

# Définition du haut risque mammaire. Quelles femmes?

M. Espié

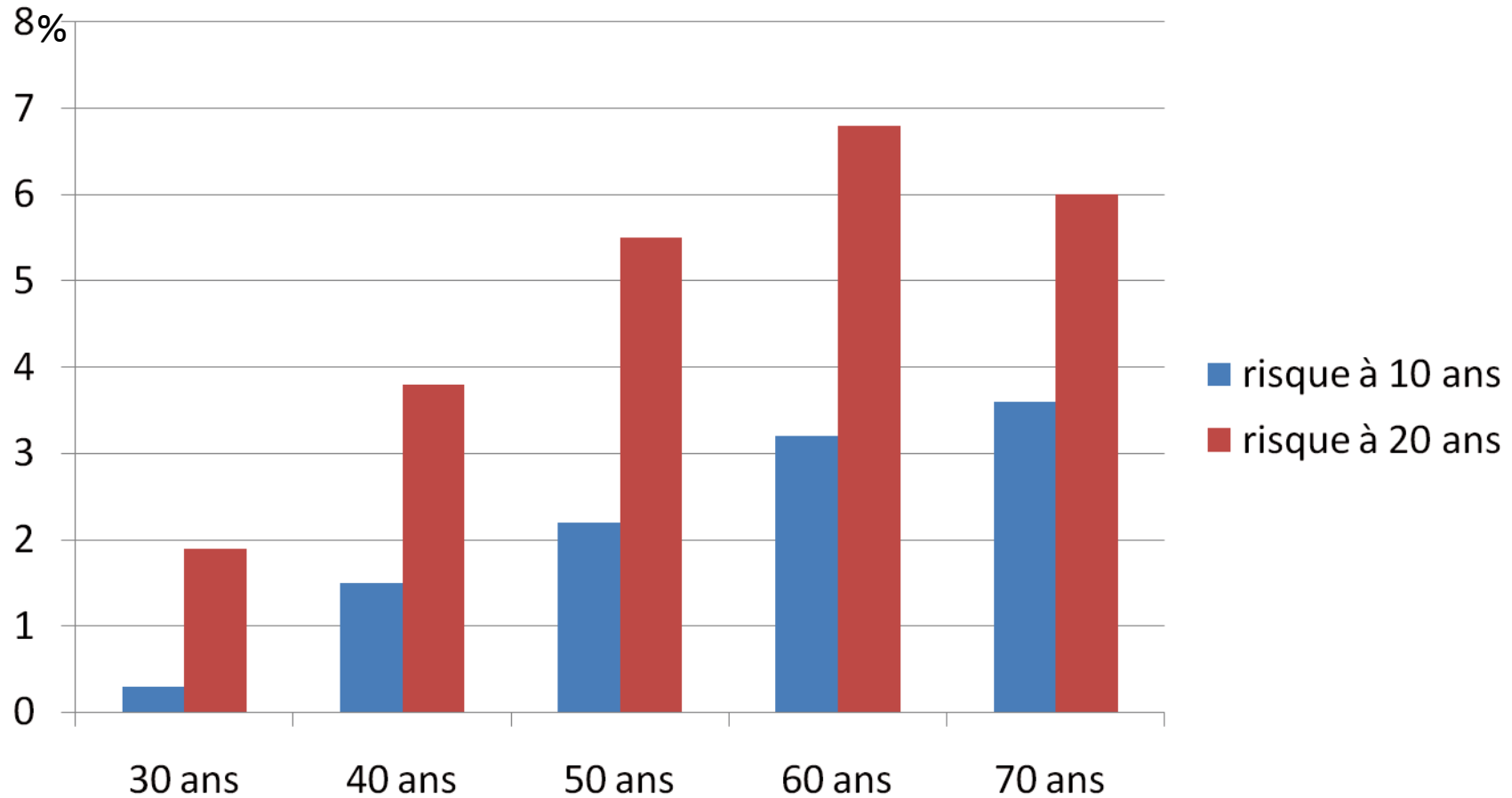
Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis APHP

