

Chirurgie prophylactique des cancers du sein à risque génétique

Dr Edwige Bourstyn

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis

Chirurgie de réduction du risque « Risk reduction surgery »

- Un nouveau concept en chirurgie
- Concerne les femmes génétiquement mutées (BRCA1 et BRCA 2), non malades
- Mastectomies bilatérales et annexectomie bilatérale



Sources du concept

- Le jeune âge de survenue et bilatéralité fréquentes des cancers du sein chez ces patientes
- Gravité des cancers observés : souvent grade3, triple négatifs (57% pour BRCA1), non hormono-dépendants
- Association sein –ovaire
- Lourdeur de la stratégie de surveillance qui permet un diagnostic précoce mais pas la survenue des cancers
- Difficultés à affirmer les bénéfices et les modalités de la chimioprévention

BRCA1

- Découvert en 1994
- Risque cumulé de 60 à 70% de développer un cancer du sein jusqu'à l'âge de 70 ans (multiplié par 6 par rapport à patiente non mutée)
- Risque moindre si âge ≥ 50 lors du 1^{er} diagnostic ou si annexectomie
- Le risque de cancer controlatéral varie en fonction de l'âge au diagnostic
- Risque majoré de cancer de l'ovaire : 40 %

BRCA2

- Gène cloné en 1995
- Risque de cancer du sein de l'ordre de 60%
- Risque de cancer de l'ovaire : 25%
- Tumeurs sensiblement identiques à la population générale
- Risque majoré de » cancer de la prostate et de mélanome

Comment gérer ces risques?

- La surveillance rapprochée: trouver le cancer le plus tôt possible
 - Examen clinique tous les 6 mois à partir de 20 ans
 - IRM mammaire à partir de 30 ans ou 5 ans avant l'âge de survenue du premier cancer dans la famille
 - IRM + Mammographie avec une seule incidence « oblique » entre 30 et 35 ans éventuellement associée à une échographie
 - À partir de 35 ans IRM et mammographie « normale » numérique tous les ans
- La chirurgie prophylactique: empêcher la survenue du cancer

Les techniques de mastectomie utilisées

- Mastectomie sous cutanée
 - La plus anciennement pratiquée (USA)
 - Prédomine dans les séries rétrospectives
 - Laisse en place une partie importante du parenchyme mammaire, l'aréole, le mamelon
 - Résultat esthétique peu satisfaisant
- La mastectomie radicale modifiée
 - Incision elliptique enlevant la peau en regard de la glande jusqu'à l'aponévrose du grand pectoral, l'aréole, le mamelon
 - La plus délabrante mais la plus sûre (risque résiduel estimé à 1à2%)

Les techniques de mastectomie utilisées

- Mastectomie avec conservation de l'étui cutané sans la PAM
 - Ablation de la glande mammaire par incision péri aréolaire et de la PAM
 - Conservation de la peau en regard de la glande mammaire
- Risque résiduel : 2 à 5% (estimations)

Les techniques de mastectomie utilisées

- Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM actuellement la plus recommandée
- ablation de la glande mammaire
- Conservation de l'étui cutané et de la PAM
- Le risque résiduel serait inférieur au risque cumulé dans la population générale

Les techniques de reconstruction mammaire

- Prothèses
- Lipofilling seul
- Lambeau grand dorsal + ou- prothèse
- Lambeaux micro anastomosé : DIEP (deep inferior epigastric perforator flap)
- Toutes ces techniques peuvent actuellement être améliorées par le lipofilling mais nécessité de temps opératoires multiples

Les techniques de reconstruction

Les patientes optent majoritairement pour un RMI en cas de chirurgie prophylactique sans cancer (60 à 95 % selon les séries)

Efficacité des mastectomies prophylactiques

- Etude princeps
- Hartmann et al NEJM 1999
 - « the price of fear »
- 639 femmes opérées pour risque familial à la Mayo clinique entre 1960 et 1993
- Mastectomies sous cutanées (90%)
- Réduction du risque prévisible de 90 %

Efficacité des mastectomies prophylactiques

- Hartmann et al
- Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers
- JNCI 2001
- Recherche rétrospective d'une mutation génétique BRCA1 ou BRCA2 dans le sérum de 176 des 214 patientes classées à haut risque dans la population de la précédente série
- 26 femmes porteuses de la mutation, 0 cancer de sein observé après suivi moyen de 13.4 années
- 3 femmes /214 haut risque ont présenté un K du sein (non mutées)
- Les calculs de prédictivité ont montré que 6 à 9 K auraient du être observés dans la population mutée
- Conclusion des auteurs : la mastectomie bilatérale prophylactique diminue de 89.5 % le risque de K du sein chez les femmes mutées BRCA1 et BRCA2

