankratz V, Sellers T. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with afamily history of breast cancer. *JAMA* 2000; 284: 1791-98.
25. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352: 93-7.
26. Kinsinger L, Harris R, Woolf S, Sox H, Lohr K. Chemoprevention of breast cancer: a summary of the evidence for the US preventive task force. *Ann Int Med* 2002; 137: 59-69.
27. Duffy S, Nixon R. Estimates of the likely prophylactic effect of tamoxifen in women with high risk BRCA1 and BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2002; 86: 218-21.
28. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, Brambs H, Reske S. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histologic findings. *Radiology* 2002; 223: 780-8.
29. Laframboise S, Nedelcu R, Murphy J, Cole D, Rosen B. Use of CA 125 and ultrasound in high-risk women. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 86-91.
30. Einhorn N, Bast R, Knapp R, Nilsson B, Zurawski V, Sjövall K. Long-term follow-up of the Stockholm screening study on ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 466-70.
31. Van Nagell J, DePriest P, Reedy M, Galion H, Ueland F, Pavlik E, Kryscio R. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 350-6.
32. Jacobs I, Skates S, MacDonald N, Menon U, Rosenthal A, Prys Davies A, Woolas R, Jeyarajah A, Sibley K, Lowe D, Oram D. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial.
33. Taylor K, Schwartz P. Cancer screening in a high risk population: a clinical trial. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 461-6.
34. Drescher C, Holt S, Andersen R, Anderson G, Urban N. Reported ovarian cancer screening among a population-based sample in Washington state. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 70-4.
35. Tiller K, Meiser B, Butow P, Clifton M, Thewes B, Friedlander M, Tucker K. Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk of developing ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2002; 86: 212-9.
36. Ardenaki A, Liotta L, Petricoin E. Clinical potential of proteomics in the diagnosis of ovarian cancer. *Expert rev mol Diagn* 2002; 2: 312-20.
37. Kauff N, Satagopan J, Robson M, Scheuer L, Hensley M, Ellis N, Boyd J, Borgen P, Barakat R, Norton L, Nafa K, Offit K. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002; 346: 1609-15.
38. Colgan T, Murphy J, Cole D, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1283-9.
39. Berchuck A, Schildkraut J, Marks J, Futreal P. Managing hereditary ovarian cancer risk. *Cancer* 1999; 86: 1697-1704.
40. Agoff S, Mendelin J, Grieco V, Garcia R. Unexpected gynecologic neoplasms in patients with proven or suspected BRCA1 or 2 mutations: implications for gross examination, cytology, and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 171-8.
41. Colgan T, Boerner S, Murphy J, Cole D, Narod S, Rosen J. Peritoneal lavage cytology: an assesment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 397-403.
42. Deligdish L, Gil J, Kerner H, Vu H, Beck D, Gershoni-Baruck R. Ovarian dysplasia

- in prophylactic oophorectomy specimens: cytogenetic and morphometric correlations. *Cancer* 1999; 86: 1546-50.
43. Leeper C, Garcia R, Swisher E, Goff B, Greer B, Paley P. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high risk women. SGO Congress, Miami, 2002.
44. Lu K, Garber J, Cramer D, Welch W, Niloff J, Schrag D, Berkowitz R, Muto M. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2728-32.
45. Rebbeck T, Levin A, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L, Isaacs C, Olopade O, Garber J, Godwin A, Daly M, Narod S, Neuhausen S, Lynch H, Weber B. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 17: 1475-79.
46. Narod S, Rish H, Moslehi R. Oral contraceptive and the risk of hereditary ovarian cancer. *New Engl J Med* 1998; 339: 424-8.
47. O'connell L, Fries M, Zeringue E, Brehm W. Triage of abnormal postmenopausal bleeding: A comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 956-61.
48. Metzger U, Bernard JP, Camatte S, Lelièvre L, Robin F, Le Frère Belda MA, Lécuru F. Association of endometrial biopsy to sonohysterography: comparison with endometrial biopsy - hysteroscopy. *Ultrasound Obstet Gynecol* (submitted for publication).
49. Dove-Edwin I, Boks D, Goff S, Kenter G, Carpenter S, Vase R, Thomas H. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of HNPCC and family colorectal cancer. *Cancer* 2002; 94: 1708-1712.
50. Arango H, Icely S, Roberts W, Cavanagh D, Becker J. Aspirin effects on endometrial cancer cell growth. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 423 - 427.
51. Slattery M, Potter J, Curtin K, Edwards S, Ma K, Anderson K, Schaffer D, Samowitz W. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability positive colon cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 126-130.
52. Järvinen H, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen L, Peltomaki P, de la Chapelle A, Mecklin J. Controlled 15 year trial on screening for colorectal cancer in families with HNPCC. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.
53. Renkonen-Sinisalo L, Sipponen P, Aarnio M, Julkunen R, Aal L, Sarna S, Jarvinen H, Mecklin J. No support for endoscopic surveillance for gastric cancer in HNPCC cancer. *Scand J gastroenterol* 2002; 37: 574-7.