



IMPACT PRONOSTIQUE DU TYPE DE TRAITEMENT CHIRURGICAL MAMMAIRE DANS UNE POPULATION DE PATIENTES MUTÉES BRCA ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN

Margaux Merlier¹, Clothilde Petitnicolas¹, Mael Barthoulot², Audrey Mailliez³, Marie-Pierre Chauvet¹



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE
MAMMAIRE

¹ Département de chirurgie sénologique, Centre Oscar Lambret, Lille, France.

² Département de biostatistiques, Centre Oscar Lambret, Lille, France.

³ Département d'oncologie Médicale, Centre Oscar Lambret, Lille, France

Centre
Oscar Lambret

- Pas de lien d'intérêt

INTRODUCTION

CANCER DU SEIN LOCALISÉ

→ Chirurgie **conservatrice** associée à de la **radiothérapie**



- Berges **saines**
- Exérèse **monobloc**
- Résultat **esthétique** satisfaisant



CONTRE INDICATIONS

- Choix de la patiente
- Sein inflammatoire (T4d)
- Contre indication à la radiothérapie



Patientes mutées BRCA ??

- ↗ de l'accès aux tests génétiques (théranostique)
- ↗ Rapidité du rendu des résultats
- ↗ Nombre de patientes mutées lors de la consultation de chirurgie

TRAITEMENT CHIRURGICAL ?

DOGME = Mastectomie

INTRODUCTION

Chromosome 17 - 13



Mutation germinale BRCA

- 2-5% à des cancers du sein

Gène BRCA 1-2



Les patientes mutées atteintes d'un cancer du sein

- Risque de **récidive ipsilatérale x 1,51**
- Risque de cancer controlatérale **x2,12 à 3,31**

Mastectomie partielle versus totale... Ce que dit la littérature ?

→ Méta-analyse de Davey et al. 2021

Pas de différence :

- La survie globale (**OS**) à 15 ans.
- Le risque de récidive locorégionale (**LRR**) à 5 ans

MAIS ↗ Risque de **LRR à partir de 10 ans post MP**

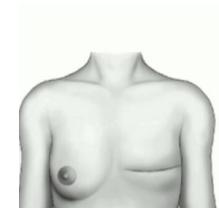
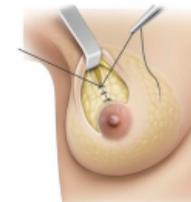


Les recommandations de 2017 envisagent un **traitement conservateur** selon le pronostic du cancer.

Pas d'essai randomisé, et non envisageable !



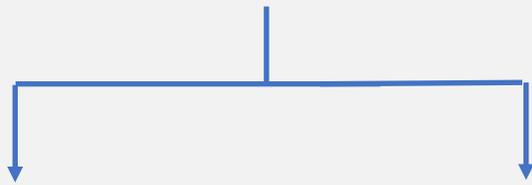
Apporter de nouvelles données sur la sécurité oncologique