# Risque de cancer du sein

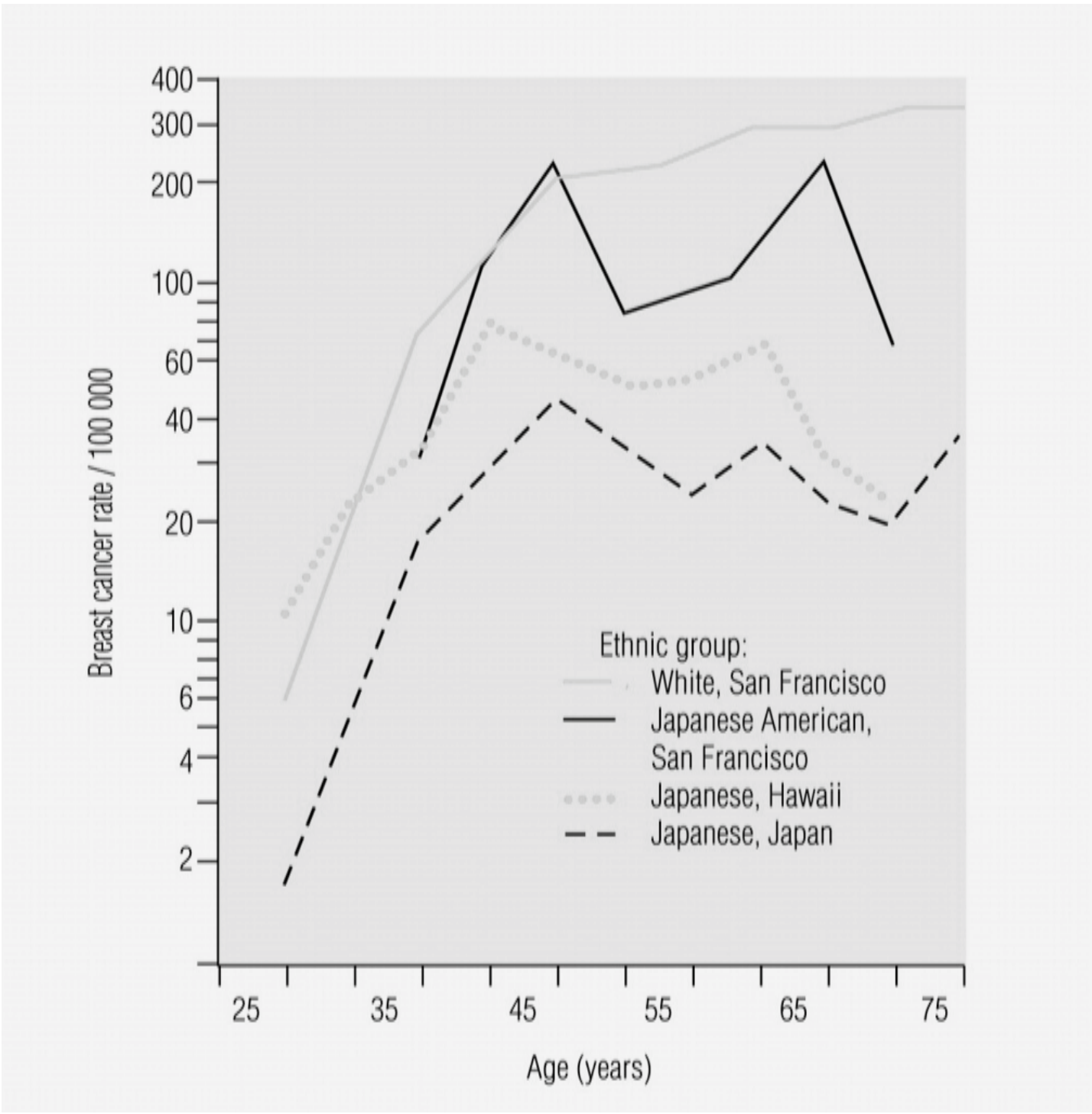
- Dans la population générale le risque de développer un cancer du sein concernera entre une femme sur 8 et une femme sur 12
- Par décade le risque n'est jamais plus de 1 sur 25
- Ce risque est modifié par les antécédents familiaux, les antécédents de mastopathie à risque, la iatrogénie, la densité mammaire, les facteurs endocriniens et environnementaux
- En dehors de l'âge et du pays de naissance, l'existence d'antécédents familiaux est le facteur de risque le plus important
- Plus de 60% des femmes ayant un cancer n'ont aucun facteur de risque (Madigan MP JNCI, 1995)

# Risque de développer un cancer du sein en fonction de l'âge



# Facteurs de risque du cancer du sein

- L'âge, premier facteur de risque, plus on vit vieux plus le risque augmente
- Le pays ou l'on naît: le risque est maximum en Amérique du Nord et dans les pays d'Europe du nord et de l'ouest, il est le plus faible dans les pays d'Asie et d'Afrique, l'Europe de l'est et les pays latins représentant un groupe intermédiaire (1 femme sur 9 aux USA, 1/81 en Afrique du sud)
- Les migrants adoptent en une génération le profil de risque du pays d'adoption



BMJ, 2000

321:  
624-628

# Épidémiologie et cancer du sein

	Risque faible	Risque élevé	RR
Sexe	Hommes	Femmes	150
Âge	30-34	70-74	17
Règles	> 14	< 12	1,5
Ménopause	< 45	> 55	2
Âge et Grossesse	< 20	> 30	1,9-3,5

# Épidémiologie et cancer du sein

	Risque faible	Risque élevé	RR
Enfants	> 5	0	1,4
Allaitement	> 16 m	0	1,37
Ovariectomie	< 35		3
BMI/ ménopause	< 22,9	> 30,7	1,6
ATCD fam	non	oui	2-4

# Épidémiologie et cancer du sein

	Risque faible	Risque élevé	RR
Contraception	Jamais	En cours	1,24
		Auparavant	1,01
THS estroprogestatifs	Jamais	En cours	1,2-1,4
		Auparavant	1
Densité mammos	0	> 75	1,8-6
Estradiolémie	basse	haute	1,8-5
Densité osseuse	basse	haute	2,7-3,5



