

MASTECTOMIE BILATÉRALE PROPHYLACTIQUE CHEZ LES PATIENTES À TRÈS HAUT RISQUE DE CANCER MAMMAIRE : au-delà de la technique ...

V. BLERET (1), P. CUSUMANO (1), B. DEZFOULIAN (2), D. NARDELLA (2), J.L. NIZET (2),
J.R. VAN CAUWENBERGE (1), E. LIFRANGE (1)

RESUME : La mastectomie bilatérale prophylactique est la méthode préventive la plus efficace, mais également la plus radicale, que l'on puisse proposer aux patientes à très haut risque de cancer mammaire. Différentes techniques sont proposées. Leur mise en œuvre doit répondre à une demande motivée de la part d'une patiente parfaitement informée.

MOTS-CLÉS : *Mastectomie bilatérale prophylactique - BRCA1/2 - Haut risque - Cancer du sein*

**BILATERAL PROPHYLACTIC MASTECTOMY FOR WOMEN
AT VERY HIGH RISK FOR BREAST CANCER : BEYOND THE TECHNIQUE ...**

SUMMARY : Bilateral prophylactic mastectomy is the most efficient risk management strategy for women at very high risk for breast cancer. Different methods can be used. The implementation of such a strategy must respond to the request of a well informed patient.

KEYWORDS : *Bilateral prophylactic mastectomy - BRCA1/2 - High risk - Breast cancer*

INTRODUCTION

Les cancers du sein héréditaires sont dus à des mutations portant principalement sur les gènes BRCA1/2. Ces mutations sont impliquées dans 5 à 10% des cancers du sein. Une telle mutation ne conduit pas obligatoirement au développement d'un cancer mammaire, mais induit un risque de développer un cancer du sein de 55 à 80%. Cette problématique a été discutée en détail dans l'article précédent de ce numéro.

A ce jour, trois attitudes sont envisageables pour la gestion de ce risque : une surveillance régulière visant à un dépistage précoce, une chimioprévention par hormonothérapie (proposée aux USA, mais pas en Europe) et une approche chirurgicale de type Mastectomie Bilatérale Prophylactique (MBP).

Chez les femmes à plus haut risque de cancer mammaire et ovarien (patientes BRCA mutées), la salpingo-ovariectomie prophylactique est une option plus fréquemment choisie que la MBP (55% vs 21% des femmes) (1).

Bon nombre de cancers du sein de type héréditaire ont un temps de doublement extrêmement court (1 à 2 mois) et présentent des caractéristiques histopronostiques défavorables indépendamment de la taille de la lésion. Une surveillance régulière, quelles qu'en soient les modalités, ne peut dès lors pas assurer un diagnostic suffisamment précoce dans tous les cas.

La chimioprévention ne réduira que le risque des cancers du sein hormonosensibles; or, la majorité des cancers associés aux mutations BRCA1 sont hormonoinsensibles.

Dans ces conditions, la mastectomie préventive apparaît comme une alternative plus sécurisante pour un nombre croissant de nos patientes.

QUEL BÉNÉFICE ?

La mastectomie bilatérale prophylactique (MBP) offre les meilleures garanties en matière de prévention primaire.

Cette réduction est, selon Rebbeck et al., d'environ 95% chez les femmes ayant subi une salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique pour la gestion du risque ovarien et d'environ 90% chez les femmes non ovariectomisées (2).

Selon Hartmann et al., la réduction du risque est plus importante chez les femmes à risque élevé (90-94%) que chez les femmes à risque modéré (89,5%) (3).

Cette réduction du risque est associée à une diminution de la mortalité de 81 à 94%.

Le gain de vie attendu du fait de cette MBP est estimé entre 2,9 et 5,3 ans pour un groupe de femmes de 30 ans mutées BRCA1/2 selon Schrag et al., mais ce gain décline avec l'âge et devient minime après 60 ans (4).

QUEL TYPE DE MASTECTOMIE ?

