

**MASTECTOMIE PROPHYLACTIQUE:
POURQUOI, POUR QUI, QUAND,
COMMENT?**

19 Septembre 2014

PATHOLOGIE

Anne de ROQUANCOURT

Hôpital St Louis PARIS



LÉSIONS OBSERVÉES DANS LES PIÈCES DE MASTECTOMIES PROPHYLACTIQUES BILATÉRALES

- Etude de Hartmann 1999,
- 639 femmes avec des antécédents familiaux: 214 à haut risque, 425 avec risque modéré, opérées à la Mayo Clinic entre 1960 et 1993
- documents histologiques disponibles revus pour 603 femmes
 - Lésions non proliférantes 74,5%
 - Lésions proliférantes sans atypie 23,9%
 - Lésions proliférantes avec atypie 1,5%
 - Pas de carcinome in situ
 - carcinome infiltrant 0,1% (2 cancers à la relecture)

MASTECTOMIES PROPHYLACTIQUES CONTROLATÉRALES

- Etude rétrospective de 2003 à 2009 université de Louisville, publiée fin 2012
- 107 patientes: 46% avec antécédent familial, 8% antécédents personnels, 4% avec 1 ou 2 mutations (pas toujours recherchées) médiane d'âge 48 ans
- Histologie du premier cancer: 76% de canalaire invasif, 12% de lobulaire infiltrant, 7% d'intracanaire, 5% d'histologies inhabituelles
- Mastectomie prophylactique controlatérale: 5 patientes avaient des lésions significatives, ce qui représente moins de 5%
 - 2 cancers lobulaires in situ,
 - 2 cancers canaux in situ,
 - 1 carcinome invasif de type mucineux

En analyse bi variée il n'est pas mis en évidence de facteur prédictif de lésion occulte controlatérale

FACTEURS PATHOLOGIQUES PREDICTIFS de TUMEUR CONTROLATERALE

Première série de mastectomies prophylactiques du MD
Anderson

- 1987-1997: 239 patientes mastectomie prophylactique
4,6% de lésions malignes occultes retrouvées
 - Lésions ipsilatérales de carcinome lobulaire infiltrant, in situ, d'hyperplasie atypique
 - Âge > à 40 ans

Étaient associés de façon significative à une tumeur
controlatérale

FACTEURS PATHOLOGIQUES PREDICTIFS de TUMEUR CONTROLATERALE

Seconde série de mastectomies prophylactiques
du MD Anderson

- 2000-2007: 542 patientes mastectomie prophylactique
5% de tumeurs controlatérales
 - le type histologique lobulaire de la tumeur ipsilatérale
 - le caractère multicentrique ipsilatéral

ressortaient come facteurs prédictifs de survenue d'un
cancer du sein controlatéral

MASTECTOMIES PROPHYLACTIQUES chez les patientes mutées BRCA1/2

- 254 patientes, (101BRCA1, 47BRCA2) surveillées par IRM (*Kaas Ann Surg 2010;25:488-492*)
 - 147 femmes asymptomatiques ont bénéficié de mastectomies bilatérales:
 - 1 cancer invasif de 5 mm (occulte)
 - 6 CIC et 1 CLIS BRCA2
 - 107 patientes symptomatiques mastectomie controlatérale après 3,6 ans d'intervalle libre
 - pas de cancer invasif
 - 5 cancers canaux in situ 2 BRCA1 et 3 BRCA2
 - 2 cancers lobulaires in situ 1BRCA1+1BRCA2
- Dans la littérature le taux de CIC occultes dans les mastectomies prophylactiques varie de 0,7% à 22% mais le type de mutation et la moyenne d'âge au moment de la chirurgie ne sont pas mentionnés
- La plupart des petites séries de la littérature montre une petite différence de CIC occultes entre BRCA1 et BRCA2

Envahissement occulte du mamelon dans le cancer du sein

- Étude de 316 mastectomies consécutives, (232 thérapeutiques, 84 prophylactiques) mamelon inclus en totalité + tissu rétroaréolaire *Brachtel 2009*
but de cette étude: déterminer
 - le taux d' envahissement occulte
 - le type histologique des tumeurs
 - les critères prédictifs de l' envahissement occulte du mamelon
 - la fiabilité du statut de l' état de la limite d' exérèse rétroaréolaire pour déterminer l' envahissement du mamelon
- ne peut être comparée aux études antérieures

Étude de 316 mastectomies consécutives, (232 thérapeutiques, 84 prophylactiques)

- 71% des mamelons dans les mastectomies thérapeutiques ne comportent pas de lésion
- 21% présentaient
 - des lésions de carcinome in situ, carcinome infiltrant, emboles lymphatiques
 - 8% de néoplasie lobulaire
- amplification de Her2, taille de la tumeur, distance tumeur-mamelon sont associés à l'envahissement mamelonnaire en étude multivariée et à l'envahissement ganglionnaire en univarié
- l'envahissement du mamelon par le cancer invasif ou in situ est mis en évidence sur la limite rétro aréolaire avec une sensibilité de 0,8 et une valeur prédictive négative de 0,96
- les 84 mastectomies prophylactiques ne montrent pas d'envahissement carcinomateux ni infiltrant, ni in situ

