

# Mastectomie prophylactique: Pour qui, Pourquoi et Quand ?

Dr David BENAYOUN- Praticien Hospitalier  
Service de Chirurgie Gynécologique et Cancérologique  
Centre Hospitalier Lyon Sud

# Introduction

- Environ 25 % des femmes atteintes d'un cancer du sein ont un ATCD familial de cancer du sein.
- Dans 10 % des cas, un syndrome héréditaire est probable.
- Mutation BRCA1/2 retrouvée dans 2 à 5 % des cancers du sein.
- Risque cumulé à 70 ans de cancer du sein: 90 %

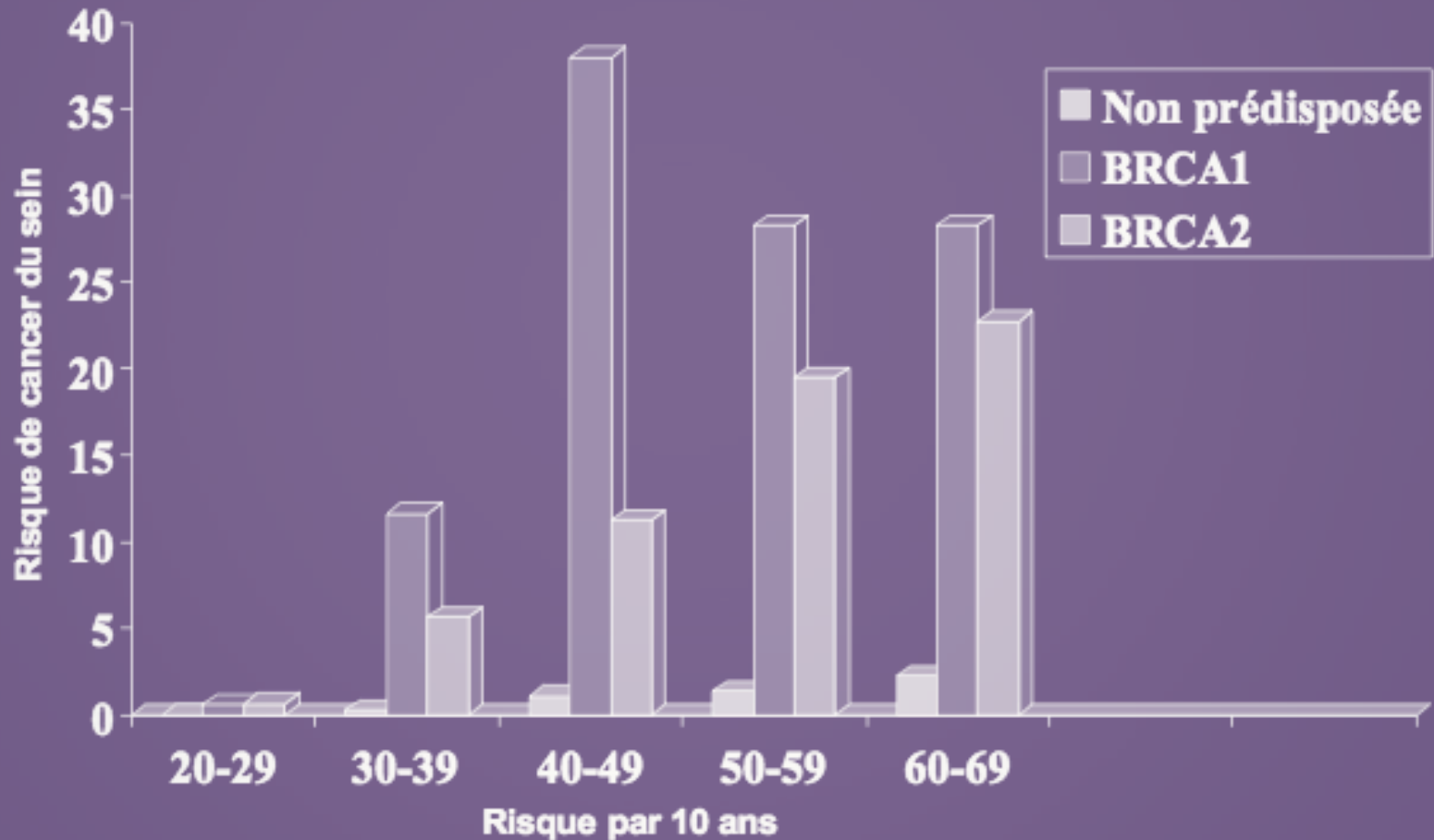
# Introduction

- Cancer sein patientes mutées BRCA1/2, précocité de survenue entre 15 et 20 ans inférieure à la population générale.
- A 50 ans, 60 % de Kc en plus par rapport à la population générale:
  - 57-65 % pour BRCA1
  - 45-49 % pour BRCA2