MATERIELS ET METHODES

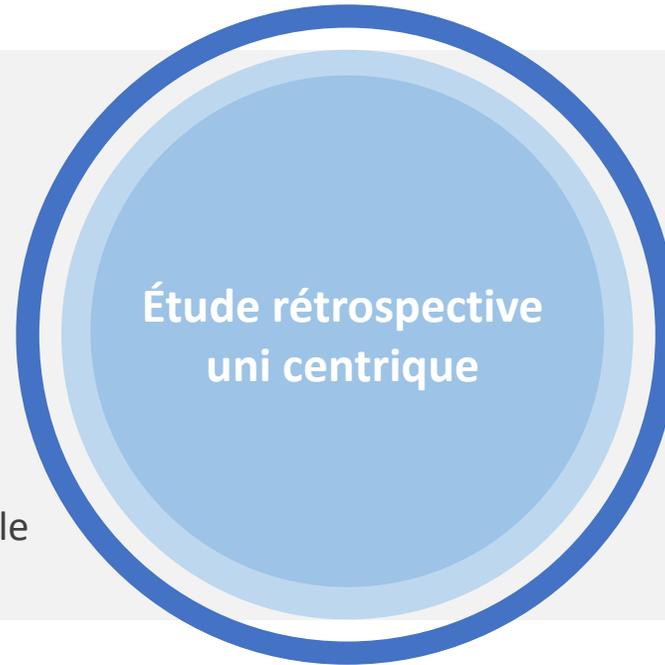


Patientes mutées BRCA suivies pour un cancer mammaire localisé



Mastectomie totale

Mastectomie partielle



Étude rétrospective
uni centrique

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

- Survie globale (OS)
- Survie sans récurrence (PFS)

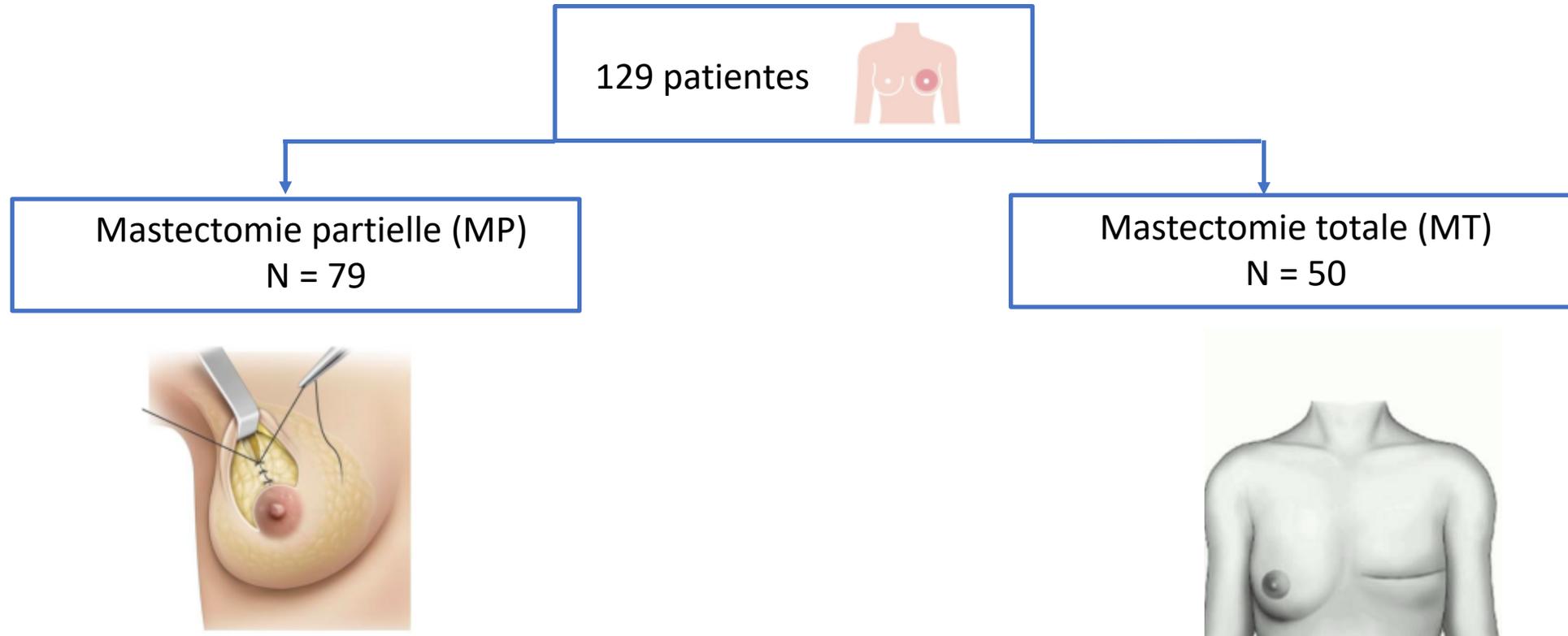
→ *En fonction du type de traitement chirurgical*

