

Séance dédiée à l'oncogénétique : place de la chirurgie prophylactique

COMMUNICATION

Indications et efficacité de la chirurgie prophylactique des cancers gynécologiques et digestifs avec prédis- position génétique

MOTS-CLÉS : TUMEURS DU SEIN. TUMEURS DE L'OVAIRE. TUMEURS COLORECTALES. TUMEURS DE L'ESTOMAC. ÉVALUATION DES RISQUES. PROCÉDURES DE CHIRURGIE OPÉRA-TOIRE.

Prophylactic surgery in common hereditary cancer syn- dromes

KEY-WORDS (Index Medicus) : BREAST NEOPLASMS. OVARIAN NEOPLASMS. COLORECTAL NEOPLASMS. STOMACH NEOPLASMS. RISK ASSESSMENT.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article

Catherine NOGUÈS *, Emmanuelle MOURET-FOURME *

RÉSUMÉ

La chirurgie prophylactique s'intègre dans la stratégie de prise en charge des personnes à haut risque de cancer. Les indications de la chirurgie prophylactique sont définies en fonction de l'évaluation du risque tumoral, de l'organe cible concerné (et de son accessibilité à une chirurgie préventive), de la nature de la prédisposition génétique et des possibilités de surveillances alternatives. La chirurgie préventive est alors positionnée soit en option possible soit en recommandation. La mammectomie prophylactique bilatérale est actuellement retenue comme une option préventive chez les femmes à haut risque génétique de cancer du sein. La réduction du risque de cancer du sein est de l'ordre de 95 % pour les femmes porteuses d'une mutation d'un des gènes de prédisposition majeure BRCA1 ou BRCA2. L'annexectomie bilatérale prophylactique est par contre une recommandation

* Institut Curie, Département de Santé Publique, Oncogénétique — 35 rue Dailly, 92210 St-Cloud ; e-mails : catherine.nogues@curie.net, emmanuelle.fourme@curie.net

Tirés à part : Docteur Emmanuelle MOURET-FOURME, même adresse
Article reçu et accepté le 1^{er} octobre 2012

pour les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle de BRCA1 ou de BRCA2, réduisant le risque de cancer de l'ovaire mais également celui du sein (de l'ordre de 50 %). De même l'hystérectomie constitue une recommandation pour les femmes pour lesquelles une indication de chirurgie utérine est posée (fibrome) et présentant un syndrome de Lynch associé à l'identification d'une mutation constitutionnelle délétère d'un des gènes du système MMR. En ce qui concerne les cancers digestifs, des gestes de chirurgie préventive sont également discutés, soit au cas par cas dans le syndrome de Lynch en fonction de la présentation clinique, soit de façon plus formelle en particulier dans la polypose adénomateuse familiale ou dans les cancers gastriques diffus héréditaires. Malgré une efficacité élevée, la chirurgie préventive, qu'elle soit une option ou une recommandation dans la stratégie de prise en charge de personnes indemnes à haut risque de cancer, doit bénéficier d'une réflexion multidisciplinaire et d'un accompagnement psychologique de la personne compte tenu des répercussions physiques et psychologiques et/ou sociales.

SUMMARY

Preventive surgery is a mainstay of treatment for persons with genetic risk factors for cancer. The indications of preventive surgery are based on a thorough risk assessment, clinical characteristics of the different hereditary cancer susceptibility syndromes, the types of mutation, and the possibility of watchful waiting for early cancer detection. Preventive surgery may either be recommended or represent one possible option. Bilateral prophylactic mastectomy can reduce the risk of breast cancer by up to 95 % in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. Bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy is recommended for BRCA1/BRCA2 carriers: women who undergo this preventive surgery have a reduced risk of ovarian cancer but also of breast cancer (around 50 % for breast cancer). Patients with Lynch syndrome are at high risk of endometrial cancer, and prophylactic hysterectomy may be proposed to women for whom surgery is indicated for a uterine disorder (fibroma). Prophylactic surgery may be proposed to patients at risk of hereditary gastrointestinal malignancies, either on a case-by-case basis (Lynch syndrome) or more systematically for patients with the familial adenomatous polyposis syndrome or hereditary diffuse gastric cancer. Despite its efficacy, prophylactic surgery in a healthy individual, albeit at high risk of cancer, remains a difficult, multidisciplinary decision. Psychological support is needed to anticipate the possible physical, psychological and social complications — and benefits.