La réduction du risque est directement liée à la quantité de tissu mammaire retiré. Ce principe doit toujours être présent à l'esprit dans le choix de la technique chirurgicale utilisée : mastectomie totale, mastectomie avec épargne cutanée et mastectomie sous-cutanée avec conservation de l'enveloppe cutanée et de la plaque aréolo-mamelonnaire (5). Selon la technique utilisée,

(1) Service de Sénologie, CHU de Liège.

(2) Service de Chirurgie Plastique, CHU de Liège.

on estime la diminution du risque de cancer de l'ordre de 80 à 95%.

La mastectomie sous-cutanée (avec ou sans irradiation peropératoire de la Plaque Aréolo-Mamelonnaire (PAM)) a déjà démontré sa fiabilité oncologique en termes de récurrence locale dans le traitement du cancer du sein, mais chez des patientes bien sélectionnées et sur de petites séries publiées. Cette technique doit encore faire l'objet d'une évaluation sur de plus grandes séries de patientes avec des follow-up plus longs (6-7).

La mastectomie sous-cutanée avec préservation de la PAM offre un résultat esthétique excellent qui pourrait contrebalancer le «sur-risque» oncologique lié à la quantité de tissu mammaire résiduel. En effet, elle aurait un effet de réduction du risque non négligeable si 50% des patientes BRCA1/2 choisissait cette option prophylactique alors qu'actuellement, seulement 20% des patientes mutées optent pour une MBP (5).

Cette approche pourrait constituer un juste compromis entre plastie et oncologie bien accepté par les femmes à risque.

Le choix des incisions de mastectomie doit tenir compte du volume mammaire, de l'existence de cicatrices antérieures, du risque de la patiente et de la technique de reconstruction envisagée (5) (Fig. 1).

QUELLES PATIENTES ?

Les femmes optant pour la mastectomie bilatérale prophylactique (MBP) ont souvent une perception exagérée de leur risque de cancer mammaire avant chirurgie.

Metcalf et Narod ont démontré que le risque de cancer mammaire était surestimé, de façon statistiquement significative, chez les femmes choisissant une MBP, à l'exception des femmes porteuses de mutations BRCA1/2 avérées (8).

Hatcher et al. ont mis en évidence que les femmes optant pour une MBP perçoivent plus fréquemment la survenue d'un cancer du sein comme inéluctable (32% vs 10%) et sont moins enclines à penser que le dépistage peut les aider (74% vs 92%) (9).

Nous réalisons systématiquement un calcul de risque à l'aide du module de Tyrer-Cuzik (voir article précédent). Cela nous permet de discuter avec la patiente sur une base rationnelle, éclairée par un graphique d'incidence au cours du temps. Cette évaluation du risque nous permet également de sélectionner les patientes qui bénéficieront d'une recherche de mutation génétique.

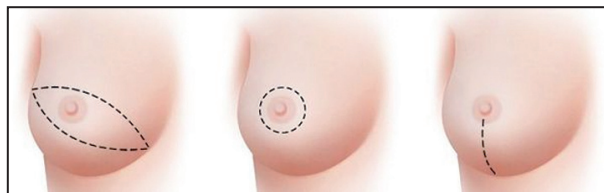


Figure 1. Techniques de mastectomie : mastectomie radicale (à gauche), mastectomie avec épargne cutanée (au centre) et mastectomie sous-cutanée (à droite)

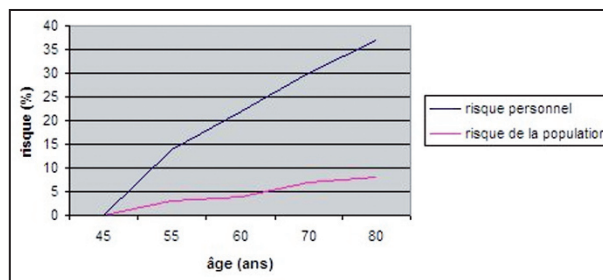


Figure 2. Graphique d'incidence en fonction du temps.

Des études ont montré que le choix de la MBP est étroitement lié à l'anxiété et à l'anticipation d'un sentiment de regret en cas de cancer mammaire «à venir». Mais cela constitue-t-il une raison rationnelle pour opter pour la MBP ou cela relève-t-il simplement d'un processus émotionnel de gestion du risque qui ne prend pas en compte les répercussions futures, comme le suggèrent van Dijk et al. (10).