Mavaddat N, Cancer Epidemiol, 2012

- Caractéristiques tumorales :
  - BRCA1: triple négatif (50-60%) , grade III (85%)
  - BRCA2: meilleur pronostic, formes histo proches pop générale

# Risque de cancer du sein par tranche de 10 ans et mutation BRCA



# Risque annuel de cancer du sein pour BRCA1 et BRCA2

Age	BRC A1	BRC A2
20- 24 ans	0,02 %	0,02 %
25 – 29 ans	0,11 %	0,12 %
30 – 34 ans	0,74 %	0,36 %
35 – 39 ans	1,59 %	0,78 %
40 – 44 ans	2,92 %	0,91 %
45 – 49 ans	4,28 %	1,34 %
50 – 54 ans	2,65 %	1,76 %
55 – 59 ans	3,01 %	2,00 %
60- 64 ans	2,70 %	2,17 %
65 – 69 ans	2,96 %	2,38 %

# Quelles sont les femmes concernées/demandeuses ?

- 3 situations se présentent :
  - Femme porteuse d'une mutation BRCA1/2 et indemne,
  - Femme porteuse d'une mutation et atteinte d'un cancer du sein,
  - Femme non porteuse d'une mutation et atteinte d'un cancer du sein

Femme porteuse d'une mutation  
BRCA1/2 et indemne

# Femme mutée BRCA indemne

- Alternatives à la MBP:
  - Surveillance et dépistage précoce
  - Annexeomie bilatérale prophylactique
  - Hormonothérapie ?





# Femme mutée BRCA indemne

## Alternatives à la MBP

- Surveillance et dépistage précoce:
  - Mammo, écho et IRM dès 30 ans, mais 5 à 10% de cancer de l'intervalle...

### Surveillance mammaire en l'absence de mastectomie bilatérale prophylactique

Pour les femmes qui ne choisissent pas 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 (les examens sont ciblés en cas de prise de contraste suspecte (ACR3 ou plus) (accord professionnel). Le risque de rappel ou de faux-positif en particulier avec l'IRM doit être signalé avant l'examen. 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).

AOÛT 2009

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

**Chirurgie prophylactique des cancers  
avec prédisposition génétique**

CANCER DU SEIN

# Alternative à la chirurgie prophylactique

- Mammographie est le test de référence du dépistage.
- IRM dynamique avec injection de gadolinium
  - Augmente la Se du dépistage annuel
  - Mais diminue la Sp (3 à 5 fois plus de rappels pour faux positifs)
- Surveillance par IRM augmente le nombre de cancers dépistés
- Rapport bénéfice/ risque non connu actuellement.
- Du fait de la Se et de l'absence d'irradiation, l'IRM est l'examen de référence pour surveillance des femmes à haut risque.

# Femme mutée BRCA indemne

## Alternatives à la MBP

- Annexeomie bilatérale prophylactique:
  - Recommandé dès 40 ans
  - Effet supérieur pour T hormono dépendante (BRCA2 >BRCA1)

### 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.

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'annexeomie, en particulier pour les traitements au long cours (accord professionnel). Le traitement hormonal après 50 ans n'est pas recommandé

AOÛT 2009

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Chirurgie prophylactique des cancers  
avec prédisposition génétique

CANCER DU SEIN

# Femme mutée BRCA indemne

## Alternatives à la MBP

- Annexeectomie bilatérale prophylactique:

Auteur, année	Nombre de patientes suivi	Témoin	Annexeectomie prophylactique
Rebbeck et al, 2005	462 3 ans	21 %	8 %
Domchek et al, 2010	2482 4 ans	19 %	11 %