PROBLÉMATIQUE de la CONSERVATION du MAMELON

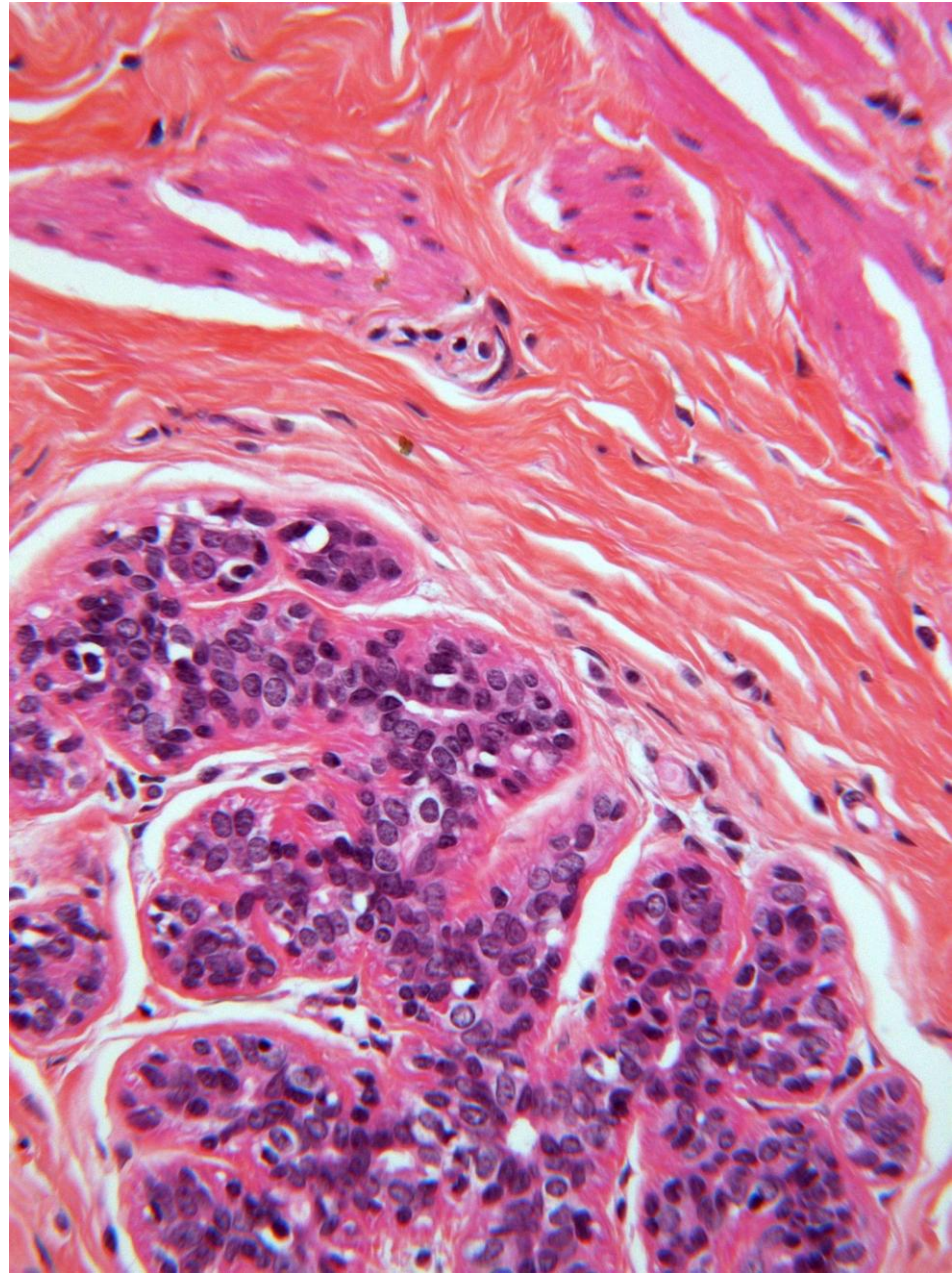
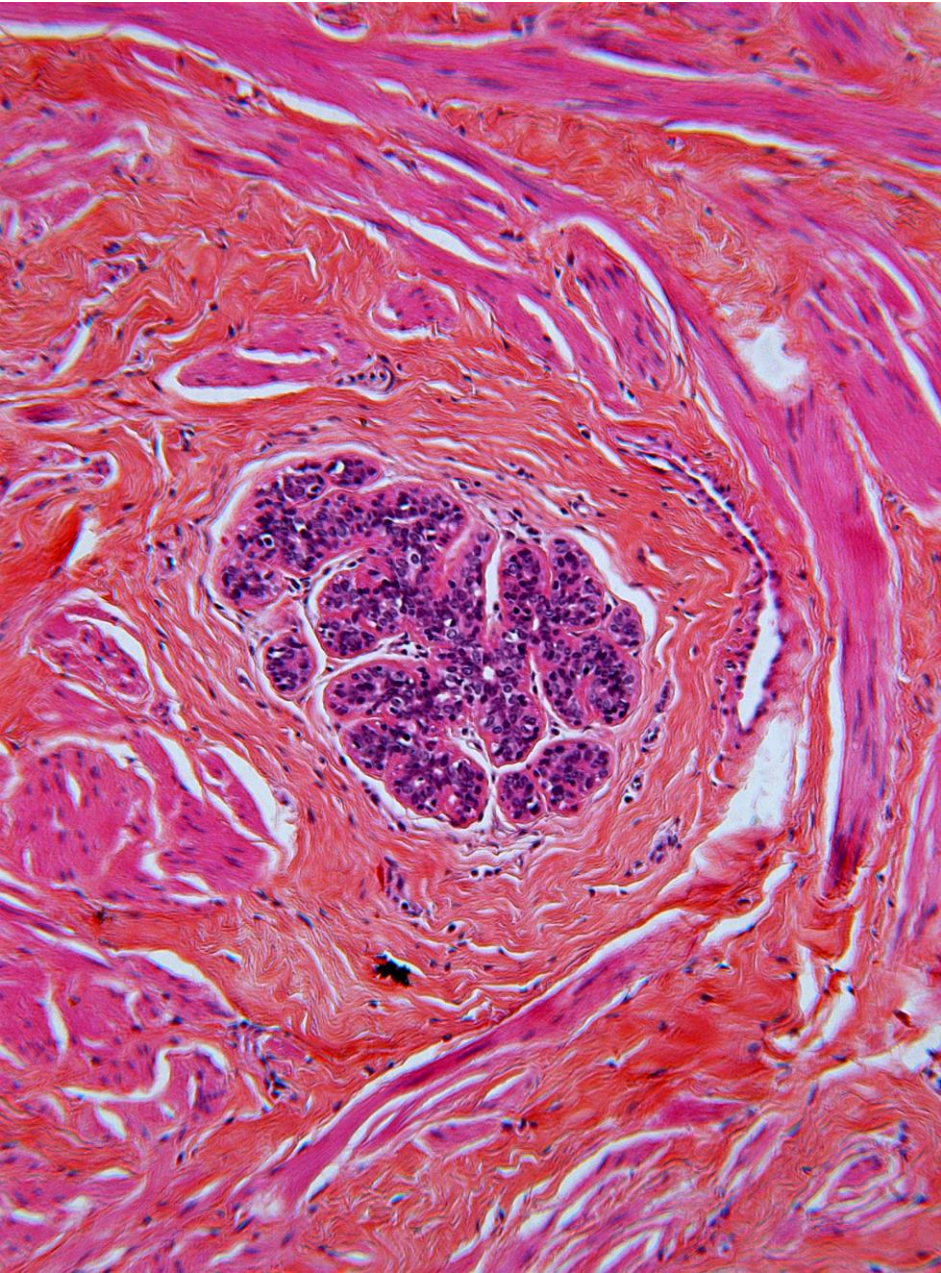
L' estimation de la fréquence