2006

2021



RESULTATS



Pas de différence sur les caractéristiques des patientes: à savoir l'âge, l'IMC, statut hormonal

Délai de suivi médian
= 6.4 années

Caractéristiques tumorales

	Mastectomie partielle (MP) N = 79	Mastectomie totale (MT) N = 50	p
Taille de la tumeur (MD = 1)			0.032
In situ	1 (1.3%)	3 (6.1%)	
T1	41 (51.9%)	15 (30.6%)	
T2	30 (38.0%)	23 (46.9%)	
T3	5 (6.3%)	7 (14.3%)	
T4	0 (0.0%)	1 (2.0%)	
Tx	2 (2.5%)	0 (0.0%)	
Atteinte ganglionnaire (MD = 1)			0.193
N0	62 (78.5%)	32 (65.3%)	
N1	14 (17.7%)	13 (26.5%)	
N2-N3	2 (2.5%)	4 (8.2%)	
Nx	1 (1.3%)	0 (0.0%)	
Tumeur triple négative	33 (41.8%)	28 (56.0%)	0.115
Grade tumorale (MD = 9)			0.890
1	2 (2.8%)	2 (4.2%)	
2	25 (34.7%)	15 (31.3%)	
3	45 (62.5%)	31 (64.6%)	

Prise en charge des patientes

	Mastectomie partielle (MP) N = 79	Mastectomie totale (MT) N = 50	p
Chimiothérapie néo adjuvante (CNA) (MD = 1)	21 (26.6%)	14 (28.0%)	0.093
Résidu tumoral post CNA (MD = 2)	9 (47.4%)	20 (40.8%)	0.267
Chimiothérapie adjuvante (MD = 1)	48 (61.6%)	13 (65.0%)	0.286
Radiothérapie (MD = 1)	78 (100.0%)	36 (75.0%)	0.000
Connaissance de la mutation avant chirurgie	5 (6.3%)	14 (28.0%)	0.002

Impact de la connaissance du statut mutationnel sur le type de chirurgie

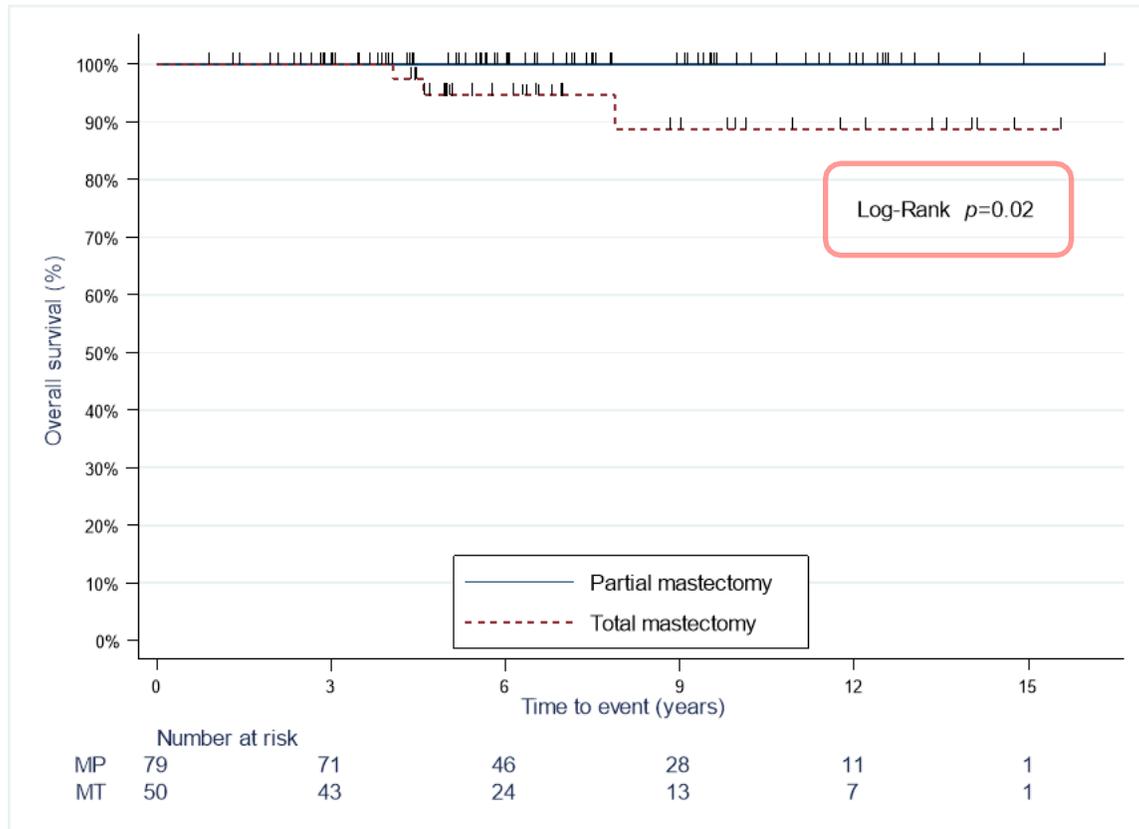
	Connu n = 19	Non connu n = 110	P
Mastectomie			0.001
Partielle	5 (26.3%)	79 (71.8%)	
Totale	14 (73.7%)	31 (28.2%)	