Dans cette optique, un entretien avec une psychologue pourrait amener les patientes à une décision éclairée, en détectant et gérant la détresse psychologique et planifiant un support psychologique (11). Dans le service, nous proposons systématiquement un entretien psychologique afin de vérifier les motivations de la patiente et sa bonne compréhension des répercussions possibles sur le plan de l'image corporelle et sur le plan relationnel.

QUEL DÉLAI ?

Le délai par rapport à la chirurgie prophylactique dépend de l'impact psychologique de l'annonce du plus haut risque de cancer du sein et de l'existence d'une réflexion préalable en faveur d'une MBP. Ce délai moyen de 28 mois, selon Julian-Reynier et al., est influencé par des déterminants socio-démographiques : ce délai sera plus court chez les femmes plus âgées (Hasard Ratio ou HR > 2,95), ayant au moins 2 enfants (HR = 2,51), ayant un enfant en bas âge au moment de l'annonce (HR = 4,63) ou ayant une

parente au 1^{er} degré atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire. (12). Dans notre service, nous encourageons un délai de 12 mois qui permet à la patiente de prendre du recul par rapport à sa demande et lui laisse le temps d'une réflexion concernant le choix du type d'intervention.

QUEL IMPACT PHYSIQUE, PSYCHIQUE ET SOCIAL ?

Selon Frost et al., une grande majorité des femmes (70%) ayant choisi une MBP est satisfaite et opérerait à nouveau pour une MBP alors que seule une minorité la regrette (5% selon Borgen et al. et 19% pour Frost et al.) (13).

Parmi les variables psychologiques et sociales étudiées, le fait le plus marquant est une diminution de la préoccupation quant au risque de cancer mammaire rapportée par 74% des patientes (13).

Dans cette même étude, la majorité des femmes mentionnait une absence de changement/un impact favorable en termes de stabilité émotionnelle (68%/23%), de niveau de stress (58%/28%), d'estime de soi (69%/13%), de rapports sexuels (73%/4%), de sentiment de féminité (67%/8%) et de satisfaction quant à leur apparence corporelle (48%/16%).

A 1 an, Brandberg et al. confirment, chez les patientes ayant subi une MBP, une diminution de l'anxiété mais sans différence significative en termes de dépression et sans impact sur la qualité de vie à l'exception de l'image corporelle. En effet, 48% des patientes se sentent moins attractives et 44% sont insatisfaites quant à leur résultat cosmétique (cicatrices) entraînant une diminution du plaisir sexuel (14).

A 2 ans, Gahm et al. rapportent 71% d'inconfort, 69% de douleurs mammaires et 85% de sensibilité altérée, voire perdue, ayant un impact délétère sur la sexualité chez 75% des patientes avec MBP. Toutefois, dans cette étude, la qualité de vie n'est pas affectée et le regret quant au choix de la MBP est presque inexistant (15).

Ces constatations sont confirmées par une revue de la littérature portant sur 39 études incluant 7.384 femmes ayant opté pour une MBP et publiée dans la Cochrane Database (16).

Les complications habituelles de la chirurgie d'exérèse et de reconstruction sont exposées systématiquement aux patientes lors de leur consultation en chirurgie plastique.

QUEL IMPACT ÉCONOMIQUE ?

Une analyse coût – efficacité des différentes techniques de prévention de Grann et al., se basant sur un modèle statistique, a suggéré que la MBP est la meilleure approche prophylactique chez les patientes à plus haut risque comparativement au dépistage et à la chimioprévention (17).

QU'EN CONCLURE ?

Le choix de la stratégie de réduction du risque est une tâche difficile. Les critères clés de cette décision sont l'impact sur la réduction du risque de cancer, la survie et la qualité de vie. Mais de nombreux autres facteurs peuvent interférer avec ce choix tels que l'âge, la morbidité, les préférences et attentes individuelles, ...

Malgré des études récentes démontrant son efficacité en termes de réduction du risque et des avancées scientifiques permettant une meilleure estimation du risque et offrant de nouvelles techniques de reconstruction, la MBP reste une option préventive controversée.