Rebbeck et al, *JNCI* 2009 : méta-analyse, 10 études 1999-2008

Réduction risque cancer du sein = 50 %

# L'annexectomie bilatérale

- Réduction du risque de cancer du sein chez les patientes mutées ayant choisi annexectomie plutôt que surveillance.
- Réduction de 40 % du risque de cancer de novo ou controlatéral pour les BRCA1.
- Réduction de 70 % pour les BRCA2.
- Réduction du taux de tumeur RE +, pas de différence sur le nombre de tumeurs RE -

# L'annexectomie bilatérale

- Chirurgie ovarienne mieux acceptée que chirurgie mammaire et 3 fois plus réalisée.
- Problème de la substitution hormonale.
- Pas de différence sur réduction risque après ovariectomie, avec ou sans THS post opératoire
- Mais THS de courte durée (3 ans en moyenne)

# Femme mutée BRCA indemne

## Alternatives à la MBP

- Hormonothérapie prophylactique:
  - Pas recommandé en France

### Autres traitements

La prescription d'un traitement médical à visée préventive ne peut être faite en France pour l'instant que dans le cadre d'un protocole évaluatif (accord professionnel).

Auteur, année	Hormonothérapie	Réduction risque cancer
Philips et al, 2013	Tamoxifène	60 %
Goss et al, 2011	Exemestane	65 %
Cuzik et al, 2014	Anastrozole	50 %

Auteur, année	Hormonothérapie	Bénéfice en années de vie
Sonnenberg et al, 1993	Tamoxifène 5 ans	1,6 à 2,2
Grann et al, 2000	Tamoxifène	1,6
	Raloxifène	2,2
Shragg et al, 2000	Tamoxifène 5 ans	0,4 à 1,3

Nouvelles recommandations ?

### RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

CANCER DU SEIN

AOÛT 2009

# Femme mutée BRCA indemne

## La chirurgie est-elle efficace ?

- Étude rétrospective avec 214 femmes à haut risque :
  - 38 femmes non testées
  - 150 femmes sans mutation
  - 26 femmes avec mutation BRCA1/2
- Résultats :
  - Suivi médian de 13,4 ans (5,8-28,5 ans)
  - Aucun cancer parmi les 26 femmes mutées
  - 3 cancers apparus dont 2 chez femmes sans mutation et 1 chez femme mutation non recherchée.
- Réduction du risque de cancer du sein : 89,5-100 %.



# Femme mutée BRCA indemne

## La chirurgie est-elle efficace ?

- Etude prospective avec 139 patientes mutées :
  - 76 mastectomies prophylactiques bilatérales
  - 63 patientes avec surveillance
  - Mastectomie : 84 % BRCA1 et 16 % BRCA2
  - Surveillance : 89 % BRCA1 et 11 % BRCA2
- Résultats :
  - Suivi moyen de 3 ans
  - Aucun cancer parmi le groupe mastectomie totale
  - 8 cancers dans groupe surveillance dont 1 décès.

# Femme mutée BRCA indemne

## La chirurgie est-elle efficace ?

- Etude prospective PROSE avec 483 patientes mutées:
  - 105 mastectomies prophylactiques bilatérales
  - 378 patientes avec surveillance
  - Age moyen 38 ans
- Résultats :
  - Suivi moyen de 6 ans
  - 2 % de cancer du sein groupe MBP
  - 49 % groupe contrôle
  - Réduction risque 90 %

# Femme mutée BRCA indemne

## La chirurgie est-elle efficace ?

- Gain en terme de survie

Auteur, année	Bénéfice en années de vie
Schrag et al, 1997	2,9 - 5,3
Grann et al, 1998	2,8 - 3,4
Grann et al, 2000	3,4