Raisons du traitement non conservateur ?

- 1/3 pour motif carcinologique
- 2/3 du fait de leur **mutation**

Données de survie

Survie globale

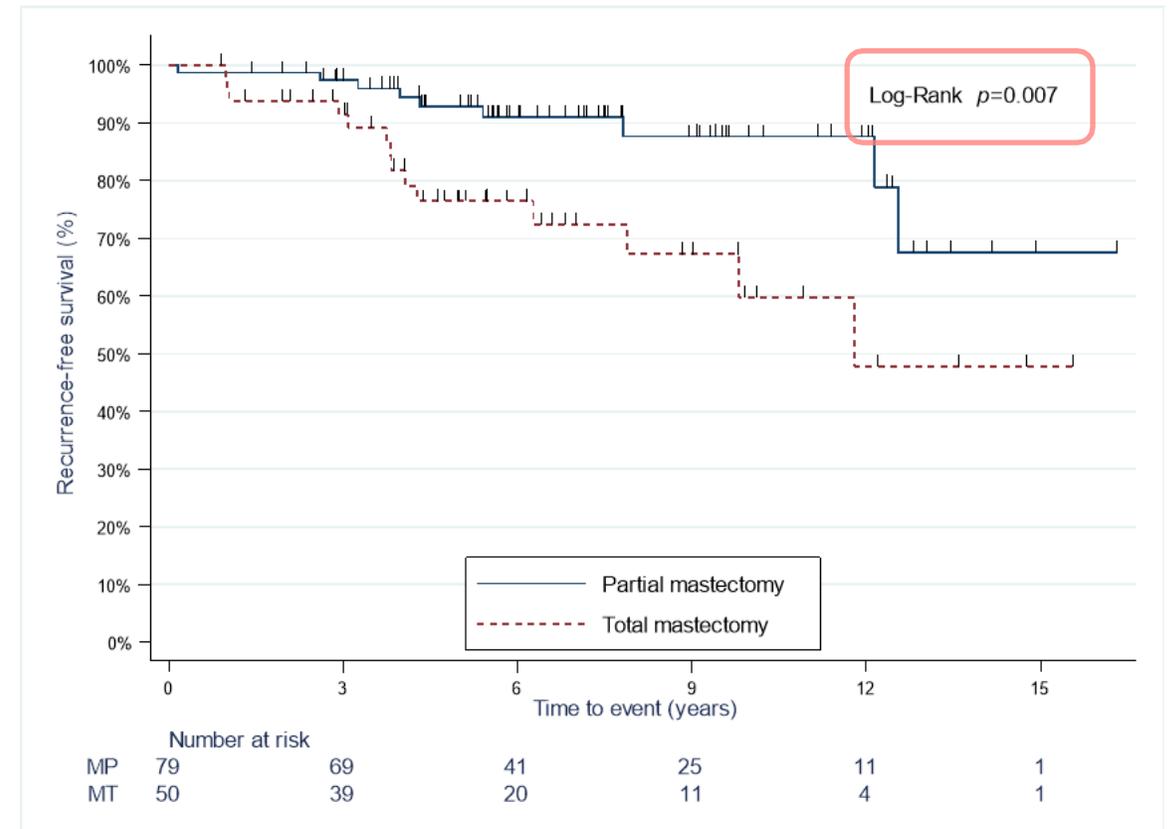


Mastectomie partielle : 0

Mastectomie totale :

- 2 patientes en lien avec cancer du sein **d'évolution métastatique**