- des unités ductulo-lobulaires intramamelonnaires
- de l' envahissement occulte du mamelon

sont peu documentés dans la littérature

dans une série des 105 pièces de mastectomie,
(90 thérapeutiques , 15 prophylactiques (*Kryvenko 2013*))

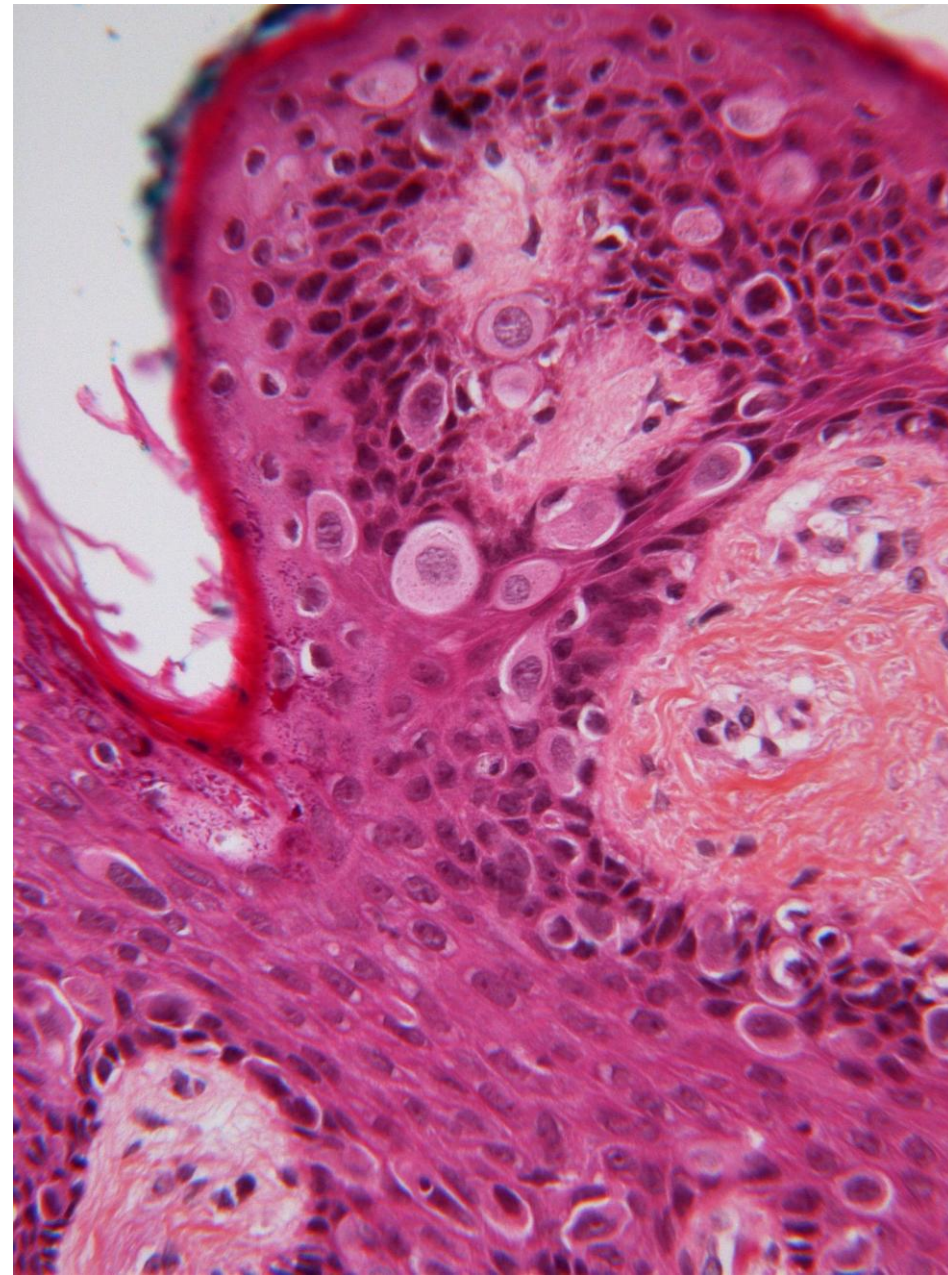
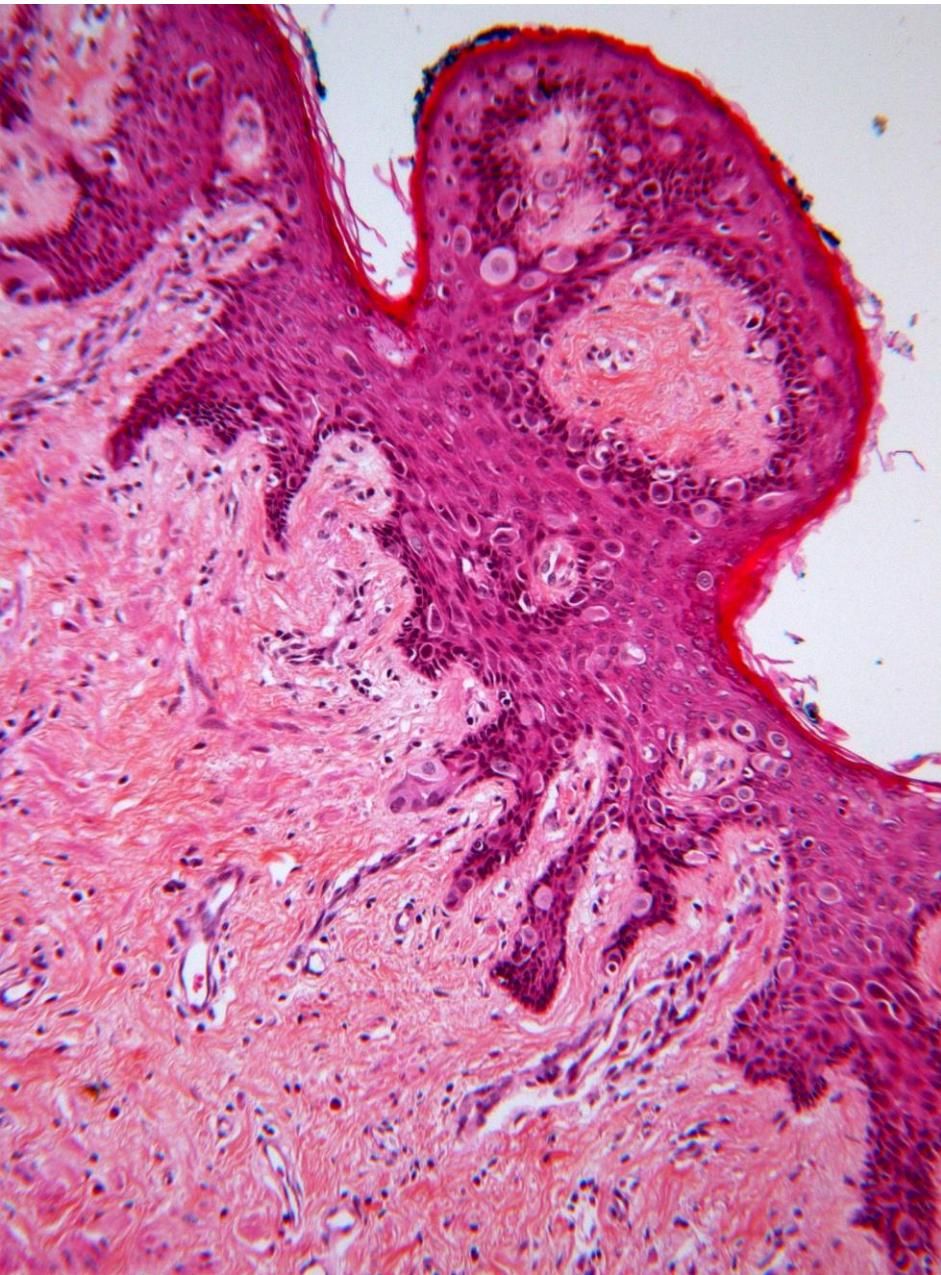
26% renfermaient des unités ductulo-lobulaires intramamelonnaires le plus souvent situées dans la papille



ENVAHISSEMENT DU MAMELON DANS LES PIÈCES DE MASTECTOMIE

- Dans cette série de 105 mastectomies des lésions carcinomateuses occultes étaient retrouvées dans 5% des mamelons dépourvus d'anomalie macroscopique
- Lorsque des lésions mamelonnaires étaient visibles:
 - une extension sur le mode pagétoïde d'une lésion maligne sous jacente (5)
 - un cancer invasif (4)
 - des emboles tumoraux endolymphatiques (2)
 - une maladie de Paget (2)étaient retrouvés à l'examen histologique

MALADIE de PAGET du MAMELON



ENVAHISSEMENT DU MAMELON DANS LES PIÈCES DE MASTECTOMIE

- Les mamelons des mastectomies prophylactiques ne renfermaient pas de lésion
- 4 mamelons d'aspect normal renfermaient
 - des lésions de carcinome lobulaire in situ (1)
 - une maladie de Paget
 - une extension sur le mode pagétoïde d'une lésion maligne sous jacente (2)

