

Chirurgie prophylactique chez les femmes indemnes appartenant à une famille avec syndrome Sein-Ovaire (mutation BRCA1/2)

Prophylactic surgery in women with inherited risk of breast and ovarian cancer (BRCA1/2 mutation carriers)

S Giard

Département de Sénologie, CRLCC, Centre O Lambret, 59000 Lille.

Travail réalisé sous l'égide de l'INCA (décembre 2009). Groupe de travail : S Giard, P Pujol, B Buecher, F Eisinger, E Leblanc, P Morice, C Nogues, N Tubiana-Mathieu, P Saltel, A Lesur, P Vennin, R Villet sous la responsabilité de J-P Lefranc

Mots clés

- ◆ BRCA1/2
- ◆ Cancer sein
- ◆ Cancer ovaire
- ◆ Chirurgie prophylactique
- ◆ Recommandations

Keywords

- ◆ BRCA1/2
- ◆ Breast cancer
- ◆ Ovarian cancer
- ◆ Prophylactic surgery
- ◆ Guidelines

Résumé

Cet article présente les recommandations professionnelles édictées par l'INCa sur la chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique dans le cadre des femmes porteuses de mutations BRCA1/2. Trois stratégies, éventuellement associées, peuvent être proposées : l'annexectomie bilatérale prophylactique, la mastectomie bilatérale prophylactique, le dépistage ciblé. La décision finale de prise en charge est du ressort du libre choix de la femme après information des avantages, inconvénients et limites des différentes stratégies possibles, information faite dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.

Abstract

A task force organized by the Cancer National Institut of France (INCa) had provided recommendations for risk reduction strategies for individuals carrying mutations in the BRCA1/2 genes. Presumptive benefits, disadvantages and limits of three strategies (breast screening, salpingo-oophorectomy, bilateral mastectomy) are detailed. Current recommendations regarding cancer screening and prevention require careful consultation between clinicians, cancer genetic services and well-informed patients.

Un syndrome héréditaire serait en cause dans 10 % des cancers du sein et de l'ovaire. Parmi les facteurs génétiques de forte pénétrance, BRCA1 et BRCA2 sont les plus fréquents mais restent rares dans la population générale (< 1 %). L'existence d'une mutation BRCA 1 ou 2 conditionne un risque important de cancer : risque cumulé au cours de la vie de 80 % de cancer du sein et de 40 à 65 % de cancer de l'ovaire/trompe pour BRCA1, 70 % de cancer du sein et 10 à 25 % de cancer de l'ovaire/trompe pour BRCA2 (risque cumulé dans la population générale de 10 % pour le cancer du sein, de 1,8 % de cancer de l'ovaire). Plus de 10 000 femmes porteuses d'une mutation ont été identifiées en France, dont un tiers avait déjà un cancer.

Une consultation d'oncogénétique pour une éventuelle recherche de mutation constitutionnelle délétère d'un gène de prédisposition à un cancer du sein/ovaire peut être proposée après établissement d'un « score familial » (1) selon le tableau I en additionnant les poids respectifs de chaque cas de cancer observé dans le compartiment familial retenu (paternel OU maternel ; Si les deux branches parentales sont concernées, ne sera retenu que celle qui a le score le plus élevé). La proposition de consultation d'oncogénétique est jugée excellente pour un score ≥ 5 , possible pour un score de 3 ou 4, d'utilité médicale faible pour un score ≤ 2 . Dans le cadre BRCA1/2, il n'y a pas lieu de tester les personnes mineures.

Les différentes stratégies proposées actuellement chez les femmes indemnes porteuses de mutation BRCA1/2

Elles ont pour but de diminuer le risque d'apparition de cancer (mastectomie bilatérale prophylactique [MBP], annexectomie bilatérale [AB]) et/ou d'en réduire la mortalité (MBP, AB, dépistage).