INTRODUCTION

La chirurgie prophylactique occupe une place dans la stratégie de prise en charge des personnes présentant une mutation génétique prédisposant au cancer ou une histoire familiale très évocatrice d'un risque élevé de cancer. Les décisions de chirurgie sur des organes *a priori* sains restent difficiles et doivent être accompagnées pour les personnes qui y ont recours dans un environnement pluridisciplinaire prenant en compte toutes les dimensions de ces gestes.

La chirurgie prophylactique envisagée dépend du type de mutation constitutionnelle mise en évidence et est adaptée aux risques tumoraux connus. Elle est également envisagée séparément en fonction de l'état de la personne (ayant ou non déjà

présenté une pathologie cancéreuse). Dans la prise en charge des personnes à haut risque de cancer, la chirurgie prophylactique peut faire l'objet d'une recommandation ou d'une option possible en fonction des différents paramètres suscités. Elle reste au final la décision pleine et entière du sujet qui doit avoir eu une information claire et qui doit pouvoir bénéficier d'un soutien psychologique avant sa prise de décision. Des recommandations professionnelles sur les indications et les conditions de réalisation de la chirurgie prophylactique ont été formulées dès 2004 en France à l'occasion du rapport global sur la prise en charge de la prédisposition sein-ovaire et en 2005 du syndrome de Lynch par des groupes d'experts réunis à la demande du ministère de la Santé [1, 2]. Des recommandations plus spécifiques à la chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique ont été réactualisées et complétées en 2009 à la demande de l'INCa [3]. Ces recommandations sont toujours en vigueur.

Chirurgie prophylactique dans le contexte des prédispositions génétiques au cancer du sein et de l'ovaire liées à la présence d'une mutation constitutionnelle délétère (MCD) des gènes BRCA1 ou BRCA2. (Femme indemne)

Environ 5 % des cancers du sein et de l'ovaire seraient associés à une prédisposition génétique. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont les gènes les plus fréquemment en cause dans ces syndromes héréditaires et ils confèrent un risque élevé de développer un cancer du sein et de l'ovaire aux femmes porteuses d'une anomalie constitutionnelle de l'un de ces deux gènes [4].

Trois stratégies, éventuellement associées à des âges différents, peuvent être proposées aux femmes indemnes de pathologie cancéreuse : un dépistage spécifique, une mastectomie bilatérale prophylactique et une annexectomie bilatérale prophylactique. L'ensemble des mesures visant à diminuer fortement le risque de développer un cancer sur les organes cibles ou à réduire la mortalité associée aux cancers liés au syndrome.

Le dépistage spécifique mammaire comprend à partir de l'âge de trente ans, une imagerie associant une IRM mammaire à une mammographie bilatérale et une échographie mammaire annuellement à un examen clinique des seins semestriel. La mastectomie bilatérale prophylactique peut s'envisager à partir de trente ans, comme alternative possible au dépistage. Au niveau pelvien, le dépistage comprend une échographie pelvienne par voie endovaginale annuelle à partir de trente-cinq ans, puis une annexectomie bilatérale prophylactique est recommandée après quarante ans, en fonction de l'accomplissement du projet parental et du gène en cause [3]

Efficacité des stratégies de réduction de risque : chirurgies prophylactiques

L'efficacité de ces stratégies n'a pas été démontrée dans des essais cliniques (en raison du contexte), mais pour l'essentiel sur des données de cohortes rétrospectives et prospectives. Les conclusions concernant la MP sont convergentes et l'estimation

de la réduction du risque de cancer du sein après MP est au minimum de 90 % [5] quel que soit le type d'étude.

La première étude de cohorte rétrospective [6] a évalué la réduction du risque de cancer du sein de 90 % parmi des femmes à haut risque de cancer du sein qui avaient subi une mastectomie prophylactique suivies à la Mayo Clinic. L'ampleur de cet effet a été confirmé ultérieurement sur une cohorte prospective de 139 femmes porteuses d'une MCD des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* suivies pendant environ trois ans, et a permis de mettre en évidence une réduction significative de l'incidence des cancers du sein parmi les femmes ayant bénéficié d'une MP (aucun cancer du sein parmi 76 femmes) par rapport à celles qui avaient opté pour une surveillance mammaire (8 cancers du sein parmi 63 femmes ($p = 0.003$)) [7]. Sur les données de la cohorte nationale française GENEPSO de personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1/BRCA2*, un effet de la chirurgie préventive mammaire est également retrouvé, sur 1 331 femmes indemnes de pathologie tumorale à l'inclusion dans la cohorte, 70 d'entre elles (soit environ 5 %) ont bénéficié d'une mastectomie prophylactique à un âge moyen de 39,5 ans, aucune de ces femmes n'a présenté de cancer du sein après l'intervention chirurgicale jusqu'à aujourd'hui (données non publiées).