PROBLÉMATIQUE de la CONSERVATION du MAMELON chez les femmes mutées BRCA1/2

- cohorte de 33 femmes mutées, opérées à la Mayo clinic entre 1987-2009, publiée en 2011
- étude de 62 mastectomies
 - 29 thérapeutiques
 - 23 controlatérales prophylactiques
 - 10 bilatérales prophylactiques
- présence d'unités ductulo lobulaires dans le mamelon chez 24%, la plupart de siège rétroarolaire++

Résultats

- Dans les 10 pièces de mastectomie prophylactique: pas de lésion cancéreuse ou précancéreuse ni dans le sein ni dans le mamelon
- Dans les 29 mastectomies pour cancer (25 canalaies invasifs, 1 lobulaire invasif, 3 canalaies in situ) seules 2 comportaient des lésions malignes intra mamelonnaires et 1 de l'hyperplasie lobulaire atypique dans le mamelon

Facteurs d'envahissement du mamelon

- Estimation de l'envahissement du mamelon dans les études rétrospectives de la littérature entre 0 et 58%
 - rôle de la qualité de l'étude anatomo-pathologique (échantillonnage)
 - distance de la tumeur par rapport au mamelon
 - taille de la tumeur
- Plusieurs études ont montré des taux de récurrence de 0 à 10% chez des femmes non opérées ayant bénéficié d'une conservation du mamelon mais le suivi est faible

Au total

- Faible taux de lésions histologiques retrouvées dans les pièces de mastectomie prophylactique
- La probabilité de la présence de lésions cancéreuses ou précancéreuses dans le mamelon est faible chez les patientes mutées
- Dans les mastectomies thérapeutiques des lésions sont retrouvées dans le mamelon dans 10% des pièces de mastectomie



Prise en charge multidisciplinaire de la
prédisposition héréditaire au cancer du sein

Femmes mutées BRCA1/2 : Surveillance versus chirurgie de réduction du risque

Dr Odile Cohen-Haguenauer

Réseau « Sein à risque APHP »

Hôpital Saint-Louis : 01 42 49 94 03

odile.cohen-haguenauer@sls.aphp.fr

Risque cumulé jusqu' à l' âge de 70 ans de cancer du sein et de l' ovaire en cas de mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2*

	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
<p>Breast</p> <p><i>Antoniou, 2003</i></p> <p><i>Chen, 2007</i></p>	<p>65% (CI: 44-78%)</p> <p>57% (CI : 47-66%)</p>	<p>45% (CI : 31-56%)</p> <p>49% (CI : 40-57%)</p>
<p>Ovary</p> <p><i>Antoniou, 2003</i></p> <p><i>Chen, 2007</i></p>	<p>39% (CI : 18-54%)</p> <p>40% (CI : 35-46%)</p>	<p>11% (CI : 2,4-19%)</p> <p>18% (CI : 13-23%)</p>

Antoniou AC et al, Am J Human Genet 2003
Chen and Parmigiani, JCO 2007

Critères d'orientation vers une consultation d'oncogénétique

Éléments d'orientation

- Présence de plusieurs cas de cancers du sein dans une même famille
 - Même branche (paternelle ou maternelle)
- Précocité de survenue du cancer du sein
 - 40 ans ou moins
- Diagnostic d'un second cancer sur le sein controlatéral et/ou cancer multifocal
 - Orienter les étapes ultérieures d'identification d'anomalies moléculaires responsables
- Présence d'un cancer de l'ovaire
- Survenue d'un cancer du sein chez l'homme

Éléments d'orientation

Systeme de scores familiaux d'orientation

***ATTENTION : Calculé dans
une seule branche parentale***

“Eisinger” family score: orientation

Situation:	Weight
• BRCA mutation identified in family	5
• Woman breast cancer < 30 years	4
• Woman breast cancer 30-40 years	3
• Woman breast cancer 40-50 years	2
• Woman breast cancer 50-70 years	1
• Man Breast cancer	4
• Ovarian cancer	3

Indication: >5: excellent; 3-4: indication possible; <2: weak interest

Systeme de score : score d' Eisinger

Indicateurs selon le seuil pour le score d'Eisinger

•Seuil de 4

- Sensibilité 77%
- VPP 11%
- Spécificité 82%

•Seuil de 5

- Sensibilité 66%
- VPP 18%
- Spécificité 91%

Bonaiti B et al, Bull Cancer 2011;98(7):779-795

« Manchester » Family score

Evans DG, J Med Genet, 2004 & 2005

- Woman breast cancer < 30 years 11
- Woman breast cancer 30-39 years 8
- Woman breast cancer 40-49 years 6
- Woman breast cancer 50-59:2, >60: 2
- Man Breast cancer > 60: 10, <60: 13
- Ovarian cancer > 60: 10, <60: 13
- Prostate cancer > 60: 1, <60: 2
- Pancreas cancer 1

Indication: either 20 (or 16) in total

Tests Moléculaires BRCA1 & 2 Et au-delà

Encadrés par les lois de Bioéthique

Critères de l'expertise collective de 1998

Critères familiaux d'indication au test:

- ≥ 3 cas de cancers du sein diagnostiqués chez apparentés au premier ou au second degré, appartenant à même branche parentale (quels que soient les âges au diagnostic)
- 2 cas de cancers du sein diagnostiqués chez apparentés au premier degré ou second degré passant par un homme, dont :
 - 1 cas avant 40 ans, ou
 - 1 cas masculin
- 1 cas de cancer de l'ovaire et 1 cas de cancer du sein diagnostiqués chez apparentés au premier degré ou second degré passant par un homme (quels que soient les âges au diagnostic)

Sensibilité 64%, VPP 14%, spécificité 88%

Inserm-FNCLCC. Risques héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire : quelle prise en charge ? Paris: Editions Inserm 1998

Extension des critères

Critères familiaux :

- Au moins 2 cas de cancer du sein ou ovaire, quel que soit l'âge
- et au moins un cas de **cancer du pancréas**
- chez un apparenté du 1^{er} ou du 2^e degré.