Risque  
génétique



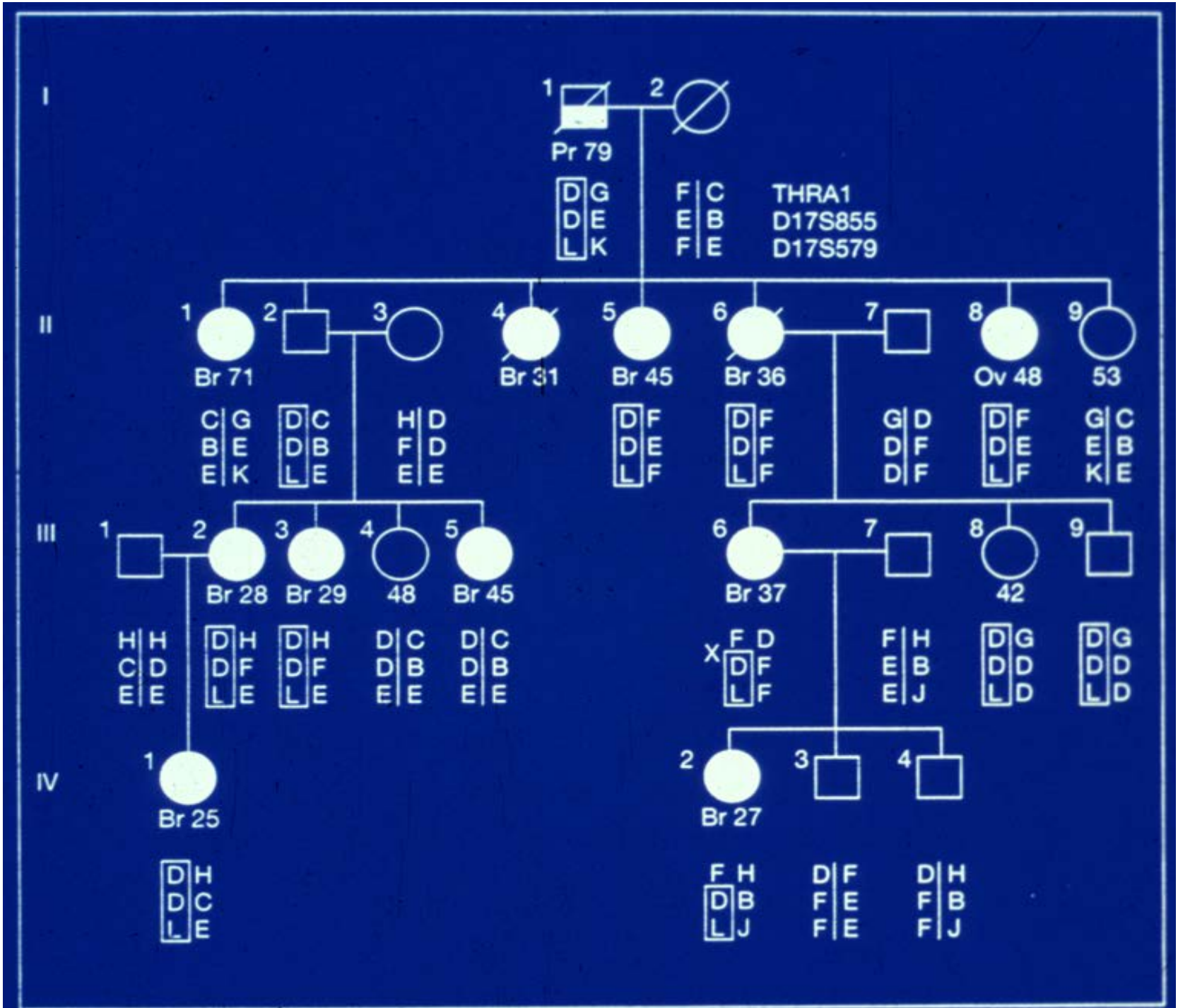
# Antécédents familiaux

- 58 209 patientes avec un cancer du sein et 101 986 témoins
- 7496 (12.9%) patientes avec 1 cancer and 7438 (7.3%) témoins avec au moins 1 ATCD
- 1 ATCD au premier degré: RR = 1,80 (1,69-1,91)
- 2 ATCD au premier degré: RR = 2,93 (2,36-3,64)
- 3 ATCD au premier degré: RR = 3,90 (2,03-7,49)
- Un antécédent à un âge jeune majore davantage le risque
- Un antécédent de cancer du sein bilatéral « compte » comme deux antécédents

# Antécédents familiaux

- Dans les pays développés une femme avec zéro, un, ou deux antécédents au premier degré, a un risque cumulé de cancer du sein à l'âge de 50 ans de 1,7%, 3,7% et 8,0%, jusqu'à 80 ans, son risque sera de 7,8%, 13,3% et de 21,1%
- Ce qui correspond à un risque de décès par cancer du sein jusqu'à l'âge de 80 ans de 2,3%, 4,2% et de 7,6%

MC King:  
BRCA1



# Hérédité au cancer

- Transmission selon un mode autosomique dominant
- Branche familiale paternelle ou maternelle
- Distribution aléatoire de l'allèle muté : un enfant sur deux
- Pénétrance incomplète
- Variable selon le gène en cause
- 5-20% de porteurs asymptomatiques
- Précocité de survenue = une génération plus tôt : motif majeur justifiant la prise en charge des familles à risque

# BRCA1

- Gène cloné en 1994
- Localisé en 17q21, gène de grande taille: 100 000 paires de bases
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN
- Gène suppressif de tumeur
- Risque de 65% (44%-78%) de développer un cancer du sein avant 70 ans
- Risque majoré de cancer de l'ovaire: 39% (18-54) à 70 ans, et de cancer de la prostate à un âge jeune

# BRCA2

- Gène cloné en 1995
- Localisé sur le chromosome 13 q12-13
- BRCA2 est deux fois plus grand que BRCA1 (>200 000 paires de bases)
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN
- Gène suppressif de tumeur
- Risque de cancer du sein de l'ordre de 45% (31-56%)
- Risque de cancer de l'ovaire de l'ordre de 11% (2,4-19%), risque majoré de cancer de la prostate , du pancréas et de mélanome