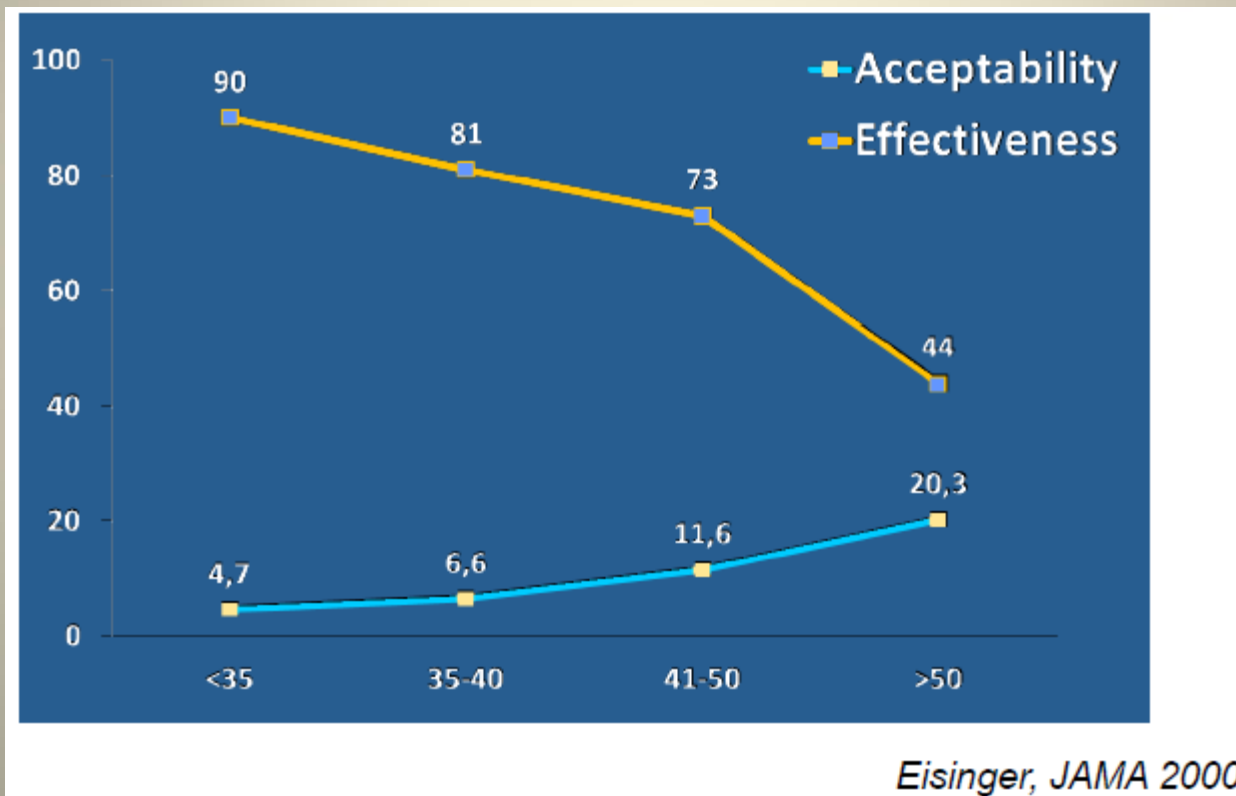
Peu de bénéfice si chirurgie tardive

Âge mastectomie prophylactique	Bénéfice en années de vie
30 ans	2,9 - 5,3
40 ans	2 - 3,7
50 ans	1 - 2,3

# Femme mutée BRCA indemne

## La chirurgie est-elle efficace ?

- Efficacité/Acceptabilité



# Femme mutée BRCA indemne



- Mastectomie prophylactique bilatérale:
  - Meilleur moyen de prévention, surtout pour femmes jeunes, histoire familiale lourde et BRCA1

Malgré son caractère mutilant, la mastectomie bilatérale prophylactique reste la mesure la plus efficace de prévention du risque de cancer du sein chez une femme indemne porteuse d'une mutation BRCA1/2. Elle fait partie des options de prise en charge devant être discutées, les autres options étant la surveillance mammaire, l'ovariectomie et les traitements médicaux dans le cadre d'essais.

La mastectomie bilatérale prophylactique peut être envisagée sur demande de la patiente qui a été correctement informée.

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.

# Critères avant validation décision

- Indication discutée en RCP validée par chirurgien, oncologue et psychologue
- Espérance de vie suffisante pour bénéfice attendu significatif
- Proposer la reconstruction mammaire
- Information éclairée sur techniques
- Cs Psychologue +/- conjoint
- Délai entre discussion et réalisation , 4 à 5 mois

# Retentissement psychologique de la chirurgie prophylactique

- Étude rétrospective sur 609 patientes :
  - Très satisfaites : 31 %, Satisfaites : 38 %
  - Indifférentes : 11 %
  - Insatisfaites : 10 %, Très insatisfaites : 9 %.
- Diminution de la charge émotionnelle concernant survenue d'un cancer du sein : 74 %
- Pas de modification :
  - Du niveau d'estime personnelle : 69 %
  - Du sentiment de féminité : 67 %
  - Des relations sexuelles : 73 %

Femme porteuse d'une mutation  
BRCA1/2 et  
atteinte d'un cancer du sein



# Femme mutée avec cancer

## Évaluation du risque controlatéral

- Risque élevé de cancer controlatéral en présence d'une mutation BRCA1/2
- Selon les séries,
  - 10 à 31 % à 5 ans (versus 2 à 12 %)
  - 25 à 31 % à 10 ans (versus 4 à 8 %)
- Risque annuel de 2 à 3 % soit risque relatif de 4 à 6 (risque de base annuel estimé à 0,5%)
- Risque évalué à 40 % à 10 ans pour femmes mutées et atteintes avant 50 ans.