Efficacité des mastectomies prophylactiques

- Hartmann et al
- Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers
- JNCI 2001
- Recherche rétrospective d'une mutation génétique BRCA1 ou BRCA2 dans le sérum de 176 des 214 patientes classées à haut risque dans la population de la précédente série
- 26 femmes porteuses de la mutation, 0 cancer de sein observé après suivi moyen de 13.4 années
- 3 femmes /214 haut risque ont présenté un K du sein (non mutées)
- Les calculs de prédictivité ont montré que 6 à 9 K auraient du être observés dans la population mutée
- Conclusion des auteurs : la mastectomie bilatérale prophylactique diminue de 89.5 % le risque de K du sein chez les femmes mutées BRCA1 et BRCA2

Analyse critique de la littérature

- Absence et impossibilité d'études randomisées
- Niveaux de preuve faibles
- Biais méthodologiques +++ avec probablement amplification des erreurs entraînant une surestimation des bénéfices
- Discordances entre les résumés des articles et leur contenu
- Intérêt des conférences de consensus

Complications après chirurgie prophylactique

- Heemsberk-Gerristen et al Ann surg oncol 2007
- 358 femmes à haut risque- 236 mutées
- 1994-2004
- Age moyen :40 ans(22-65)
- % RM : 94%

- 1 ou plusieurs complications(immédiate ou tardive) 49.6%, 71% de reinterventions

Complications après chirurgie prophylactique

- Koskenvuo et al Scan J Surg Oct 2013
- 1997-2010
- 69 seins chez 52 femmes
- Mastectomies + RMI
- 40% complications mineures ou majeures

Effacité des mastectomies prophylactiques

- Série historique : Hartmann et al NEJM 1999
- Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer
- « The price of fear »
- Etude rétrospective de cohorte 639 femmes opérées pour un risque familial à la Mayo Clinic entre 1960 et 1993
- Mastectomie sous cutanée 90%
- Mastectomie radicale 10%
- 2/3 des femmes classées à haut risque
- 1/3 classes à « risque modéré »
- Réduction du risque de cancer dans les 2 groupes: 90% par rapport à 1 population témoin

Efficacité des mastectomies prophylactiques

- Hartmann et al
- Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers
- JNCI 2001
- Recherche rétrospective d'une mutation génétique BRCA1 ou BRCA2 dans le sérum de 176 des 214 patientes classées à haut risque dans la population de la précédente série
- 26 femmes porteuses de la mutation, 0 cancer de sein observé après suivi moyen de 13.4 années
- 3 femmes /214 haut risque ont présenté un K du sein (non mutées)
- Les calculs de prédictivité ont montré que 6 à 9 K auraient du être observés dans la population mutée
- Conclusion des auteurs : la mastectomie bilatérale prophylactique diminue de 89.5 % le risque de K du sein chez les femmes mutées BRCA1 et BRCA2

Efficacité des mastectomies prophylactiques

- Etude prospective hollandaise
- Meijers-Heijboers et al. NEJM 2001
- Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 and BRACA2 mutation
- 139 femmes mutées non atteintes au début de l'étude
 - 76 ont choisi une mastectomie totale bilatérale
 - 63 ont opté pour une surveillance(examen clinique semestriel, mmammographie + ou – IRM annuelle
- Suivi moyen : 3 ans
- Aucun cancer chez les femmes opérées
- 8 cancers diagnostiques chez les femmes surveillées (incidence attendue)

Efficacité des mastectomies prophylactiques

- Rebbek et al JCO 2004
- Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers
- Etude internationale :USA, Canada, Grande Bretagne, Pays Bas
- Méthodologie complexe
 - Étude cas tépoin »mixed, prospective et rétrospective avec 4 analyse statistiques intermédiaires
- 438 mutées BRCA1/A2
 - Mastectomie bilatérale prophylactique n=105
 - Témoins appareillés surveillés n=378
 - Suivi moyen : 6.4 ans
 - 2 cancers(1.9%) chez femmes opérées
 - 184 cancers (48.5%) chez les femmes surveillées
- Réduction du risque
 - 90% chez les femmes ayant eu une mastectomie bilatérale
 - 95% chez les femmes ayant eu maste »ctomie + ovariectomis
- Complexité de la méthodologie statistique, importance des biais, nombre de cancers dans le groupe contrôle supérieur au risque estimé dans cette population
- On parle plus d'estimation que d'incidence réelle