# Mutations Génétiques

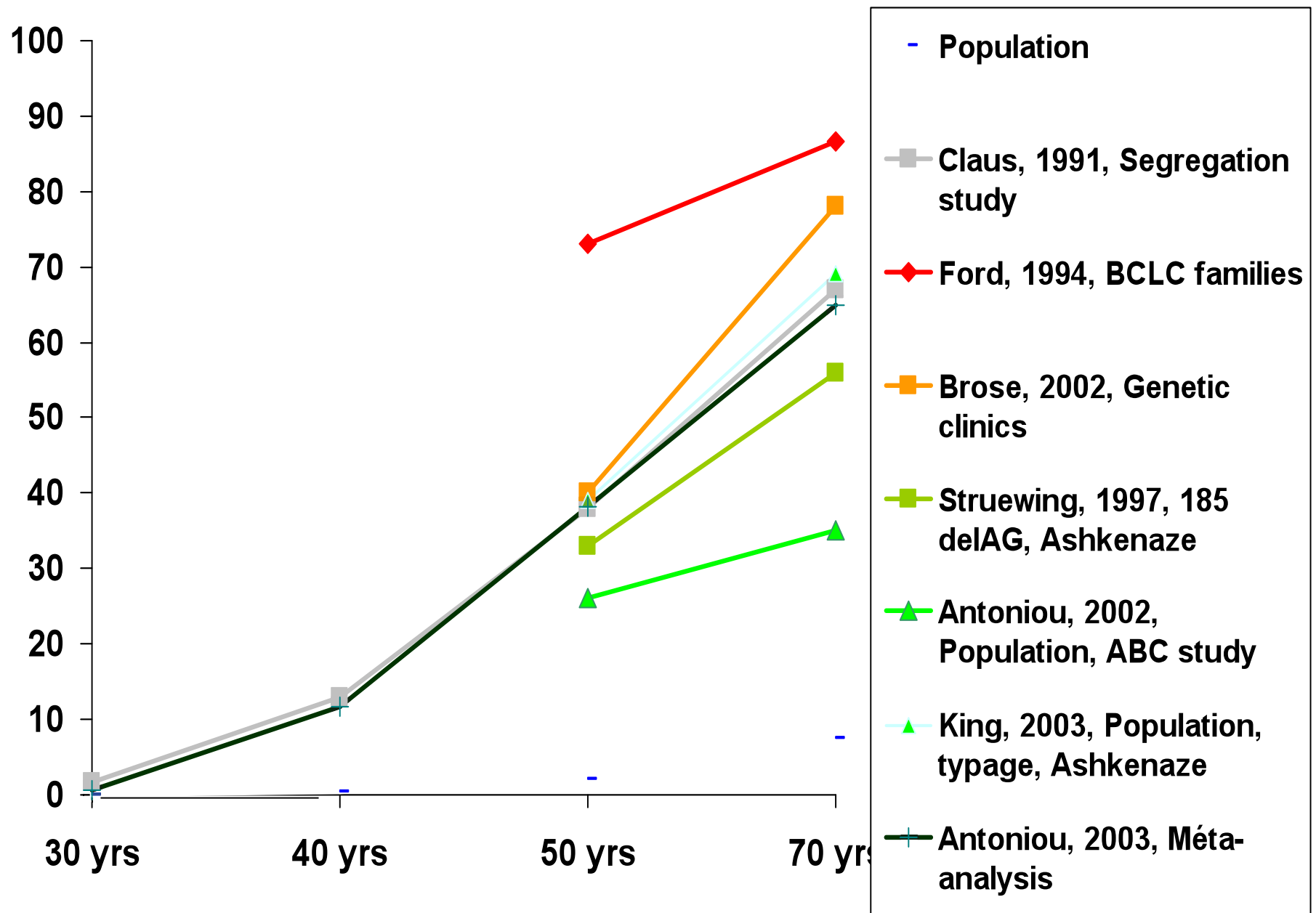
- BRCA3, BRCA4...
- Mutations du gène P53 et syndrome de Li Fraumeni
- Gène PTEN et syndrome de Cowden
- Mutation du gène de l'ataxie télangiectasie
- CHEK2, PALB2, BRIP1, NBS1, RAD50...