Critères individuels:

- Cancer de l'ovaire < 61 ans
- Cancer du sein isolé < 36 ans
- Cancer du sein triple négatif (RE-, RP-, Her2-) <51 ans
- Cancer du sein chez l'homme quel que soit l'âge
 - » *Sensibilité 77%, VPP 11%, spécificité 82%*
 - » *mais augmentation de 49% du nombre de tests...*

Bonaiti B et al, Bull Cancer 2011;98(7):779-795

Programme Personnalisé de
Suivi (PPS)

&

Démarche Nationale INCa
Maillage de réseaux dont
Sein À Risque APHP

Base de données Sein à risque APHP

Patientes porteuses de mutations

Gérée sur logiciel MediFirst-Genetics

Confidentialité +++

HOPITAL SAINT-LOUIS
1, Avenue Claude Vellefaux
75475 PARIS CEDEX 10
Standard : 01 42 49 49 49
International : 33 1 42 49 49 49

Polyclinique Onco-Hématologique
Centre des Maladies du Sein
Docteur Marc ESPIE
Responsable

Oncologie médicale
Professeur Stéphane CULINE

ONCOGENETIQUE
Docteur O. COHEN-HAGUENAUER
Responsable
odile.cohen-haguenaier@sls.aphp.fr
Fax : 01 42 49 94 64

F.F. de Conseiller en génétique
Aurélien PALMYRE
Tél : 01 42 49 45 93
Fax : 01 42 38 52 68
aurelien.palmyre@sls.aphp.fr

Secrétariat oncogénétique
Anne CONAN-FRAYSSE
Tél : 01 42 49 47 98
Fax : 01 42 49 44 73
anne.conan-fraysse@sls.aphp.fr

Ingénieur Réseau FAR-APHP
Caroline Duros
caroline.duros@sls.aphp.fr

Médecins
Professeur M. MARTY
Docteur S. BONFILS
Docteur E. BOURSTYN
Docteur F. CALVO
Docteur P. CHARVERIAT
Docteur C. CUVIER
Docteur S. FRANK
Docteur S. GIACCHETTI
Docteur H. HOCINI
Docteur I. KLOSS
Docteur M. LALLOUM
Docteur F. PERRET
Docteur L. TEIXEIRA
Docteur B. TOURNANT

Psychiatre
Docteur M. FAFOUTI

Rendez vous de consultation
01 42 49 42 62

Psychologues
K. MEBRAK
D. YOUSFI CANO
01 42 49 44 32

Cadre Supérieur Infirmier
M. RANDRIAMALALA
01 42 49 97 08

Assistante Sociale
01 42 49 93 08

PROGRAMME PERSONNALISE DE SUIVI Syndrome Sein/ ovaire

Nom :

Prénom :

Date de Naissance :

Type de risque :

Date d'établissement du programme :

SURVEILLANCE/ DÉPISTAGE	Fréquence	Date prochain examen
Au niveau mammaire		
Examen clinique mammaire	Semestrielle	
IRM mammaire en seconde semaine de cycle	Annuelle	
Mammographie numérisée dans une même période de deux mois que l'IRM +/- échographie	Annuelle	
Au niveau ovarien		
Echographie pelvienne	Annuelle	
Facultatif : Ca 125	Annuelle	
Discuter d'une chirurgie de réduction du risque		
Annexectomie bilatérale à partir de (année) (en fonction de la fiche et de l'histoire familiale)		
Mastectomie à partir (année)		
Un bilan complet est nécessaire avant toute grossesse		

Ce programme personnalisé de suivi sera adapté en fonction des résultats des examens, de l'évolution de votre histoire familiale, et de l'amélioration des connaissances scientifiques.

Le cas échéant, Il ne remplace pas la surveillance mise en place après un cancer mais vient en complément de celle-ci.

Dr Odile Cohen-Haguenaier
Responsable des consultations d'oncogénétique
MCU-PH de Cancérologie-1^{ère} classe

Recommandations de prise en charge INCa

- Expertise collective de l'INSERM et de la FNCLCC
 - *Annals of Oncology 1998;9:939-950*
- Mise à jour en 2004
 - *Eisinger F et al., Bull Cancer 2004;91(3):219*
- Recommandations INCa 2009
 - www.e-cancer.fr
 - Prise en charge en cas de mutation BRCA1/2
 - Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique

TRAITEMENTS, SOINS ET INNOVATION

AVRIL 2009

Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2

Les personnes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 présentent un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire au cours de leur vie.

I - PRISE EN CHARGE DU RISQUE MAMMAIRE
La surveillance mammaire

À partir de quand ?
Le suivi clinique mammaire est **biannuel** et doit débuter dès l'âge de **20 ans**. Le suivi radiologique mammaire débute dès l'âge de **30 ans**. Les cas justifiant d'un suivi radiologique plus précoce sont à discuter au cas par cas.

Comment ?
Le suivi radiologique consiste en la réalisation, sur une période n'excédant pas 2 mois, d'une **mammographie**, d'une **échographie** en cas de seins denses, et d'un examen par **IRM**. Idéalement, l'examen IRM doit être réalisé en premier, ce qui permet d'orienter le bilan standard en cas d'anomalie détectée. Cette surveillance radiologique doit être réalisée à un **rythme annuel**.

