

La chirurgie prophylactique dans le cancer du sein

Dr Edwige Bourstyn

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint-Louis AP-HP

Stratégies de réduction de risque pour les femmes mutées

- Chirurgie de réduction du risque :
mastectomie bilatérale + annexectomie
bilatérale
- Surveillance clinique et d'imagerie :
examen clinique bi-annuel ,IRM et
mammographie-échographies annuelles

Sources du concept

- Le jeune âge de survenue et bilatéralité fréquentes des cancers du sein chez ces patientes
- 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

Les techniques de mastectomie utilisées

- Mastectomie avec conservation de l'étui cutané
 - Ablation de la glande mammaire et de la PAM
 - Conserve la peau
 - Risque résiduel estimé à 2à5%
- Mastectomie avec conservation de la PAM
 - Ablation de la glande mammaire
 - Conservation de la PAM
 - Risque résiduel serait inférieur au risque cumulé chez les femmes de la population générale

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
 - Ablation de la glande mammaire et de la PAM
 - Conserve la peau
 - Risque résiduel estimé à 2à5%
- Mastectomie avec conservation de la PAM
 - Ablation de la glande mammaire
 - Conservation de la PAM
 - Risque résiduel serait inférieur au risque cumulé chez les femmes de la population générale

Les techniques de reconstruction

- Prothèses mammaires
- Lambeaux de grand dorsal
- DIEP

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

Le ganglion sentinelle

- Argumentaire : si on découvre un cancer infiltrant, le GS est impossible après mastectomie → CA si découverte d'un K infiltrant
- Contre : rareté des K infiltrants découverts sur pièce de MP
 - Czyszczon et al J Surg oncol 2012
199 MP, 1 K infiltrant +1microinfiltrant
- Pour : faible taux de complications du GS associé à la mastectomie
 - Miller et al Breast Cancer Res Treat 2012

Complications après chirurgie prophylactique

- Barton et al (Harvard) JNCI 2005
- 269 femmes
- Age moyen : 44.9 ans
- 80% patientes reconstruites
- Suivi moyen : 7.2ans
- 64% des patientes ont eu au moins une complication
- Ne tient pas compte des réinterventions pour changement de prothèse

Complications après chirurgie prophylactique

- Miller ME : Ann Surg Oncol 2013
« Operative risks associated with prophylactic mastectomy »
 - % complications > pour MP que pour MT
 - 41.6% vs 28.6
 - Complications majeures nécessitant une réintervention 13.9%

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 BRCA1 or BRCA2 mutation » JCO 2014
- Etude registre international
- 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

Effacité des mastectomies prophylactiques : étude princeps

- 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 classées à « risque modéré »
- Réduction du risque de cancer dans les 2 groupes: 90% par rapport à 1 population témoin
- Bénéfice en survie inconnu

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 BRCA1et 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, mmammographie + ou – IRM annuelle
- Suivi moyen : 3 ans
- Aucun cancer chez les femmes opérées
- 8 cancers diagnostiques chez les femmes surveillées (incidence attendue)

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

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

Les paradigmes de la pensée en cancérologie

- 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

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