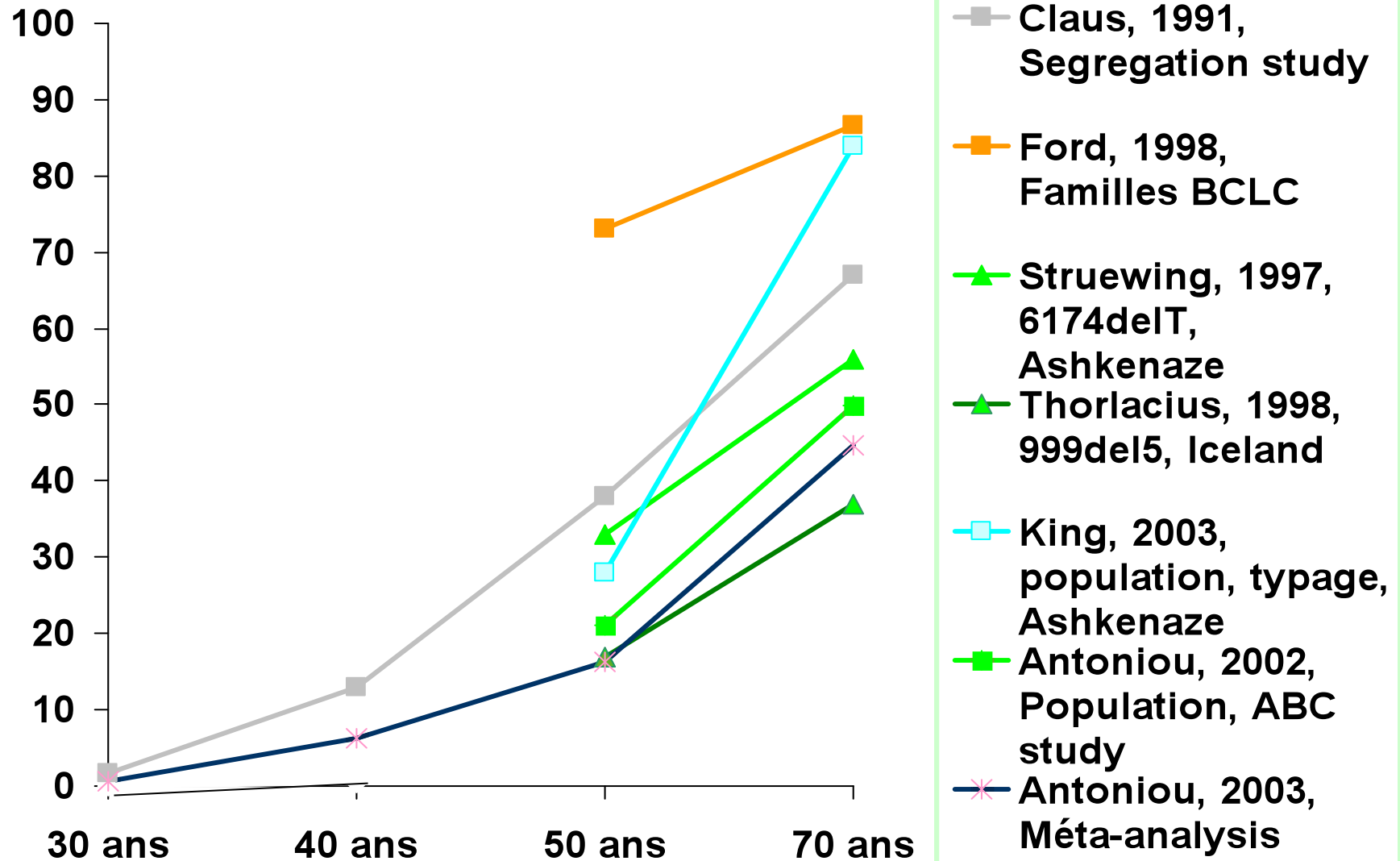
# CHEK2

- Cell Cycle Checkpoint Kinase 2: impliquée dans la réparation de l'ADN, l'apoptose et le contrôle du cycle cellulaire
- Une mutation à son niveau (1100 delC au niveau de l'exon 10) abolit sa fonction kinase
  - Hétérogénéité des études publiées
  - Faible pénétrance
  - Mutation surtout observée en Europe du Nord et de l'Est
  - Cancers majoritairement RE+
- Métaanalyse: OR = 2,7 (2,1-3,4) jusqu'à 4,8 (3,3-7,2) en cas de cancers familiaux