Sur quelle durée ?
Dans l'état des connaissances actuelles, il n'y a pas de limitation dans le temps de ce suivi clinique. Il en est de même pour le dépistage par imagerie à l'exception des femmes ayant eu une mastectomie bilatérale, prophylactique ou non.

Par qui ?
● Il est important que la prise en charge soit **organisée, coordonnée et conduite par un médecin référent travaillant dans une équipe multidisciplinaire prenant en charge les formes héréditaires de cancer.**
● Concernant l'imagerie, il est important, dans la mesure du possible, que l'ensemble des examens (IRM, mammographie et échographie) soit réalisé dans une même structure et ce, année après année, afin de réaliser une synthèse de l'ensemble des examens et une comparaison optimale entre les vagues d'examen.

Ce qu'il faut savoir :

- La **mammographie reste indispensable** dans le suivi radiologique même en cas de forte densité mammaire. En effet, il existe un risque de faux négatif en IRM pour les lésions in situ dont certaines seront détectées par des calcifications à la mammographie. Tous les appareils de mammographie étant soumis à un contrôle qualité, l'irradiation est limitée à long terme.
- Lors du premier examen, l'IRM génère de 15 à 20% de recommandations de suivi rapproché à 4-6 mois ou d'examens invasifs (ponctions ou biopsies). Ensuite, ce taux diminue de moitié pour rester stable. Il est important d'informer les femmes de ces données.


L'alternative à la surveillance mammaire est la mastectomie prophylactique. Son bénéfice est maximal si elle est réalisée avant 40 ans. L'indication de la mastectomie prophylactique est validée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécifique. La patiente doit être accompagnée de façon **pluridisciplinaire** dans la formulation de sa demande et dans sa décision finale. Elle doit bénéficier d'un **temps de réflexion**.

II - PRISE EN CHARGE DU RISQUE OVARIEN

- Une **échographie pévienne** est réalisée annuellement à **partir de l'âge de 35 ans**.
- Compte tenu de l'incertitude de l'efficacité en termes de morbidité et mortalité de l'échographie pour le cancer de l'ovaire, une **annexectomie prophylactique est recommandée à partir de 40 ans** après validation pluridisciplinaire. L'âge de l'intervention peut être modulé en fonction du gène altéré, de l'histoire familiale et de la demande de la patiente. L'analyse histologique des trompes et des ovaires doit être complète afin de faire le diagnostic d'un cancer occulte, présent dans 5 % des cas.
- Un traitement hormonal de la ménopause peut être proposé à doses minimales et jusqu'à l'âge de 50 ans chez des femmes présentant une altération importante de la qualité de vie après chirurgie et n'ayant pas été atteintes de cancer du sein.

Comité d'oncogénétique de l'INCa : Pr Dominique Stoppa-Lyonnet, Pr Thierry Frébourg, Dr Catherine Bonatti, Pr Dominique Bonneau, Pr Marc Delpech, Pr Jean-Pierre Lefranc, Dr Catherine Nogues, Pr Yann Parc, Pr Jean-Christophe Saurin, Dr Anne Tardivon, Pr François Thépot

www.e-cancer.fr



Quel dépistage : annuel

Seins

- Dès 30 ans ou 5 a < K le + précoce
- Examen clinique
- Femme jeune IRM haute résolution
- Moins de deux mois post-IRM :
Mammographie oblique externe (avant 35 ans) ou double incidence \pm Echographie
- *Pb : défaut sensibilité*

Ovaires

- écho pelvienne/endovaginale : sensibilité ?

Recommandations prise en charge

Eisinger et al, Bull Cancer 2004 91(3): 219-37

→ Actualisation recommandations expertise
INSERM/FNCLCC 1998

→ Place importante chirurgie prophylactique

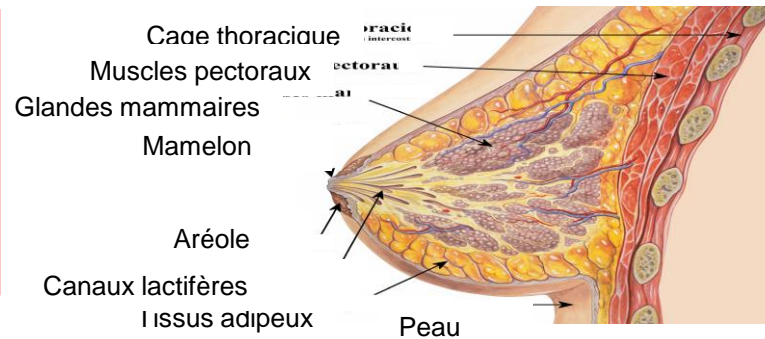
Réactualisation : valeur de l'IRM

- INCa: novembre 2009
- Recommandations St-Paul de Vence 2007-13
- En cours : révision INCa 2009
- HAS en l'absence de mutation
- Reco FAR : réseau sein à risque APHP

Les différents types de mastectomie préventive

Note importante : les informations précises et de référence concernant ces interventions délicates relèvent d'une consultation avec un spécialiste de chirurgie plastique et reconstructrice. Les schémas qui figurent ici sont transmis en réponse à une demande, à titre indicatif et de façon informelle, à l'occasion d'un rendu de résultat d'oncogénétique, conjointement aux recommandations de suivi personnalisé clinique et d'imagerie spécialisée annuelle indispensables.