Il existe également une convergence des données quel que soit le type d'étude pour l'efficacité de l'annexectomie bilatérale préventive qui réduit le risque de cancer de l'ovaire de 80 % à 96 % [8-10] et qui réduit également le risque de cancer du sein de l'ordre de 50 % [11].

Par ailleurs, des modélisations ont permis, sous certaines hypothèses, d'estimer le nombre moyen d'années de vie gagnées ou le nombre de décès évités en fonction des différentes stratégies pour les femmes indemnes porteuses d'une MCD *BRCA1/BRCA2* par rapport à la population générale : dépistage ciblé, MP, ABP. Le modèle le plus récent [12, 13] a été développé en ligne (<http://brcatool.stanford.edu/brca.html>) et permet d'estimer l'impact des différentes stratégies en fonction du type de mutation *BRCA1/BRCA2* et de l'âge de la femme.

Inconvénients et limites de la chirurgie préventive mammaire et ovarienne

La femme doit prendre sa décision de chirurgie préventive après avoir été correctement informée, avoir un temps de réflexion suffisant et une consultation psychologique. Elle doit avoir reçu les informations concernant les bénéfices (réduction du risque de cancer) et les inconvénients de chaque technique chirurgicale. Enfin, la décision chirurgicale doit être validée en réunion de concertation multidisciplinaire avec chirurgiens, oncogénéticiens, psychologues et gynécologues.

Si la MP réduit de façon majeure le risque de cancer du sein, la femme doit être prévenue du risque résiduel estimé à moins de 2 %, quel que soit le type de MP pratiqué. Les trois techniques chirurgicales possibles sont la mastectomie totale avec exérèse cutanée large, la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et la mastectomie avec conservation de la plaque aérolo-mamelonnaire, la reconstruc-

tion immédiate est le plus souvent réalisée grâce à des implants prothétiques, une reconstruction par lambeau musculo-cutané est également possible en fonction du choix des femmes et des possibilités techniques.

En ce qui concerne l'annexectomie bilatérale prophylactique, la voie laparoscopique est recommandée avec exploration systématique et complète du péritoine mais sans cytologie péritonéale ni prélèvements péritoneaux systématiques en l'absence d'anomalie macroscopique. L'hystérectomie ne doit pas être systématiquement associée mais discutée au cas par cas.

Fréquence du recours à la chirurgie préventive

Après information des femmes, une minorité d'entre elles optent pour une chirurgie préventive mammaire. Cette attitude préventive varie en fonction d'un certain nombre de paramètres, tel que le pays d'origine : moins de 10 % en France, à 30-35 % aux Pays-Bas et aux États-Unis, 10 % en Italie et moins de 5 % en Norvège. La représentation sociale et la conscience de la perte définitive des seins au sens symbolique et physique ont probablement des représentations différenciées en fonction des cultures et des pays. Parmi les facteurs qui conduisent les femmes à décider ce genre de chirurgie, il y a également l'âge jeune au moment de l'identification de la MCD, le fait d'avoir des enfants en bas-âge et la lourdeur de l'histoire familiale [14].

Le recours à l'annexectomie bilatérale prophylactique en tant que recommandation est quant à elle moins problématique pour les femmes. Environ 60 % d'entre elles y ont recours, fréquence qui est peu variable d'un pays à l'autre. Le problème principal est la ménopause brutale et précoce qu'elle entraîne avec des conséquences possibles à court et long terme. Un traitement hormonal substitutif peut être prescrit sur une courte durée si les troubles sont importants, en ayant au préalable expliqué aux femmes, l'incertitude dans ce cas du bénéfice attendu sur le plan mammaire.

Chirurgie prophylactique dans le contexte de prédisposition génétique lié à une anomalie constitutionnelle d'un des gènes du système MMR ou syndrome de Lynch. (Femme/homme indemne)

Le syndrome de Lynch est secondaire à une mutation constitutionnelle d'un gène du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Ce syndrome augmente fortement le risque de cancer colorectal mais aussi celui de l'endomètre, plus faiblement celui de l'ovaire et de l'estomac et plus exceptionnellement celui de l'intestin grêle et de l'épithélium urinaire [15, 16].