# Femme mutée avec cancer

## Évaluation du risque controlatéral

- Risque cumulé de Kc controlatéral:
  - 83 % pour BRCA1
  - 62 % pour BRCA2

Mavaddat N, J Natl Cancer Inst 2013

- Impact de la mastectomie controlatérale prophylactique (MCP) sur la survie globale:
  - 89 % vs 71 % à 10 ans (Evans DG, Breast Cancer Res Treat, 2013)
  - 93 % vs 74 % à 10 ans (Boughey JC, Ann Surg Oncol, 2010)

# Femme mutée avec cancer

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](http://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).

AOÛT 2009

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

**Chirurgie prophylactique des cancers  
avec prédisposition génétique**

CANCER DU SEIN

# Femme mutée avec cancer

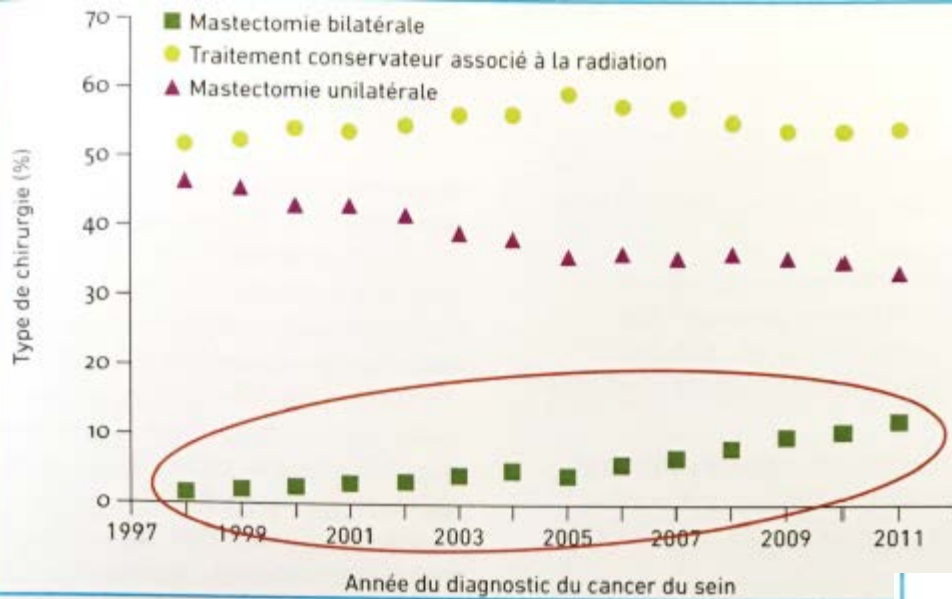
- Mastectomie controlatérale avec mastectomie du sein malade (si TTT conservateur précédent):
  - Diminue risque d'un autre cancer
  - Améliore survie
- Pas en urgence :
  - Délai médian cancer controlatéral > 5 ans,
  - Surtout pour BRCA1 car svt plus agressif, triple négatif, N+, avec risque métastatique ++ dans les 3 ans.
  - Facteurs périopératoires favorisant dvpt métastatique (immunosuppression périopératoire, diminution défense antitumorale avec diminution cellules NK...)