Une étude récente (2) a modélisé le risque attendu de réduction

Cancers observés/situation clinique	Poids
Cancer du sein chez une femme ≤ 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme [30-40] ans	3
Cancer du sein chez une femme [40-50] ans	2
Cancer du sein chez une femme [50-70] ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3
Mutation de BRCA1/2 identifiée dans la famille	5

Tableau 1. « Score familial »

En cas de tumeur primitive multiple chez un sujet (rechutes exclues) : ajouter les poids de chaque tumeur.

Correspondance :

S Giard - Département de Sénologie, CRLCC, Centre O Lambret, 59000 Lille
E-mail : s-giard@o-lambret.fr

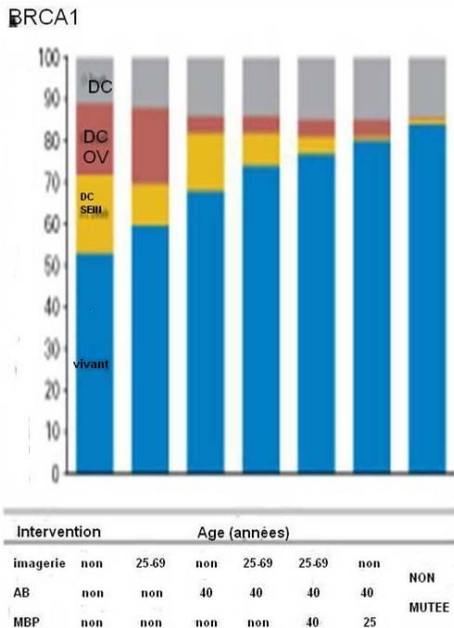


Figure 1. Probabilité de survie à 70 ans des mutées BRCA1 selon les différentes stratégies proposées (d'après Kurian AW et al. [2])

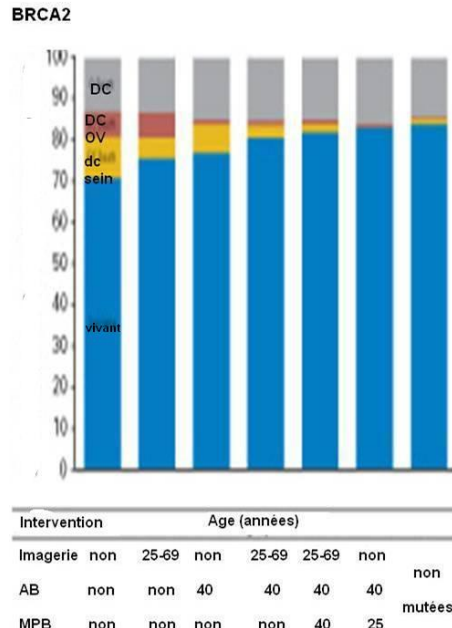


Figure 2. Probabilité de survie à 70 ans des mutées BRCA2 selon les différentes stratégies proposées (d'après Kurian AW et al. [2])

Trois types de mastectomie sont réalisables : la mastectomie totale (avec exérèse cutanée large), la mastectomie avec conservation de l'étui cutané, la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM). Le risque résiduel de cancer après MB est vraisemblablement très faible (< 2 %) et existe quel que soit le type de mastectomie réalisée. L'hypothèse d'un sur-risque lié à la préservation de l'étui cutané ou à la préservation de l'étui cutané et de la PAM n'a pas été confirmée ou infirmée jusque maintenant.