Les recommandations de surveillance des personnes indemnes présentant un syndrome de Lynch consistent en une surveillance endoscopique avec coloscopies totales réalisées dans des conditions optimales, avec chromoendoscopie à l'indigocarmin, renouvelées au maximum tous les deux ans, à partir de l'âge de 20-25 ans [3]. L'efficacité de la surveillance endoscopique est démontrée dans des études

prospectives : diminution de l'ordre de 62 % de l'incidence des cancers colorectaux et diminution de la mortalité globale et spécifique de l'ordre de 65 % (que ce soit spécifiquement dans un contexte de syndrome de Lynch ou plus largement dans la surveillance de personnes à haut risque de cancer colorectal) [17]. La chirurgie prophylactique colorectale n'a donc pas de place dans la stratégie de prise en charge de personnes indemnes présentant un syndrome de Lynch. Des chirurgies complémentaires préventives en cas de pathologie cancéreuse colorectales sont par contre envisagées au cas par cas [18]. Les femmes présentant un syndrome de Lynch ont un risque accru de développer un cancer de l'endomètre et de l'ovaire, variant en fonction du gène MMR impliqué dans le syndrome. En effet, une femme porteuse d'un syndrome de Lynch a un risque cumulé de 35 % de développer un cancer de l'endomètre au cours de sa vie [16]. Plusieurs études prospectives ont évalué des stratégies de surveillance, mais l'ensemble des résultats a conduit en l'absence de stratégie de surveillance satisfaisante à recommander une hystérectomie avec une annexectomie bilatérale prophylactique dans ce contexte. Des études récentes ont démontré l'efficacité de cette chirurgie préventive [19]. Les avantages et les inconvénients liés à cette chirurgie (morbidité opératoire, ménopause induite et ses conséquences à moyen et long terme) doivent être discutés avec la femme avant la prise de décision, de même que l'accomplissement du projet parental.

En ce qui concerne les autres organes cibles, des surveillances sont parfois proposées mais aucune n'est validée, aucune chirurgie préventive n'est proposée.

Chirurgie prophylactique dans le contexte de prédisposition génétique aux polyposes coliques (Femme/homme indemne)

La polypose adénomateuse familiale est liée à une mutation germinale du gène APC, cette anomalie constitutionnelle augmente de façon très importante (pénétrance de l'ordre de 100 %) le risque de développer de multiples polypes adénomateux à partir de l'adolescence avec un risque subséquent de cancer colorectal [20]. La coloproctectomie totale prophylactique avec anastomose iléo-anale est proposée vers vingt ans, l'âge dépendant des possibilités de surveillance/exérèse des polypes adénomateux [3]. Un autre type de polypose adénomateuse atténuée a été identifiée comme étant liée à une mutation germinale bi-allélique du gène MYH dans certaines familles. Il s'agit d'une prédisposition à transmission autosomique récessive. La surveillance de cette polypose adénomateuse atténuée est basée sur des chromoendoscopies à l'indigo carmin régulières ; une chirurgie prophylactique peut être indiquée au cas par cas, lorsque l'exérèse endoscopique de l'ensemble des polypes est impossible [3].

Chirurgie prophylactique dans le contexte de prédisposition génétique au cancer gastrique diffus lié à une anomalie constitutionnelle délétère du gène CDH1 (Femme/homme indemne)

Certains cancers gastriques diffus peuvent se développer dans un contexte de prédisposition héréditaire lié à une mutation constitutionnelle du gène CDH1. CDH1 code pour la protéine E-cadhérine qui est impliquée dans l'adhésion des cellules épithéliales. Dans le cas d'une prédisposition génétique de cet ordre (très rare en population générale), le risque cumulé de cancer gastrique de type diffus (associant la présence de cellules en « bagues à chaton » à une faible différenciation cellulaire) est très élevé de l'ordre de 70 % à soixante ans [21, 22]. Cette prédisposition génétique augmente également le risque de cancer du sein de type lobulaire avec un risque cumulé à soixante-dix ans de l'ordre de 40 %.

Compte tenu du pronostic très défavorable des cancers gastriques de type diffus, du risque tumoral élevé, et de l'absence d'efficacité démontrée de la surveillance par fibroscopie gastrique, une gastrectomie totale préventive doit être systématiquement envisagée avec la personne porteuse d'une mutation constitutionnelle délétère du gène CDH1 [3].