# Décision de mastectomie controlatérale

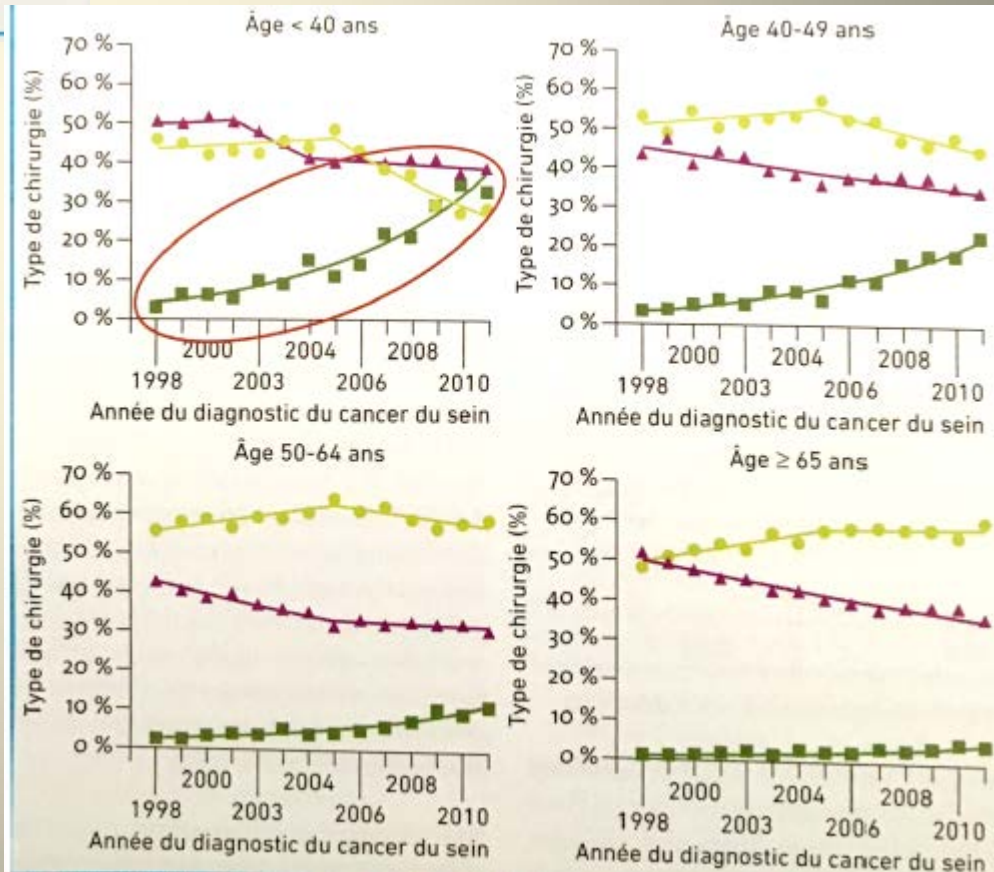
- Diminue risque de cancer controlatéral de 95 %.
- Différence taux de réalisation de cette chirurgie (USA 50 %, Europe 5 %)
- Choix d'une chirurgie préventive controlatérale fonction risque de récurrence du 1<sup>er</sup> cancer (âge, facteurs pronostiques et traitements)
- Evaluation risque récurrence avec algorithme (Adjuvant on line)

Femme non porteuse d'une  
mutation BRCA1/2

# Femme non mutée



- Depuis 10 ans, augmentation taux de mastectomie bilatérale aux USA pour Kc sein localisé unilatéral, surtout chez femmes jeunes.



# Femme non mutée

- Demande difficile à accepter :
  - Chirurgiens 95 % chez patientes mutées vs 34 % non mutées
- Absence de certitude sur bénéfice oncologique
- Facteurs de risque : âge jeune, histoire familiale, RE –
- Modèles mathématiques pas de gain en SG (Portschy, J Natl Cancer Inst, 2014)
- Méta-analyse américaine, amélioration SG de 9 % mais facteurs confondants (patientes blanches, couverture sociale, niveau socioéconomique élevé) (Fayanju, Ann Surg, 2014)
- Probable bénéfice modéré chez patientes jeunes, stade précoce, RH – (Herrinton, J Clin Oncol, 2005)



# Conclusion

- Malgré caractère mutilant, mastectomie bilatérale prophylactique est la mesure la plus efficace de prévention chez patientes mutées. Très incertain chez non mutées
- Nécessité d'une concertation chirurgien, onco-généticien et psychologue. Délai de réflexion ++.
- Alternative à la chirurgie prophylactique, surveillance :
  - Examen clinique tous les 6 mois dès 25 ans
  - Mammo/écho et IRM mammaire annuelles à partir de 30 ans.
  - Avec biopsie de toute lésion à partir de ACR 3.
  - Discuter l'ovariectomie prophylactique après 40 ans et projet parental.

**Merci.**