Reconstruction par implants prothétiques

La reconstruction immédiate après MBP est le plus souvent réalisée par implants prothétiques. C'est la technique la plus « simple » de reconstruction qui ne nécessite pas d'autre abord - ni de cicatrice - que celui de la mastectomie, et évite donc la morbidité propre des sites donateurs. Mais la présence de ces corps étrangers, non sensibles

tion de la mortalité par cancer selon les différentes stratégies proposées aux femmes indemnes mutées BRCA1/2 par rapport à la population générale. Ce modèle mathématique repose sur des données épidémiologiques Nord-Américaines (fig. 1 et 2). Plusieurs commentaires peuvent être faits au vue de cette étude :

- les cancers liés aux mutations BRCA1 ont un pronostic plus défavorable que ceux liés à BRCA2 ;
- l'impact d'une annexectomie bilatérale sur le cancer du sein est plus net pour BRCA2 que BRCA1 ;
- l'impact d'une mastectomie bilatérale prophylactique, par rapport au dépistage ciblé ou à l'association dépistage-annexectomie bilatérale, est plus important pour BRCA1 que BRCA2 sur la mortalité par cancer du sein.

Cette étude reste un modèle mathématique ne tenant pas compte des nuances possibles entre les différents types de mutation, les différentes histoires familiales possibles (famille avec ou non cancer de l'ovaire par exemple) et ne peut faire imposer un choix à une femme donnée. Celle-ci en effet se décidera, au-delà des chiffres évoqués, sur son vécu personnel et familial, ses craintes (ne pas avoir de cancer ou ne pas mourir de cancer ?), le « prix à payer » qu'elle ressentira par rapport aux techniques chirurgicales prophylactiques. Une information aussi « neutre » que possible, faite par les différents intervenants de l'équipe multidisciplinaire, est donc nécessaire pour formuler les avantages, inconvénients et limites des différentes stratégies possibles.

Avantages, inconvénients et limites des différentes stratégies possibles

Mastectomie bilatérale prophylactique (MBP)

Elle réduit le risque de cancer du sein de plus de 95 %, et laisse donc persister un risque résiduel très faible dont la femme doit cependant être informée.

L'information porte sur les différents types de mastectomies possibles, la possibilité (ou non) de reconstruction (immédiate ou différée), les différentes techniques de reconstruction possibles avec leurs limites, avantages, inconvénients et risques de complications.

et peu ou pas mobiles notamment lors des changements de position, nécessite un temps d'adaptation plus ou moins long pour les femmes. Ce type de reconstruction ne permet pas d'obtenir des seins de très grande taille et/ou très ptosés.

Les effets secondaires et complications précoces sont dominés par les douleurs, les hématomes, l'infection, la nécrose, la luxation de prothèse, et plus à distance par la contracture capsulaire et la rupture. Ces complications surviennent dans 30 à 66 % des cas. Il est également nécessaire d'informer les patientes sur la très grande fréquence des ré-interventions pour correction et amélioration du « résultat visuel » tant dans l'immédiat que dans les années ultérieures. Enfin, les dernières revues et études de cohorte ont confirmé l'absence de sur-risque de maladie inflammatoire (connectivité, fibromyalgie) chez les porteuses de prothèse à gel de silicone.

Reconstruction par lambeaux musculocutanés

Si 70 à 80 % des reconstructions après MBP sont effectuées par prothèse, l'alternative peut être le recours aux techniques de lambeaux musculocutanés.

Les lambeaux musculocutanés les plus utilisés dans ce cadre sont les lambeaux libres (avec anastomoses microchirurgicales) permettant une épargne musculaire, et limitant donc les séquelles du site donneur. Ces lambeaux libres (DIEP, fessiers, « Rubens »...) donnent un résultat plus proche du sein naturel : volume, degré de ptose, consistance, mobilité, évolution à long terme, voire sensibilité (?), permettant le plus souvent d'éviter la mise en place d'un corps étranger prothétique et ses inconvénients. Mais il s'agit d'une chirurgie lourde en moyens humains et matériels pour sa réalisation, nécessitant des équipes rompues à la microchirurgie, avec souvent un recours à deux équipes chirurgicales pour limiter le temps opératoire qui reste long : de 7 à 10 heures en moyenne.