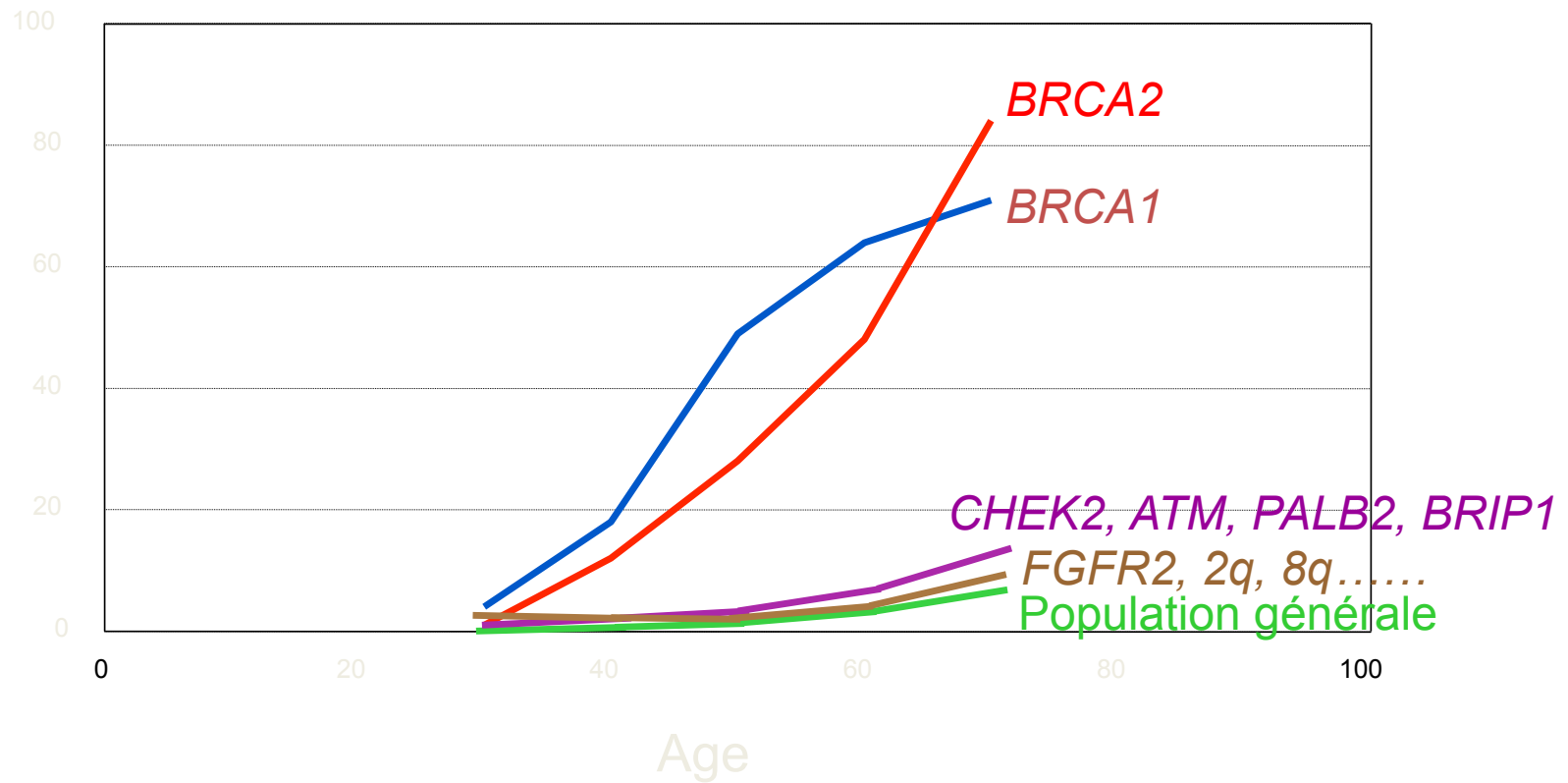
# Risque de cancer du sein et BRCA1



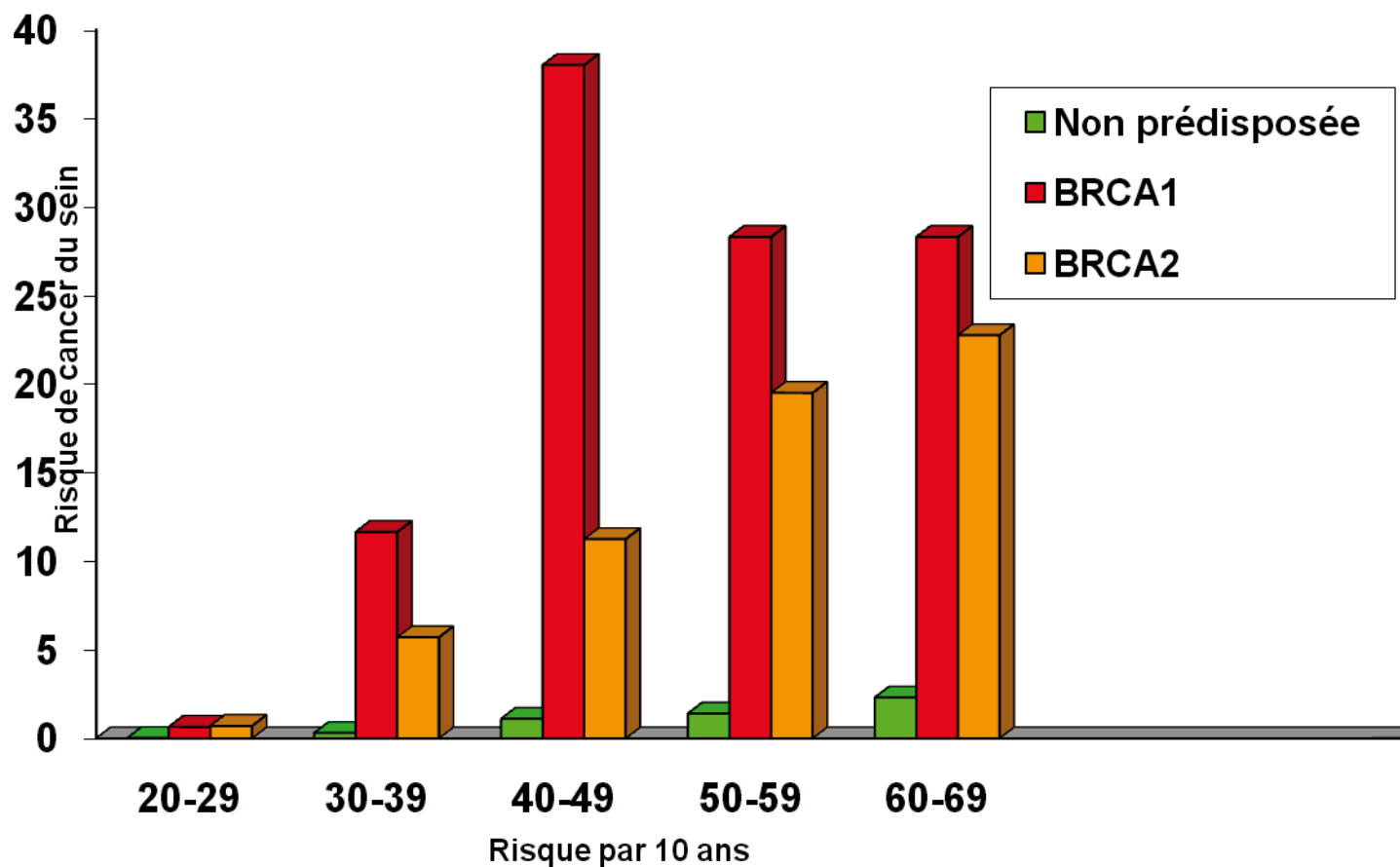
# Risque de cancer du sein et BRCA2



# Risque de cancer du sein selon le gène de prédisposition muté



## Risque de cancer du sein par tranche de 10 ans et mutations *BRCA*



d'après Antoniou et al, 2003

# RR de cancer du sein et de l'ovaire et BRCA1/2 et âge

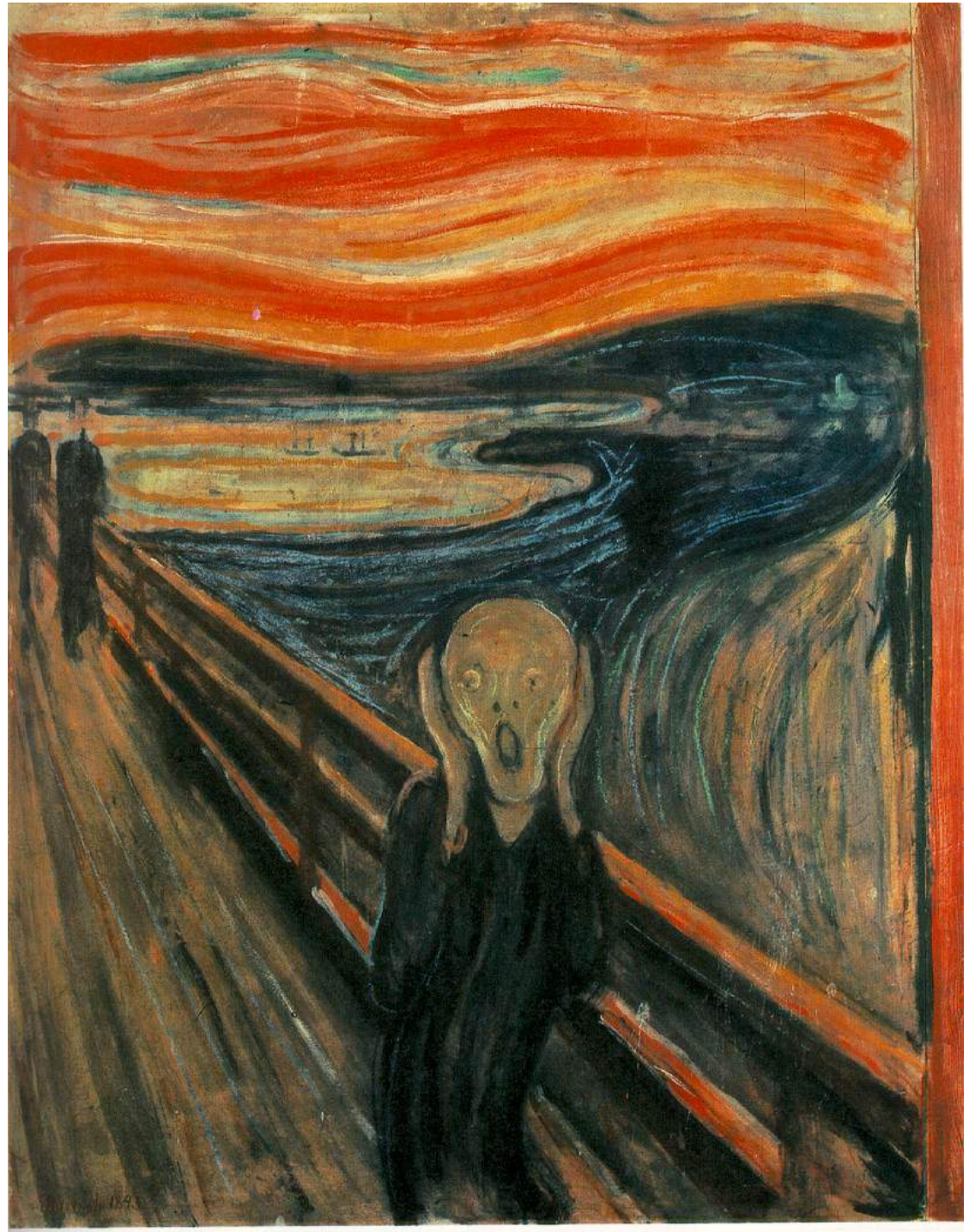
Ages	BRCA1 RR		BRCA2 RR	
	K sein	K ovaire	K sein	K ovaire
20-29	17 (4,2-71)	1,0	19 (4,5-81)	1,0
30-39	33 (23-49)	49 (21-111)	16 (9,3-29)	1,0
40-49	32 (24-43)	68 (42-111)	9,9 (6,1-16)	6,3(1,4-28)
50-59	18 (11-30)	31 (14-66)	12 (7,4-19)	19 (9,0-41)
60-69	14 (6,3-31)	50 (22-114)	11 (6,3-20)	8,4 (2,2-32)