- 1 patiente en lien avec un **cancer de l'ovaire**

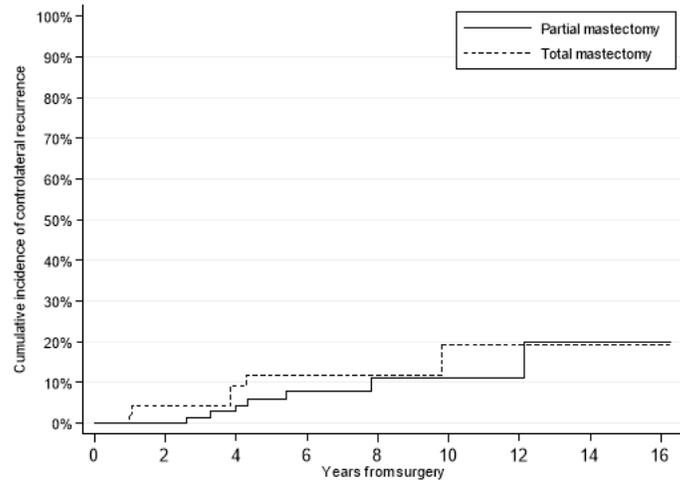
Survie sans récurrence



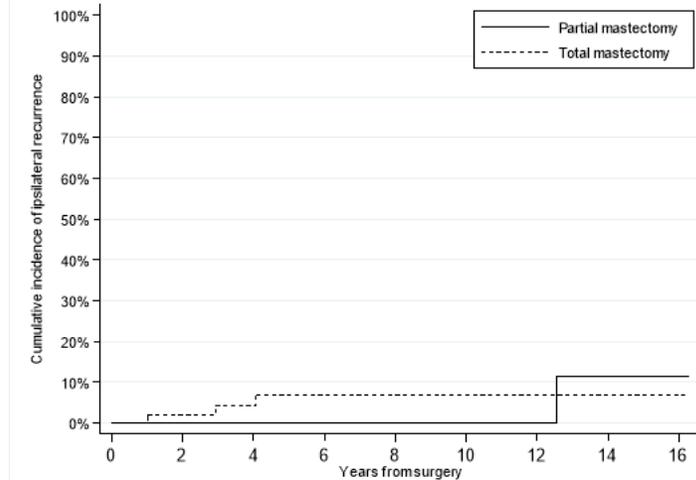
→ **Plus de récurrences métastatiques** dans le groupe **mastectomie totale**