La morbidité spécifique est constituée par le risque de nécrose du lambeau, partielle dans 2 à 9 % des cas, totale dans moins de 1 % des cas. La nécrose peut également survenir au niveau du site de prélèvement (4,2 % des sites abdominaux pour les DIEP). À plus long terme, la morbidité semble surtout celle du site de prélèvement : 0,7 à 6,6 % de hernie ou déhiscence de la paroi abdominale (bulge) après DIEP. Le taux de ré-interventions pour complications varie de 6 à 21 %. L'utilisation de ces lambeaux libres reste rare. Il s'agit cependant d'une option possible pour le choix d'une reconstruction bila-

térale qui doit être expliquée aux patientes avec ses avantages et inconvénients, et 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 ce type de chirurgie.

Information des femmes

Informers les femmes ne se limite pas à informer des complications possibles de telle ou telle type de chirurgie ou de technique de reconstruction mais également à essayer de faire percevoir aux femmes que, même si tout se passe sans complication ou inconvénient, elles n'auront plus de seins mais une reconstruction, anatomie étrangère à laquelle elles devront s'adapter avec plus ou moins de difficulté, plus ou moins de temps et qui ne sera jamais « comme avant ». La reconstruction aussi « réussie » soit-elle n'est pas un sein mais une (re)construction visuelle, et il est impossible de dire comment une femme, aussi informée soit-elle, ressentira et vivra au quotidien cette nouvelle anatomie.

La grande majorité des femmes se disent satisfaites de leur choix de chirurgie prophylactique (80 %) et du résultat de la chirurgie prophylactique (60 %), leur qualité de vie semblant comparable aux femmes qui n'ont pas choisi ce geste. Il faut cependant faire la part entre ce qui est la satisfaction exprimée pour un choix devenu irréversible lorsque l'étude est faite et le ressenti des patientes « au quotidien » : limitation de l'activité quotidienne ressentie par un quart des femmes, difficulté à intégrer cette « nouvelle anatomie », retentissement sur la féminité (29 % d'altération) et sur la sexualité (44 % de changement négatif).

Après MBP, il est conseillé de poursuivre une surveillance clinique avec inspection et palpation des sites mammaires annuelles ou biennales, mais aucune imagerie systématique n'est recommandée.

Le recours à une chirurgie prophylactique mammaire reste un choix minoritaire (6 % en France, 30 à 35 % aux États-Unis et aux Pays Bas, 20 % au Canada et en Autriche, 10 % en Italie, moins de 5 % en Israël et en Norvège [3]) mais ne cesse de progresser. Cette chirurgie, sans aucun doute mutilante mais efficace au moins en termes de réduction du risque de cancer, est une des options à expliquer aux femmes, au même titre que l'annexectomie bilatérale, le dépistage ciblé, voire l'inclusion dans les essais de chimioprévention.

Annexectomie bilatérale (AB)

Elle est proposée autour de l'âge de 40 ans et/ou quand le projet parental semble accompli. Son but premier est de réduire le risque de cancer de l'ovaire (de 80 %) compte tenu du mauvais pronostic de celui-ci et de l'absence d'alternative d'autre stratégie de dépistage ou de prévention. Elle réduit également le risque d'apparition du cancer du sein chez les patientes préménopausées (de 70 % pour BRCA2 et de 40 % pour BRAC1). Elle n'exonère pas de la poursuite d'un dépistage spécifique pour le sein. Ses inconvénients et risques doivent, bien sûr, être expliqués : risques opératoires mais également conséquences possibles à court et long terme d'une ménopause brutale et précoce. La prescription préalable d'analogues de la LH-RH pendant 2 à 3 mois est une façon possible d'« informer » les femmes sur les effets secondaires immédiats de cette prophylaxie. Un traitement hormonal de substitution peut être proposé sur une période courte chez les patientes souffrant de symptômes importants liés à l'AB en les ayant informées de nos incertitudes sur le retentissement possible de ce traitement quant au bénéfice prophylactique mammaire attendu de l'AB.