Dr Odile Cohen-Haguenauer, OncoGénétique, Hôpital Saint-Louis, RV: 01 42 49 42 62 ; secret : x 47 98



Mastectomie radicale :

- ablation de la glande mammaire emportant la peau et la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) sans curage axillaire
- risque résiduel: 1-2 %

Reconstruction par prothèse mammaire, lambeau dorsal ou lambeau abdominal (DIEP) associée à une reconstruction de la PAM (aréole + mamelon)

Mastectomie avec conservation de l'étui cutané et de la PAM :

- ablation de la glande mammaire
- conservation de la peau et de la PAM
- risque résiduel: 5-7 %

Reconstruction par prothèse mammaire

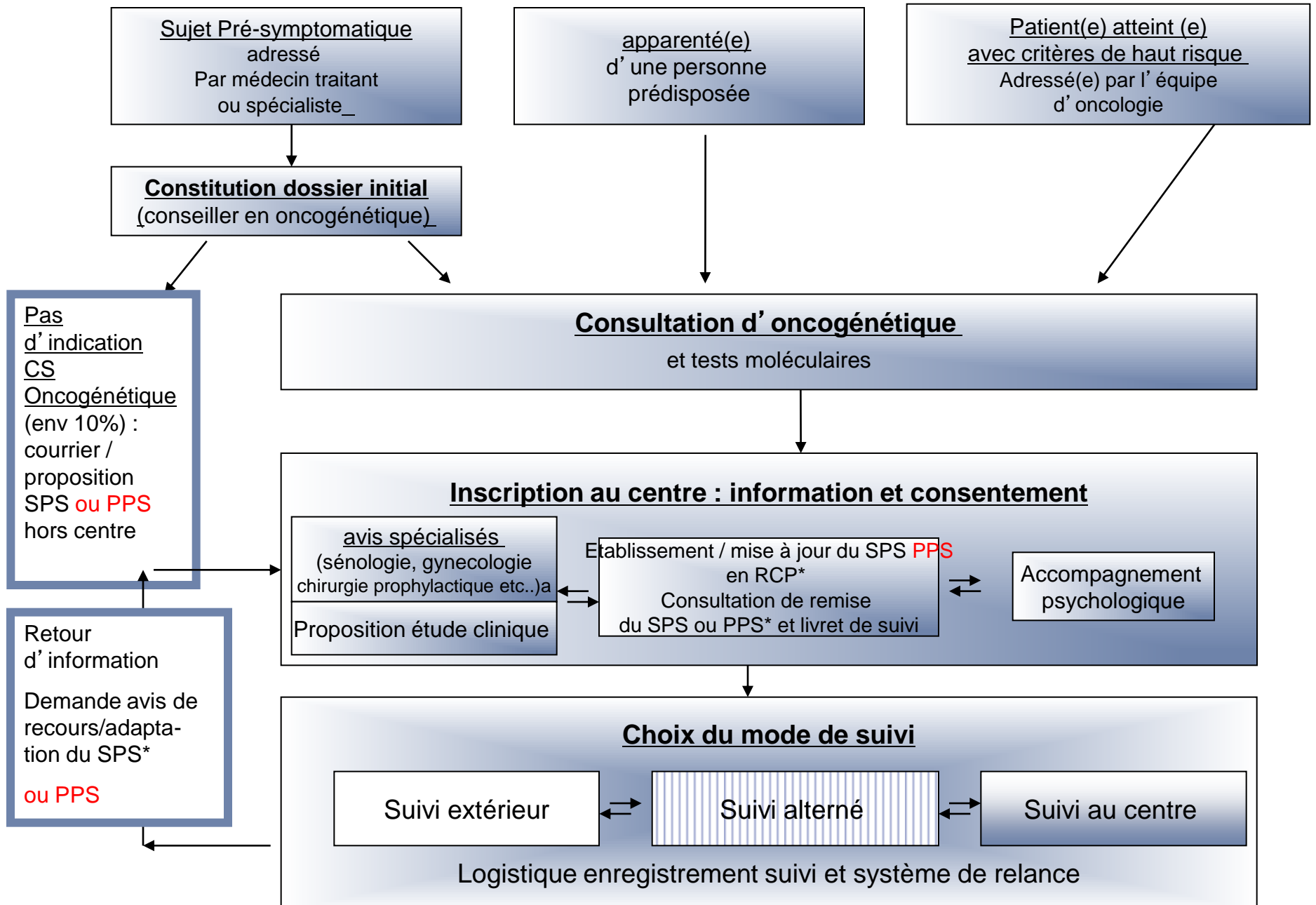
Mastectomie avec conservation de l'étui cutané sans la PAM :

- ablation de la glande mammaire et de la plaque aréolo-mamelonnaire
- conservation de la peau
- risque résiduel: 2-5 %

Reconstruction par prothèse mammaire, puis de l'aréole par tatouage bilatéral ou greffe de peau autologue, et du mamelon par greffe d'une partie du mamelon controlatéral ou enroulement d'un petit lambeau cutané-graisseux local

Pour info, Mastectomie radicale modifiée de Patey : uniquement en cas de cancer avéré, ablation glandes mammaires, curage des ganglions lymphatiques du creux axillaire, conservation muscle grand pectoral

Parcours du patient et PPS: recrutement prospectif centre AHPH Sein héréditaire



* SPS : **ou PPS = terminologie INCa** schéma personnalisé de suivi, RCP: réunion de concertation pluridisciplinaire

Centre des Maladies du Sein, Oncologie Médicale, Hôpital Saint-Louis

Coordination

Oncologie

Stéphane CULINE Marc ESPIÉ

Sénologie

Marc ESPIÉ

Génétique

Odile COHEN-HAGUENAUER

Chirurgie

M. MIMOUN M. REVOL E. SARFATI

Anatomo-pathologie

Anne de ROQUANCOURT

Psychiatre

M. Fafouti

Psychologues

D. Cano N. Espié K Mebrak

Radiologie

Marcela Albiter C de Bazelaire