CONCLUSION

La chirurgie préventive pour les personnes à haut risque de cancer est possible, efficace et fait partie des stratégies de prise en charge des personnes indemnes. Cette chirurgie est envisageable en fonction d'un certain nombre de pré-requis qui incluent une prédisposition génétique conduisant à un forte pénétrance indépendante d'autres facteurs de risque, une identification fiable de la prédisposition génétique (analyse moléculaire), une chirurgie préventive avec un risque minimal ou nul de morbidité associée, la possibilité selon l'organe d'un remplacement, ainsi qu'un suivi des patients afin de confirmer le bénéfice attendu. Qu'elle constitue dans la stratégie de prise en charge une option ou une recommandation des personnes indemnes à haut risque de cancer, elle s'inscrit dans une réflexion multidisciplinaire, une information éclairée de la personne et un accompagnement psychologique compte tenu des répercussions physiques et psychologiques et/ou sociales possibles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] EISINGER F., BRESSAC B., CASTAIGNE D., COTTU PH., LANSAC J., LEFRANC JP., LESUR A., NOGUÈS C., PIERRET J., PUY-PERNIAS S., SOBOL H., TARDIVON A., TRISTANT H., VILLET R. — Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull. Cancer*, 2004, 91, 219-37.
- [2] OLSCHWANG S., BONAÏTI C., FEINGOLD J., FRÉBOURG T., GRANDJOUAN S., LASSET C., LAURENT-PUIG P., LECURU F., MILLAT B., SOBOL H., THOMAS G., EISINGER F. — HNPCC syndrome

- (hereditary non polyposis colon cancer): identification and management. *Rev. Med. Interne.* 2005, 26, 109-18.
- [3] Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Boulogne-Billancourt : INCa, décembre 2009. (Collection Recommandations & référentiels).
- [4] ANTONIOU A., PHAROAH P.D., NAROD S., *et al.* — Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003, 72, 1117-30.
- [5] REBBECK TR., FRIEBEL 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(6), 1055-62.
- [6] HARTMANN LC., SCHAID DJ., WOODS JE., *et al.* — Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 77-84.
- [7] MEIJERS-HEIJBOER H., VAN GEEEL B., VAN PUTTEN WL., *et al.* — Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 159-164.
- [8] FINCH A., BEINER M., LUBINSKI J., *et al.* — Hereditary Ovarian Cancer Study group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA*, 2006, 296, 185-192.
- [9] KAUFF ND., SATAGOPAN JM., ROBSON ME., *et al.* — Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 1609-1615.
- [10] REBBECK TR., LYNCH HT., NEUHAUSEN SL *et al.* — Prevention and Observation of Surgical End Points study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 1616-1622.
- [11] EISEN A., LUBINSKI J., KLINJN J., *et al.* — Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 7491-7496.
- [12] KURIAN AW., SIGAL BM., PLEVRETTIS SK. — Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 222-31.
- [13] KURIAN AW., MUNOZ DF., RUST P., *et al.* — Online tool to guide decisions for BRCA1/2 mutation carriers. *J. Clin. Oncol.*, 2012, 30, 497-506.
- [14] JULIAN-REYNIER C., BOUHNIC AD., MOURET-FOURME E., *et al.* — Time to prophylactic surgery in BRCA1/2 carriers depends on psychological and other characteristics. *Genet. Med.*, 2010, 12, 801-7.
- [15] LYNCH HT., DE LA CHAPELLE — A. Hereditary colorectal cancer. — *N Engl. J. Med.*, 2003, 348, 919-932.
- [16] BONADONA V., BONAITI B., OLSCHWANG S., *et al.* — Cancer Risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA*, 2011, 305, 2304-2310.
- [17] JARVINEN HJ., AARNIO M., MUSTONEN H., *et al.* Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010, 118, 829-834.
- [18] DE JONG AE., HENDRIKS YM., KLEIBEUKER JH., *et al.* — Decrease in mortality in Lynch syndrome families because of surveillance. *Gastroenterology*, 2006, 130, 665-671.
- [19] SCHMELER KM., LYNCH HT., CHEN L., *et al.* — Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 261-269.
- [20] BULOW S. — Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut*, 2003, 52, 742-746.

- [21] FITZGERALD R.C., HARDWICK R., HUNTSMAN D., *et al.* — Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *Gut*, 2003, 52, 742-746.
- [22] BLIR V., MARTIN I., SHAW D., *et al.* — Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and mangement. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2006, 4, 262-275.