Sur le plan chirurgical, la voie laparoscopique est recommandée avec exploration systématique et complète du péritoine

mais sans cytologie péritonéale ni prélèvements péritonéaux systématiques en l'absence d'anomalie macroscopique. L'hystérectomie ne doit pas être systématique mais discutée au cas par cas.

Il n'y a pas lieu de proposer de surveillance gynécologique particulière après AB.

Dépistage ciblé

Il n'existe aucune stratégie de dépistage ciblé validé pour le cancer de l'ovaire.

Pour le dépistage ciblé du cancer du sein, l'usage actuel est de recommander un examen clinique tous les 6 mois à partir de l'âge de 25-30 ans couplé à un bilan d'imagerie annuel comportant mammographie, échographie et IRM. Une étude récente (4) rapporte les résultats en termes d'incidence cumulée à 6 ans du cancer du sein chez des femmes mutées indemnes ayant eu un dépistage avec ou sans IRM. Les résultats sont comparables pour l'incidence des cancers invasifs (10,6 % avec IRM, 12,2 % sans IRM) mais avec une proportion de cancers avancés (stade II à IV) réduite de 70 % dans la cohorte avec IRM (1,9 % vs 6,6 %). Ce suivi avec IRM permettrait donc de diagnostiquer des cancers invasifs à un stade plus précoce et donc d'espérer une réduction de la mortalité qui reste néanmoins à démontrer. En revanche, le suivi avec IRM expose peut-être à un surdiagnostic (et à un surtraitement) de lésions pré-invasives dont on sait que toutes ne vont pas évoluer vers le stade invasif (5,1 % de carcinome intracanaulaire dans la cohorte avec IRM vs 1,6 %).

Futures stratégies (?)

Des essais de chimioprévention sont en cours de réalisation, tel l'essai LIBER en France, comparant l'effet des anti-aromatases vs placebo chez les patientes ménopausées.

Les résultats préliminaires d'un essai de prévention du cancer du sein chez des femmes ménopausées ayant des facteurs de risque (femmes âgées de plus de 60 ans ou ayant un score de Gail élevé ou encore ayant des risques histologiques) viennent d'être publiés (5). Cet essai MAP3 randomisait 5 ans d'exemestane *versus* placebo. Avec 4 560 patientes incluses et un recul moyen de 3 ans, il conclut à une réduction de 65 % du risque relatif annuel de cancer du sein dans le bras avec anti-aromatases (0,19 % vs 0,55 %). Il existe une différence significative des effets secondaires en défaveur du bras traité (88 % vs 85 % ; $p=0,003$) mais sans différence significative pour les événements graves (risques fracturaires, effets cardiovasculaires, autres cancers et décès liés au traitement) ni sur la qualité de vie. Cependant, cet essai n'isolait pas le cas particulier des patientes porteuses de mutations BRCA1/2. Tout au plus peut-on remarquer que l'effet préventif de l'exemestane est observé dans tous les sous-groupes, notamment chez les femmes ménopausées de moins de 60 ans avec, cependant, chez ces dernières une réduction moindre du risque de cancer (réduction de 56 %, HR : 0,44 mais avec un IC à 95 % : 0,15-1,27). Il faudra donc attendre les résultats de l'essai français (dans lequel l'anti-aromatase utilisé est l'anastrazole) pour mieux connaître l'effet préventif potentiel de cette chimioprévention pour femmes ménopausées dans le groupe particulier des porteuses de mutations constitutionnelles.

L'hypothèse d'une origine plutôt tubaire qu'ovarienne ayant été évoquée pour les carcinomes péritonéaux liés aux mutations constitutionnelles délétères (notamment BRCA1 ?) (6), des études de fimbriectomie (ablation des trompes avec conservation des ovaires) se mettent actuellement en place pour évaluer l'impact prophylactique de cette technique, notamment chez des femmes très jeunes mutées BRCA1 avec un risque de cancer précoce.