En comparaison avec l'incidence en Angleterre et au Pays de Galles

# Risque de cancer du sein controlatéral et BRCA1/2

- Étude cas-témoins dans une population de 52 536 femmes ayant eu un premier cancer du sein avant 55 ans
- Recherche de mutation chez toutes les femmes
- Si BRCA1, RR = 4,5 (2,8-7,1)
- Si BRCA2, RR = 3,4 (2-5,8)
- Plus le premier cancer est survenu à un âge jeune plus le risque augmente (RR= 11 avant 35 ans, RR= 4 entre 35-44 ans et 2,6 entre 45-54 ans)
- Risque cumulé à 10 ans de 15-20%

# Risques iatrogènes





# Cancer du sein et irradiation thérapeutique dans l'enfance

- Irradiation avant l'âge de 30 ans: (Hodgkin, lymphome, leucémie, tumeur de Wilms, tumeur osseuse, neuroblastome, sarcomes des parties molles)
  - Mantelet
  - Médiastin
  - Poumons
  - Paroi thoracique
- Il études de cohortes et trois études cas-témoins reprises

# Cancer du sein et irradiation thérapeutique dans l'enfance

- 14 000 femmes traitées dans l'enfance entre 1960 et 2000 dont 7000 ont reçu une irradiation thoracique
- 422 cancers du sein apparus
- SIR = 13,5 à 55,5
- Excès en valeur absolue: 18,6 à 79,9 pour 10 000 personnes/ an
- Le risque est majoré dès 8 ans après l'irradiation et augmente au fil du temps

# Cancer du sein et irradiation thérapeutique dans l'enfance

- L'incidence cumulée de cancer du sein entre 40 et 45 ans est comprise entre 13 et 20%
- Après 25 à 30 ans de suivi elle est de 12 à 26 %
- Même niveau de risque qu'en cas de mutation BRCA (10 à 19% à 40 ans)
- Pour la population générale 1% de risque à 45 ans
- Pas de différence de niveau de risque si le traitement a été effectué avant ou après la puberté
- Le risque de survenue d'un cancer du sein bilatéral semble augmenté (17% vs 3 à 5%)

# Caractéristiques et pronostic de ces cancers

- Survenue à un plus jeune âge: 35-45 ans contre 61 ans dans la population générale (avec 1,9% des cas survenant entre 20 et 34 ans et 10,6% entre 35 et 44 ans)
- Dans 77 à 85% des cas : CCl (idem population générale)
- Pas de différence pour les RH, le grade, les emboles le N (Janov AJ Breast j 2001)
- Même stade, même survie sauf en cas de N+ (moins de chimio avec anthracyclines)

# Quelle surveillance

- 2 études rétrospectives avant l'IRM, trois études prospectives
- Pour les études rétrospectives la mammographie apporte un plus par rapport à l'examen clinique ( de 38 à 75% de détection par la mammo seule)
- Peu de données sur l'IRM, en analogie avec les patientes présentant une mutation BRCA il semble logique de la proposer



Risque  
histologique

# Définitions

- Lésions à risque = mastopathie proliférante caractérisées par une hyperplasie épithéliale atypique ou non
- Augmentation du risque de cancer
- Difficultés diagnostiques : rôle +++ de l'anatomopathologie
- Fréquence augmentée liée au dépistage mammographique (HCA = 10 à 17% des diagnostics de biopsies effectuées chez des femmes dépistées contre 2% auparavant)

# Difficultés diagnostiques

- Bodian, Cancer, 1993
  - revue rétrospective de 303 cas en double aveugle
  - discordance inter-examineur
    - hyperplasie : 20% des cas
    - atypie : 9% des cas
  - nombre de lames par cas : médiane 3-7; maximum 31-82 selon les catégories de mastopathie
- Dupont, Cancer, 1993
  - Consensus < 50% sur le caractère proliférant et la présence d'atypie