Étude de Rotterdam

- 570 patientes mutées dont 212 ont effectué une mastectomie bilatérale
- 57 cancers du sein apparus dans le groupe surveillance (28%), 0 dans le groupe mastectomie bilatérale
- 4 décès par cancer du sein dans le groupe surveillance, 1 décès dans le groupe mastectomie bilatérale; HR = 0,29 (0,02-2,61) NS

commentaires

- 1 seule étude prospective non randomisée comparant chirurgie et surveillance
- Pas d'étude randomisée (impossible)
- Biais méthodologiques et niveaux de preuves faibles
- Discordances entre résumés des articles et leur contenu (intérêt des éditoriaux)
- Difficulté d'apprécier les bénéfices en survie
- Complexité des modèles statistiques
- Les bénéfices de la chirurgie prophylactique diminuent avec l'âge en raison du jeune âge moyen de survenue des cancers dans cette population
- Intérêt des conférences de consensus
- Importance de l'information et du libre choix des patientes

L'annexectomie bilatérale (1)

- La surveillance des ovaires est peu efficace
- La réduction du risque de développer un cancer de l'ovaire est de l'ordre de 80%
- Réduit aussi le risque de développer un cancer du sein d'environ de 50%
- Proposée à partir de 40 ans chez les femmes mutées BRCA1, de 45 ans chez mutées BRCA2

L'annexectomie bilatérale : technique

- Coelioscopie
- Lavage péritonéal pour cytologie
- Biopsies péritonéales
- Hystérectomie associée ?
- Risques : infections, plaies de l'uretère
- Stérilité
- Ménopause précoce et ses risques d'où, pour certains THM jusqu'à 50 ans

Surveillance après chirurgie prophylactique

- Quelque soit le type de reconstruction, il est recommandé de maintenir la surveillance
 - Examen clinique bi annuel
 - Échographie (sein et creux axillaire) et mammographie (avec incidence oblique axillaire si elle est techniquement possible) annuelles
 - IRM annuelle lorsque la PAM est en place

Mastectomie prophylactique/reconstruction perception des patientes

- 61 patientes à haut risque ayant eu une mastectomie prophylactique (Nantes + Angers)
- Le résultat final a correspondu aux attentes des patientes dans 54,4% des cas
- Cause principale de déception: manque de symétrie entre les deux seins: 26,1%
- Aspect global jugé satisfaisant: 56,5%
- Douleur liées à la chirurgie: 56,5%
- Satisfaction vis-à-vis des cicatrices: 52,2%

Mastectomie prophylactique/reconstruction perception des patientes

- Appréhension à toucher les seins reconstruits: 13%
- Gène à se mettre en maillot de bains: 15,2%
- Gène à se regarder dans le miroir: 36,9%
- Gène à se dévêtir devant le conjoint: 45,7%
- Gène du conjoint: 36,9%
- Modification de leur vie sexuelle: 50%
- Diminution de la fréquence des rapports et de la libido: 34,8%
- Reprise des activités sexuelles « normales »: 23,9%

Chirurgie prophylactique du sein:recommandations INCa

Femmes mutées indemnes

- 1. 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 porteuse d'une mutation BRCA1/2. Elle fait partie des options de prise en charge devant être discutées.
- 2. Tout geste de mastectomie prophylactique doit être discuté après concertation du chirurgien et de l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente (accord professionnel). Une consultation avec un psychologue doit systématiquement être proposée à la patiente (accord professionnel). On veillera à ce qu'une période de réflexion pour la patiente soit respectée.
- 3. Il s'agit d'un choix personnel de la personne porteuse d'une mutation BRCA1/2. La décision de la patiente, qu'elle soit de recourir, ou de ne pas recourir, à la chirurgie prophylactique est légitime.
- 4. Il est recommandé d'expliquer que la mastectomie bilatérale prophylactique peut se faire selon trois techniques (Grade C) :
 - mastectomie avec résection de peau et de la PAM ;
 - mastectomie avec conservation de l'étui cutané ;
 - mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM.
- 5. 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) (accord professionnel).
- 6. Pour les femmes qui choisissent de ne pas recourir à la chirurgie prophylactique mammaire, l'examen de surveillance mammaire de référence est l'IRM avec injection de gadolinium, associée à une mammographie/échographie à un rythme annuel (accord professionnel). Ce bilan est recommandé à partir de l'âge de 30 ans ou plus tôt en cas de formes très précoces dans la famille (accord professionnel).

Femmes mutées atteintes d'un cancer du sein

- 7. La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2.
- Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas (accord professionnel).

