

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des  
Mises à jour  
en gynécologie médicale  
Volume 2010**

**Publié le 10 décembre 2010**

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2010*

# Prise en charge du risque de cancer de la prostate chez les hommes porteurs de mutation BRCA

O. CUSSENOT, G. CANCEL-TASSIN \*  
(Paris)

## *Résumé*

*Les hommes porteurs de mutation délétère BRCA2 sont exposés à un risque supérieur de cancer de la prostate. Ces cancers de la prostate, lorsqu'ils surviennent, sont d'apparition plus précoce et plus évolutive, justifiant un dépistage dès l'âge de 40 ans. Dans ce contexte de mutation prédisposante BRCA, les hommes atteints de cancer du sein posent également le problème de l'utilisation de certains traitements à visée prostatique qui modulent le profil hormonal estrogénique.*

*Mots clés : prostate, BRCA1, BRCA2, prédisposition*

## **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussigné, Olivier Cussenot, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

\* Hôpital Tenon - APHP - Centre de diagnostic et suivi des hommes à haut risque de cancer de la prostate - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

Correspondance : Pr Olivier Cussenot - Info.centreprostate@tnn.aphp.fr

Les cancers de la prostate ne sont pas au premier plan des cancers associés aux mutations des gènes BRCA. Toutefois, des mutations délétères de BRCA2 sont identifiées chez environ 2 % des hommes touchés précocement (avant l'âge de 55 ans) [1] par un cancer de la prostate, et font partie du phénotype de certaines agrégations familiales de cancer liées à des mutations BRCA2 ou BRCA1 [2]. Le risque de cancer de prostate associé à BRCA2 est systématiquement plus élevé que celui associé à BRCA1. L'augmentation de risque rapporté dans les publications [3, 4] pour les mutations BRCA2 va jusqu'à des valeurs de risque relatif (RR) de 5. Outre que les mutations délétères de BRCA2 augmentent le risque de ce cancer, les cancers de la prostate survenant dans ce contexte ont la caractéristique d'être plus précoces et plus agressifs au diagnostic [6, 7]. Le risque d'être atteint d'un cancer à score de Gleason élevé [7-10] s'élève à un odds ratio (OR) d'environ 3. Narod *et al.* [8], comparant la survie médiane de patients atteints d'un cancer de prostate porteurs de mutations BRCA2 ou BRCA1, ont observé une différence nette de 4 ans (pour BRCA2) contre 8 ans (pour BRCA1).

Dans la population des hommes porteurs de mutation BRCA, la prise en charge « prostatique » est à envisager à 2 niveaux.

### **Premièrement, comment mettre en œuvre le dépistage des cancers de la prostate ?**

En absence d'étude contrôlée, mais compte tenu de ces observations cliniques, il paraît prudent de proposer un dépistage de cancer de la prostate dans un contexte de mutation BRCA2 dès 35 ans, et de ne pas baser ce dépistage uniquement sur le dosage du PSA sanguin, car ces cancers sont agressifs et majoritairement peu différenciés (haut grade de Gleason au diagnostic), avec potentiellement une faible expression du PSA sanguin (élévation tardive). Il faut donc y associer l'examen clinique (toucher rectal). L'utilisation de nouveaux outils diagnostiques des cancers agressifs comme l'IRM dynamique prostatique ou le test PCA3 (marqueur dosable dans les sécrétions prostatiques mélangées à l'urine après massage prostatique) est logique dans cette situation particulière, bien que non documentée.

## **Deuxièmement, comment ne pas interférer avec le risque de cancer du sein chez ces hommes ?**

En effet, certains médicaments à visée prostatique ont potentiellement une activité estrogénique. Il y a 2 situations : soit il s'agit d'un cancer de la prostate déclaré justifiant un traitement hormonal, soit il s'agit d'un patient traité pour une hypertrophie bénigne prostatique.

### **1. Utilisation des traitements antiandrogéniques des cancers de la prostate dans un contexte de prédisposition au cancer du sein ou de cancer du sein déclaré**

Le traitement de référence du cancer de la prostate relevant d'une « hormonothérapie » est la déprivation androgénique « castration médicale » par analogue (ou antagoniste) de la LHRH. Ce traitement fait chuter le taux de testostérone et, par conséquent, celui de l'estradiol (qui provient, chez l'homme, de l'aromatase de la testostérone). L'adjonction d'antiandrogènes dits « périphériques », compétiteurs du récepteur des androgènes (comme le bicalutamide ou le flutamide), pour réaliser un blocage androgénique complet, n'a pas montré de bénéfice significatif en termes de survie par rapport à la castration médicale seule. Le bicalutamide (ou flutamide) a un effet estrogénique direct sur le récepteur alpha des estrogènes, ce qui peut entraîner une gynécomastie comme effet secondaire. Dans ce contexte, les inhibiteurs de l'aromatase seront donc inefficaces pour contrer la gynécomastie apparue ; par contre, des compétiteurs du récepteur des estrogènes comme le tamoxifène ont un effet antigynécomastie. Ainsi, les patients relevant d'une « hormonothérapie » pour cancer de la prostate, dans un contexte de cancer du sein, relèvent d'une castration médicale par analogue (ou antagoniste) de la LHRH (chute des taux de testostérone et estradiol) sans adjonction d'antiandrogènes compétiteurs du récepteur des androgènes à effet estrogénique. Lors de l'initiation du traitement par analogue de la LHRH, du bicalutamide ou de l'eulexine sont souvent associés pour éviter un effet « flare-up » (pic de testostéronémie initial avant son effondrement). L'effet du « flare-up » à l'initiation du traitement hormonal n'existe pas avec les antagonistes de la LHRH qu'il est logique de privilégier dans ce contexte.

## 2. Utilisation des traitements antiandrogéniques pour hypertrophie bénigne de la prostate dans un contexte de prédisposition au cancer du sein ou de cancer du sein déclaré

Les patients suivis pour une hypertrophie prostatique ou candidats à une prévention du cancer de la prostate dans un contexte non familial peuvent bénéficier d'un traitement par inhibiteurs de la 5 alpha réductase (dutasteride [inhibiteur des 5 alpha réductases de types 1 & 2] ou finasteride [inhibiteur de la 5 alpha réductase de type 2]). Dans un contexte de cancer du sein familial, ces traitements sont à utiliser avec prudence, car ils augmentent la testostéronémie et, par conséquent, le taux d'estradiol, puisqu'ils réalisent un blocage enzymatique de la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone (particulièrement, dans le cas du dutastéride qui inhibe les deux types d'enzymes 5 alpha réductase).

### Bibliographie

- [1] Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J *et al.* Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet* 2003;72(1):1-12.
- [2] Azzouzi AR, Stoppa-Lyonnet D, Roupret M, Larre S, Mangin P, Cussenot O. BRCA2 mutation screening is clinically relevant in breast and early prostate cancer families. *Int J Urol* 2007;14(5):445-6.
- [3] The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
- [4] Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ *et al.* Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005;42(9):711-9.
- [5] Tryggvadottir L, Vidarsdottir L, Thorgeirsson T *et al.* Prostate cancer progression and survival in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(12):929-35.
- [6] Mitra A, Fisher C, Foster CS *et al.* Prostate cancer in male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers has a more aggressive phenotype. *Br J Cancer* 2008;98(2):502-7.
- [7] Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res* 2009;15(3):1112-20.
- [8] Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G *et al.* Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer* 2008; 99(2):371-4.