Données de survie

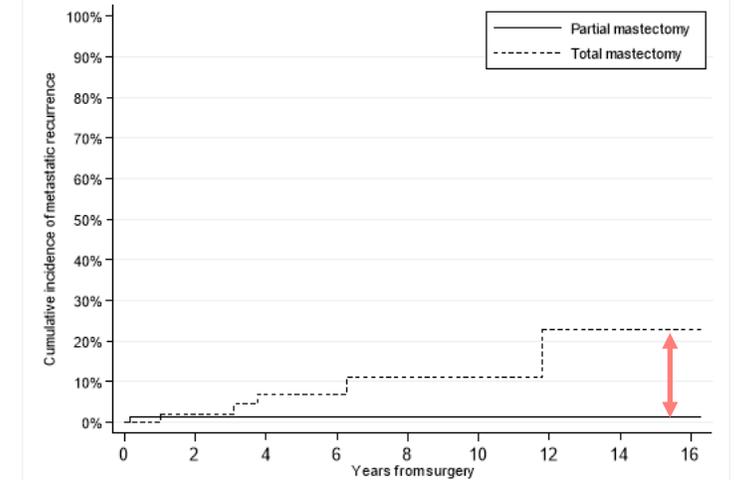
Incidence récidue ipsilatérale



Incidence cancer controlatérale



Incidence récidue métastatique



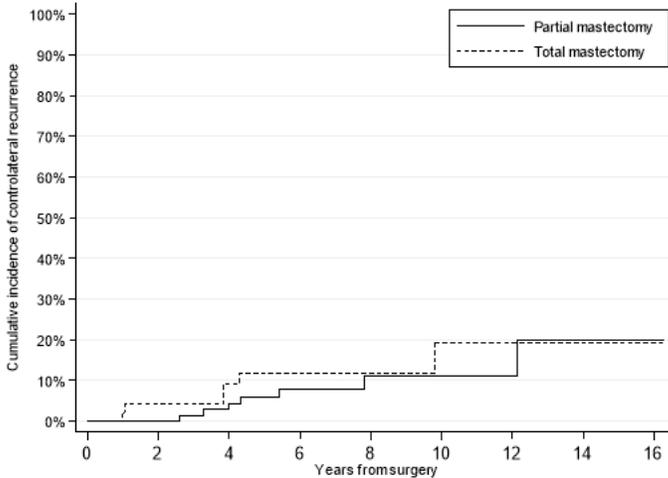
HR (IC 95%)

*Âge au diagnostic	0.8 [0.33-1.95]
24-44	
45-64	
*Taille tumorale	1.95 [0.57-6.67]
In situ-Tx-T1-T2	
T3-T4	
*Atteinte ganglionnaire	0.99 [0.39-2.51]
Nx-N0	
N1-N2-N3	
*Grade tumorale	1.13 [0.46-2.73]
1-2	
3	
*Tumeur triple négative	1.37 [0.60-3.12]
*Connaissance de la mutation avant PEC	1.24 [0.42-3.68]
*CNA	1.13 [0.44-2.91]

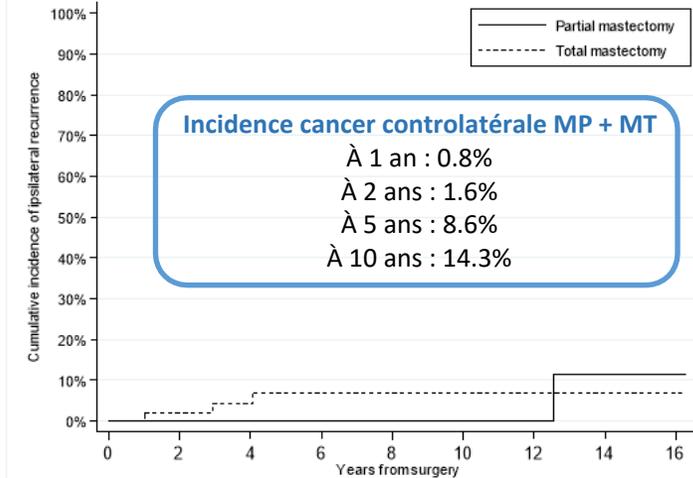
**Absence de facteur pronostique
retrouvé en analyse uni et multi varié**