# Pathologie mammaire à risque de cancers infiltrants

- CCIS, CLIS (risque x par 8 à 10)
- Hyperplasie épithéliale lobulaire ou canalaire atypique (risque x 4 à 5)
- À un moindre degré: les adénofibromes complexes, l'hyperplasie sans atypie, l'adénose sclérosante, le papillome solitaire, et probablement le nodule d'Aschoff (cicatrice radiaire) (risque x 1,5 à 2)

# Hyperplasies et risque de cancer

Équipes	HSA	HA	HA et âge <50>	HA + ATCD KS
Dupont (1)	1,9	5,3	-	11
Carter	1,9	3	5,7/2,3	5,4
London	1,6	3,7	5,9/2,3	7,3
Mc Divitt	1,8	2,6	-	-
Palli	1,3	13	-	-
Bodian	1,6	2,2	-	-
Dupont (2)	-	-	12/3,3	22
Hartman	1,88	4,24	6,99/3,37	-
Kabat	1,45	5,27	-	-

# Étude de la Mayo Clinic

- 9087 femmes présentant des lésions bénignes suivies pendant 15 ans (médiane) 707 cancers du sein apparus
  - Lésions non proliférantes: 67%
  - Lésions proliférantes sans atypies: 30%
  - Lésions proliférantes avec atypies: 4%
- RR de cancer du sein: 1,56 (1,45-1,68)
  - Absence de prolifération: RR = 1,27 (1,15- 1,41)
  - HSA: 1,88 (1,66-2,12)
  - HA: 4,24 (3,26-5,41)

# Étude de la Mayo Clinic

- La médiane de survenue du cancer du sein est de 10 ans après la biopsie initiale mais le risque persiste pendant 25 ans
- Les antécédents familiaux sont un facteur de risque indépendant (pas de risque accru pour les lésions non proliférantes en l'absence d'ATCD familiaux importants)
- Si HA, RR = 6,99 avant 45 ans, RR = 3,37 après 55 ans
- L'excès de cancer du sein homolatéral est important dans les dix premières années

# Devenir des HLA

- Étude rétrospective de cohorte de 261 biopsies avec HLA effectuées entre 1950 et 1985 chez 252 patientes
- 20% des patientes traitées par biopsie ont développé un cancer infiltrant. RR = 3,1 (IC: 2,3-4,3 )  $p < 0,0001$
- La moyenne de survenue a été de 14,8 ans
- Dans 68% des cas le cancer infiltrant est survenu dans le sein biopsié et dans 24% au niveau du sein controlatéral
- L'HLA est aussi un état pré-cancéreux
- RR de décès par cancer du sein = 2,48 (1,4-4,5)



## Densité mammaire radiologique

JACQUES MAJORELLE  
"Femme de Pita", 1948.

# Densité mammographique

- Elle traduit la proportion de tissu stromal et épithélial par rapport au tissu adipeux
- Elle est indépendante des autres facteurs de risque en dehors de l'âge et de l'IMC
- Avant la ménopause:
  - 20% des mammos 50-74% de densité
  - 10% des mammos  $\geq$  75% de densité
- Après la ménopause:
  - 10% des mammos 50-74% de densité
  - 3% des mammos  $\geq$  75% de densité

# Densité mammaire et facteurs de risque

- La densité mammaire décroît avec l'âge (Byrne 1995, Wolfe 1976)
- La densité mammaire décroît avec le nombre de grossesses (Boyd 1998, Martin 2008) et diminue avec la ménopause (Grove 1979, Vachon 2000, Boyd 2002)
- La densité mammaire est plus importante en cas d'antécédents familiaux (Ziv 2005)
- La densité mammaire est inversement corrélée au poids (Brisson 1984, Grove 1985)
- La grande taille est associée à la densité mammaire (Brisson 1984) de même qu'un poids de naissance élevé (Sellers 2007)



# Densité mammaire

- Les estrogènes seuls n'augmentent pas la densité mammaire
- Les estro-progestatifs (en dehors de la progestérone naturelle) augmentent la densité mammaire (Greendale 2003, Lundstrom 1999, Rutter 2001)
- Le tamoxifène et le raloxifène réduisent la densité mammaire chez les femmes ménopausées de même que les analogues LHRH avant la ménopause (Cuzick 2004, Freedman 2001)
- La part de l'hérédité dans la densité mammaire est estimée à 60% (Boyd 2002)

# Densité mammographique

- Méta-analyse 2006
- 42 études, 14 000 cas/ 226 000 non cas
- % de surface dense
  - < 5%: référence
  - 5- 24% : 1,79 (1,48-2,16)
  - 25-49% : 2,11 (1,70-2,63)
  - 50-74% : 2,92 (2,49-3,42)
  - $\geq$  75% : 4,64 (3,64-5,91)

# Modèles prédictifs

- Gail, Claus, BRCAPRO, IBIS, BOADICEA, Jonker...
- Une seule étude prospective (AMIR 2003) les a comparé : le ratio cancers du sein attendus / cancers du sein observés a été de:
  - Gail: 0,48 (0,37-0,64), Claus: 0,56 (0,43-0,75),  
BRCAPRO : 0,49 (0,37-0,65), 0,81 (0,62-1,08) pour IBIS
- Densité mammaire non prise en compte
- Mauvais pouvoir de discrimination
- Valeur à l'échelle d'une population, peu à l'échelle individuelle

# Conclusion

- Le haut risque reste marqué par les familles à risque et à fortiori en cas de mutation génétique authentifiée
- Les patientes irradiées au niveau thoracique dans l'enfance ont le même niveau de risque
- L'hyperplasie atypique et les néoplasies lobulaires et canalaies majorent le risque de manière significative ainsi que la densité radiologique mammaire

**JE VOUS REMERCIE**