Cas particulier des femmes appartenant à des familles « sein-ovaire » sans mutation BRCA1/2 identifiée

Pour les femmes appartenant à des familles « syndrome sein-ovaire » documenté par l'analyse de l'arbre généalogique, mais sans mutation BRCA identifiée, certains modèles de calcul permettent à l'oncogénéticien de préciser le risque cumulé de cancer. En cas de risque cumulé très élevé de cancer, l'attitude est la même que pour les femmes porteuses de mutation. Pour les familles « sein seul », l'annexectomie n'est pas recommandée.

Conclusion

Le chirurgien doit s'intégrer dans une équipe multidisciplinaire (oncogénéticien, oncopsychiatre ou -psychologue) qui va prendre en charge ce type de femmes. Le rôle du chirurgien est d'abord d'informer la femme porteuse de mutation sur « comment ça se passe, pendant et après, au cas où » elle se déciderait pour une option chirurgicale, et non de se prononcer sur le bien fondé ou non de la chirurgie prophylactique. La chirurgie prophylactique est un choix personnel de la patiente et, quelles que soient nos convictions, nous ne devons pas les faire interférer (en tout cas essayer) dans ce choix qui n'est jamais une urgence.

Questions

Questions du Dr Couturaud

Question 1

Quel âge pour proposer la mastectomie prophylactique bilatérale (MBP) ?

Réponse

Les données connues actuellement ne peuvent faire recommander un âge idéal. Il semble que le bénéfice en termes de réduction de la mortalité par cancer du sein soit inversement proportionnel à l'âge (cf. le modèle de Kurian), qu'il n'y ait plus, au moins statistiquement, de bénéfice en réduction de la mortalité quand la MBP est effectuée après 65 ans et que le bénéfice est plus important chez les porteuses de mutation BRCA1 que BRCA2. Cependant, la MBP est une option possible pour toute femme mutée sous réserve d'absence de risque important lié au geste chirurgical et/ou à l'anesthésie (comorbidités importantes ou âge très avancé). C'est finalement le libre choix et la demande de la patiente qui doivent être pris en compte, sous réserve d'une information aussi

exhaustive que possible des avantages-inconvénients des différentes stratégies et d'un délai raisonnable de réflexion. Il est évident que la demande de la patiente dépendra beaucoup de son vécu personnel (angoisse de la maladie, âge où elle a pris connaissance de sa mutation, vécu difficile d'une surveillance, vécu familial, âge de décès d'une proche parente...). Il est également évident que l'équipe médicale aura moins de « réticences » à accéder à une telle demande chez une femme jeune mutée BRCA1 que chez une patiente âgée BRCA2.

Question 2

La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est le plus souvent faite par implants mammaires bilatéraux, mais les résultats de cette technique sont surtout satisfaisants pour des seins de petite taille, peu ptosés. Les problèmes sont beaucoup plus complexes pour des seins de taille importante, à base large et/ou très ptosés.

Réponse

C'est une remarque tout à fait pertinente. Dans ces cas de seins volumineux (au-delà de bonnet C) et/ou très ptosés, l'alternative de techniques plus « complexes » faisant appel aux lambeaux musculocutanés, et notamment aux lambeaux libres, doit être proposée.

Références

1. L'ensemble des recommandations sur *La chirurgie prophylactique des cancers à prédisposition génétique* ainsi que la bibliographie est disponible sur le site : www.e-cancer.fr (recommandations professionnelles)
2. Eisenger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, et al. Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Pathol Biol (Paris)* 2006 ; 54 : 230-50.
3. Kurian AW, Sigal BM, Plevritis SK. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutations carriers. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 221-31.
4. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, Gronwald J, Lynch H, et al. International variation in rate of uptake of preventive options in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2008 ; 122 : 2017-22.
5. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with or without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1664-9.
6. Goss PE, Ingel JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, et al. Exemestane for breast cancer prevention in post-menopausal women. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2381-91.
7. Folkins AK, Jarboe EA, Roh MH, Crum CP. Precursors to pelvic serous carcinoma and their clinical implications. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 391-6.