Données de survie

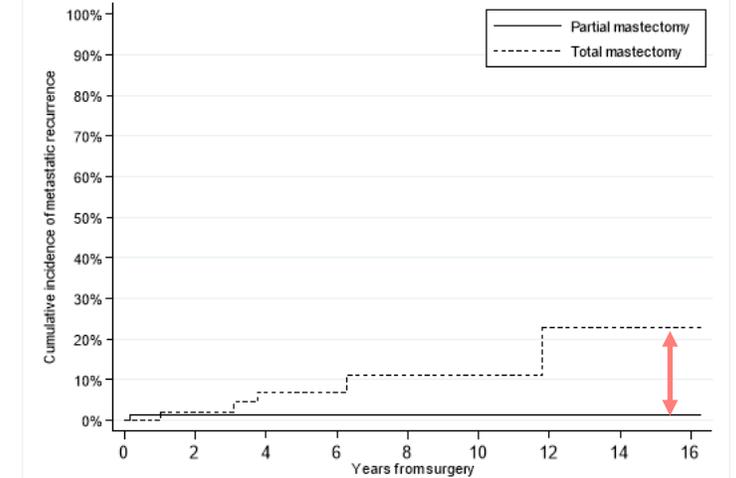
Incidence récidence ipsilatérale



Incidence cancer controlatérale



Incidence récidence métastatique



HR (IC 95%)

* Âge au diagnostic 24-44 45-64	0.8 [0.33-1.95]
* Taille tumorale In situ-Tx-T1-T2 T3-T4	1.95 [0.57-6.67]
* Atteinte ganglionnaire Nx-NO N1-N2-N3	0.99 [0.39-2.51]
* Grade tumorale 1-2 3	1.13 [0.46-2.73]
* Tumeur triple négative	1.37 [0.60-3.12]
* Connaissance de la mutation avant PEC	1.24 [0.42-3.68]
* CNA	1.13 [0.44-2.91]

Absence de facteur pronostique retrouvé en analyse uni et multi varié

CONCLUSION

- ✓ 17% de récurrence dans notre population
- ✓ Données de survie moins bonnes dans le groupe MT → + Récurrences métastatiques
Mais.... Peu d'évènements...
- ✓ Absence de facteur pronostique associé après analyse uni et multivarié
- ✓ **La MP ne semble pas être associée à une incidence de récurrence ipsilatérale plus importante en comparaison à la MT.**
- ✓ Le risque de cancer controlatérale apparaît majoritairement après 5 ans de suivi dans cette population mutée BRCA.
- ✓ La **connaissance de la mutation en préopératoire oriente** de manière significative le traitement chirurgical **vers la MT.**

○ La MP → option rassurante en pratique clinique chez les patientes mutées.



○ La chirurgie de réduction du risque → Réalisation sans urgence selon le pronostic du cancer.

MERCI DE VOTRE ATTENTION

BACK UP

→ 50% des patientes ont bénéficié d'une chirurgie de réduction de risque mammaire

Cancer controlatérale - Chirurgie de réduction de risque ?

7 cancers controlatérales dans le groupe MP

→ 2 ont bénéficié d'une chirurgie de réduction de risque homolatérale

→ 1 a bénéficié d'une chirurgie de réduction de risque controlatérale

6 cancers controlatérales dans le groupe MT

→ Parmi elle, 3 ont bénéficié d'une chirurgie de réduction de risque controlatérale (dont une dans le même temps que la PEC du cancer)

PATIENTES DÉCÉDÉES de leur cancer mammaire

1/ Patiente de 37 ans

Tumeur T2 tri focale (mais deux lésions < 10mm)

ANAPATH : CCI triple négatif Ki 50%

Traitement :

- CNA
- MT + GS + curage (1 micrométastase à l'extempo) → Absence de reliquat mammaire par ailleurs
- RT

Chirurgie de réduction de risque controlatérale < 1 an après MT

- Récidive métastatique 3 ans après la PEC (cérébrale, pulmonaire, hépatique, osseuse)
- Décès 4 ans après la PEC initiale

2/ Patiente de 35 ans

Tumeur T2 N-

ANAPATH : CCI RH+ Ki 82%

Traitement :