Plusieurs études suggèrent des répercussions positives de la MBP, avec une diminution du stress par rapport au risque de cancer mammaire ayant un impact favorable tant au niveau psychologique que social. Toutefois, cet aspect positif de la MBP doit être contrebalancé par le caractère irréversible de la décision, le risque de complications lors de la chirurgie de reconstruction et l'impact délétère de la MBP observé chez certaines femmes.

Les femmes présentant une prédisposition génétique se retrouvent dans une situation paradoxale où elles doivent décider d'une intervention préventive alors qu'elles sont en pleine santé et pour une pathologie qu'elles sont susceptibles de ne jamais développer. De plus, actuellement, environ 80% des cancers du sein sont traités de façon conservatrice. La MBP conduit donc à une situation contradictoire où des chirurgiens préservent des seins «malades» dans le cadre de traitements conservateurs pour cancer mammaire alors qu'ils enlèvent des seins «sains» chez des patientes en bonne santé mais à plus haut risque.

Au vu de la complexité du choix à réaliser, il est important que ces patientes soient encadrées et bénéficient de conseils et de soutien durant tout le processus de décision, de traitement et de follow-up.

BIBLIOGRAPHIE

1. Friebe TM, Domchek SM, Neuhausen SL, et al.— Bilateral prophylactic oophorectomy and bilateral prophylactic mastectomy in a prospective cohort of unaffected BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Clin Breast Cancer*, 2007, **7**, 875-882.
2. Rebbeck TR, Friebe T, Lynch HT, et al.— Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 981-983.
3. Hartmann LC, Sellers Ta, Schaid DJ, et al.— Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2001, **93**, 1586-1587.
4. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, et al.— Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA*, 2000, **283**, 617-624.
5. Spear SL, Carter ME, Schwarz K.— Prophylactic mastectomy: indications, options and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg*, 2005, **115**, 891-909.
6. Garcia-Etienne Ca, Cody HS 3rd, Disa JJ, et al.— Nipple-sparing mastectomy : initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and comprehensive review of literature. *Breast J*, 2009, **15**, 440-449.
7. Petit JY, Veronesi U, Orrechia R, et al.— Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT) : a new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, **96**, 47-51.
8. Metcalfe KA, Narod SA.— Breast cancer risk perception among women who have undergone prophylactic bilateral mastectomy. *J Natl Cancer Inst*, 2002, **94**, 1564-1569.
9. Hatcher MB, Fallowfield L, A'Hern R.— The psychological impact of bilateral prophylactic mastectomy : prospective study using questionnaires and semistructured interviews. *BMJ*, 2001, **322**, 76.
10. Van Dijk S, van Roosmalen MS, Otten W, et al.— Decision making regarding prophylactic mastectomy : stability of preferences and the impact of anticipated feelings of regret. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 2358-2363.
11. Tan MB, Bleiker EM, Menke-pluymers MB, et al.— Standard psychological consultations and follow up for women at increased risk of hereditary breast cancer considering prophylactic mastectomy. *Hered Cancer Clin Pract*, 2009, **7**, 6.
12. Julian-Reynier C, Bounnik AD, Mouret-Fourme E, et al.— Time to prophylactic surgery in BRCA1/2 carriers depends on psychological and other characteristics. *Genet Med*, 2010, **12**, 801-807.
13. Frost MH, Schaid DJ, Sellers Ta, et al.— Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA*, 2000, **284**, 319-324.
14. Brandberg Y, Sandelin K, Erikson S, et al.— Psychological reactions, quality of life and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer : a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 3918-3919.
15. Gahm J, Wickman M, Brandberg Y.— Bilateral prophylactic mastectomy in women with inherited risk of breast cancer: prevalence of pain and discomfort, impact on sexuality, quality of life and feelings of regret two years after surgery. *Breast*, 2010, **19**, 462-469.
16. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J.— Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, **11**, CD002748.
17. Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, et al.— Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, **125**, 837-847.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr E. Lifrange, Service de Sénologie, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique
E-mail : elifrange@chu.ulg.ac.be