Techniques chirurgicales

- Il est recommandé d'expliquer que la mastectomie bilatérale prophylactique peut se faire
- selon trois techniques (Grade C) :
- mastectomie avec résection de peau et de la PAM ;
- mastectomie avec conservation de l'étui cutané ;
- mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM.
- Pour faire le choix de la technique chirurgicale, la patiente devra être informée au
- préalable :
- du risque résiduel de cancer après mastectomie bilatérale prophylactique,
- vraisemblablement très faible, mais qu'on ne peut pas exclure en particulier en cas de
- préservation cutanée et surtout de la PAM ;
- que les résultats esthétiques varient selon le type de mastectomie envisagé : ainsi les
- mastectomies avec conservation de l'étui cutané donnent de meilleurs résultats que les
- mastectomies conventionnelles et les mastectomies préservant la PAM donnent de
- meilleurs résultats que celles ne conservant que l'étui ;
- qu'aucun bénéfice fonctionnel (sensibilité, facilité d'intégration de la reconstruction
- au schéma corporel, etc.) n'a été clairement démontré pour un type de mastectomie
- par rapport à un autre.

Reconstruction mammaire

- 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) (accord professionnel). 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. Si
- cette option intéresse ou est retenue par la patiente, il faut alors savoir la référer, au moins pour avis, aux (rares) équipes spécialisées qui réalisent actuellement ce type de chirurgie
- (accord professionnel)

Ovariectomie prophylactique

- L'ovariectomie est un moyen de réduire le risque de cancer du sein chez la femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1/2 et doit être présentée comme une option lors des discussions (Grade C).
- L'âge moyen à partir duquel l'ovariectomie est généralement recommandée est de 40 ans et après accomplissement des projets de grossesse.
- Cet âge peut être modulé par le type de prédisposition (le risque lié à BRCA2 étant plus faible et plus tardif), la présence de cancers ovariens et leur âge de survenue dans la famille, un antécédent personnel de cancer du sein ayant induit une ménopause précoce.
- L'information nécessite une discussion sur les risques, le degré de protection mammaire et ovarien, les symptômes de la ménopause et leur possibilité de prise en charge (THS de courte durée).
- Il n'y a pas de contre-indication au traitement de substitution après chirurgie ovarienne chez les femmes non ménopausées lorsqu'il y a des symptômes liés à la castration (accord professionnel). Il convient d'informer les patientes que le traitement substitutif pourrait réduire le bénéfice attendu de l'annexectomie, en particulier pour les traitements au long cours (accord professionnel). Le traitement hormonal après 50 ans n'est pas recommandé (accord professionnel), il peut être discuté au cas par cas en présence de symptômes invalidants. Quel que soit l'âge, on recommande un traitement aux doses minimales qui permettent le soulagement des symptômes (accord professionnel).

FEMME PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN (RISQUE CONTROLATÉRAL)

- La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée BRCA1/2. Les situations sont complexes et particulières, les décisions doivent être réfléchies et discutées au cas par cas (accord professionnel).
- Si la mutation n'est pas connue mais l'histoire familiale évocatrice d'un contexte héréditaire, une consultation d'oncogénétique peut être envisagée « en urgence » dans le but d'éclaircir l'histoire familiale et si nécessaire dans le but d'obtenir les résultats du test avant le traitement local de la tumeur mammaire, en particulier avant la radiothérapie en cas de possibilité de traitement conservateur (accord professionnel).
- L'information et la décision du geste chirurgical uni ou bilatéral devront s'appuyer sur l'évaluation des risques à l'aide d'algorithmes ou de nomogrammes d'aide à la décision (Adjuvant ! Online pour le risque évolutif général du cancer, tufts-nemc.org/ibtr pour le risque de récurrence locale après traitement conservateur du côté atteint, ces risques étant à mettre en balance avec le risque de 25 à 30 % à 10 ans d'atteinte du côté sain) (accord professionnel).

FEMME NON PORTEUSE D'UNE MUTATION BRCA1/2, À RISQUE GÉNÉTIQUE PROBABLE

- Une mastectomie bilatérale peut être envisagée dans le cas où il existe une volonté d'attitude préventive de la part de la femme et une forte présomption de prédisposition génétique, notamment en cas d'antécédent personnel de cancer (accord professionnel).
- Compte tenu de la complexité de cette situation, la décision relève d'une approche multidisciplinaire avec au minimum le chirurgien et l'oncogénéticien impliqués dans la prise en charge de la patiente.
- L'annexectomie ne doit pas être envisagée, sauf dans les cas où les cancers ovariens ont été rapportés dans la famille (accord professionnel)