- CNA
- MP + GS
- Résidu tumoral de 16mm, non in sano sur l'in situ
- Reprise en MT + RMI
- RT + hormonothérapie

Chirurgie de réduction de risque controlatérale < 1 an après la chirurgie

- Récidive axillaire homolatérale 1 an après la chirurgie (Curage 1N+/5)
- Récidive 2 mois plus tard locale paroi thoracique homolatérale
- 1 an plus tard → Dissémination ganglionnaire et osseuse
- Décès 2 ans après l'apparition de métastases

RECIDIVE HOMOLATERALE

Dans le groupe MP (1 patiente)

1 Patiente

Initialement carcinome mucineux infiltrant de 10mm Ki 18% RH+

MP + RT

→ Récidive homolatérale 12 ans plus tard = CCI triple négatif T3N+ concomitant d'un K ovarien

Dans le groupe MT (3 patientes)

*1 patiente avec un IN SITU (MT + RMI)

Chirurgie de réduction du risque 1 an plus tard

Récidive homolatérale mamelonnaire sous forme d'une maladie de Paget

*1 patiente avec CCI grade 2 RH+ de 5mm Ki 18%

→ Mastectomie totale bilatérale d'emblée avec complications per op ayant nécessité deux reprises au BO

Récidive homolatérale de paroi 3 ans plus tard

*Dernière patiente = patiente 2/ ayant décédée

Données de la littérature...

→ Davey

3.5. Locoregional recurrence

The incidence of LRR for the BCS and mastectomy groups at 5-years were 14.7% vs. 4.8%, 15.5% vs. 4.7% at 10-years, and 27.5% vs. 6.2% at 15-years (all $P < 0.001$, †) (Table 4). There was an overall increased risk of LRR in those who underwent BCS (HR:4.54, 95%CI: 2.77–7.42, $P < 0.001$, heterogeneity (I^2) = 0%) (Fig. 2A – 3 studies). The risk of LRR was equivocal in those who underwent BCS and mastectomy at 5-years (HR:1.50, 95%CI: 0.65–3.44, $P = 0.420$, $I^2 = 68%$) (Fig. 3A – 6 studies). However, the risk of LRR increased at 10-years and 15-years respectively ([HR:2.79, 95%CI: 1.83–4.24, $P < 0.001$, $I^2 = 0%$] & [HR:4.19, 95%CI: 2.79–6.31, $P < 0.001$, $I^2 = 0%$]) (Figs. 4A and 5A – 4 & 2 studies respectively).

Overall, the incidence of contralateral breast cancer (CLBC) for those treated with BCS was 11.8% at 5-years, 29.3% at 10-years, and 45.6% at 15-years (Table 4). The risk of contralateral breast cancer development was equivalent for BCS or mastectomy (HR:1.51, 95% CI: 0.44–5.11, $P = 0.510$, $I^2 = 80%$) (Figs. 3B–2 studies).

3.9. Overall survival

The incidence of mortality for the BCS and mastectomy groups at 5-years were 14.4% vs. 9.2% ($P < 0.001$, †), 21.0% vs. 18.4% at 10-years ($P = 0.141$, †), and 22.2% vs. 23.9% at 15-years ($P = 0.507$, †)

Temps médian entre délai d'apparition du risque de LRR 7,5 ans

(série de 396 patientes)

Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers

Kelly Metcalfe · Henry T. Lynch · Parviz Ghadirian · Nadine Tung · Charmaine Kim-Sing · Olufunmilayo I. Olopade · Susan Domchek · Andrea Eisen · William D. Foulkes · Barry Rosen · Danny Vesprini · Ping Sun · Steven A. Narod

Différence récurrence ipsilatérale mutées / non mutées
(17-23% versus 11-15%)

Risque de cancer controlatéral

- à 10 ans = 26% et à 15 ans = 39 % chez les patientes mutées BRCA
- vs 3 et 7% pour les cas sporadiques ¹