

# La chirurgie de réduction de risque : quels choix pour les femmes mutées ?

Dr Edwige Bourstyn  
Sénopôle Saint Louis

# Chirurgie de réduction du risque « Risk reduction surgery »

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

# Les paradigmes de la pensée en oncologie

- Le cancer naît dans un organe donné diffuse dans le corps à partir de cet organe pour donner des métastases qui provoquent la mort

# Paradigmes de la chirurgie du cancer du sein

- Aucune exérèse ne peut être effectuée sans preuve histologique de la maladie
- L'exérèse du sein atteint ou de la tumeur s'impose dans la stratégie thérapeutique à visée curatrice
- Au XXIème siècle : chirurgie « ciblée » et la moins invasive possible :
  - Traitements conservateurs et ganglion sentinelle
  - Chimiothérapie néo adjuvante pour rendre opérables les tumeurs à un stade avancé ou augmenter le taux de conservation mammaire

# Emergence d'un nouveau cadre : la révolution génétique

- Oncogénétique
- Découverte des gènes BRCA1 et BRCA2(1995)
- Nouveau contexte : médecine prédictive
- Contraste entre des techniques biologiques ultra sophistiquées et la réponse : chirurgie la plus mutilante des cancers du sein avérés
- Un nouvel acteur de la chirurgie du K du sein : le plasticien

# 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

# Données épidémiologiques K du sein (INCa 2017)

- Risque plus élevé et plus précoce que dans la population générale
- Mutation BRCA1 : âge médian de survenue à 40 ans, risque cumulé à 70 ans à 51 %
- Mutation BRCA2 : âge médian de survenue 43 ans, risque cumulé à 70 ans 33 à 55% à 70 ans
- Risque de cancer contro latéral multiplié par 4 (20 à 40 %), accru si BRCA1, 1<sup>er</sup> K avant 40 ans

# Données épidémiologiques k des annexes (INCa 2017)

- BRCA1 :
  - risque cumulé à 70 ans 22 à 59%
  - âge médian au diagnostic 52 ans + ou- 10 ans
- BRCA2 :
  - risque cumulé à 70 ans 4 à 18%
  - Âge médian au diagnostic : 60 ans + ou- 11 ans



# Effacité 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 %

# 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 de réduction de risque: empêcher la survenue du cancer

# Effacité 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

# Effacité des mastectomies prophylactiques

- Etude prospective hollandaise
- Meijers-Heijboers et al. NEJM 2001
- Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 and BRCA2 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, mammographie + ou – IRM annuelle
- Suivi moyen : 3 ans
- Aucun cancer chez les femmes opérées
- 8 cancers diagnostiques chez les femmes surveillées (incidence attendue)

# Effacité 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

# Chirurgie prophylactique: bénéfiques en survie

- 1 étude Domshek S et al JAMA 2010
- « Association of risk reducing surgery in BRCA1 OR BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality »
- Cohorte de 2482 femmes mutées (1974-2008)
- MP 247 : K observés n=0
- Surveillance 1382 patientes K observés : n= 98
- OP vs surveillance : 1%vs 6%
- Les femmes ayant eu une OP ont eu une ↓ de toutes causes de mortalité : cancer sein, ovaires et autres

# L'annexectomie bilatérale : technique

- Cœlioscopie
- 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



# L'annexectomie bilatérale

- 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

# Annexectomie prophylactique

- Célioscopie
- Annexectomie bilatérale + lavage péritonéal+biopsies péritonéales
- THS JUSQUE 50 ANS
- Fynch A « Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with BRCA1or BRCA2 mutation » JCO 2014
- Etude registre internationale
- 5783 femmes mutées
- Suivi moyen 5.6 ans
- 186 cancers ovaire, trompe ou péritoine diagnostiqués . 68 DC
- L'annexectomie préventive a entraîné une réduction de 80% du risque de cancer de l'ovaire, des trompes et du péritoine et une réduction estimée de 77% de la mortalité de toute cause

# Etude de Rotterdam 2015

- Registre hollandais , risque de cancer du sein après annexectomie
- 934 femmes mutées ,suivi moyen 2,7 à 4,6 ans
- En éliminant au maximum les biais méthodologiques, les auteurs concluent à l'absence de bénéfice à l'annexectomie prophylactique

# Les études cliniques

- Les premières études ont toutes été publiées dans des revues d'impact factor élevé
- Études observationnelles, rétrospectives ou prospectives voire mixtes non randomisées
- Biais statistiques
- Font parfois appel à des modèles statistiques complexes donnant souvent des fourchettes
- Pas d'étude randomisée (considérée comme éthiquement non acceptable)
- Niveaux de preuve bas
- Intérêt des conférences de consensus et des discussions au cas par cas

# 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%



# CONCLUSIONS

- Des choix difficiles dans des situations tragiques et émotionnelles fortes dominées par la peur
- Un bouleversement des paradigmes du traitement du cancer
- Des niveaux de preuve faibles
- Un environnement favorable à la chirurgie
- Une amélioration de la stratégie de surveillance



# Epilogue

- Base on our 20 years' experience working with families with cancer-predisposing mutations in *BRCA1* and *BRCA2*, it is time to offer genetic screening of these genes to every woman, at about age 30, in the course of routine medical care.
- Mary Claire King découvreuse du gène BRCA1
- JAMA 8 sept 2014
- Lauréate du prix Lasker 2014