

Évaluation du risque de cancer du sein : vers un dépistage personnalisé.

État des lieux en 2023

Dr Anne-Sophie AZUAR

Epidémiologie

- Cancer le plus fréquent dans le monde. **En France, 1/8 confrontée KS au cours de sa vie**
- Fin 1980 : DO par mammographie (++) pays européens) 8 grands essais randomisés
- **Vieillessement, changements habitudes alimentaires/reproductives/procréatives**
- **Etudes génétiques** réalisées EU, Canada, Islande et Royaume-Uni
- Incidence de mutations génétiques revues à la hausse

Les Dépistages

- Niveaux de risque vs âge
- Dépistage systématique : recommandations actuelles perfectibles
- **4P” pour : Prédictive, Personnalisée, Préventive et Participative**

Qu'est ce qu'une femme à risque

Femme dont le risque de développer un cancer du sein est supérieur à la moyenne

- **Antécédent personnel de cancer du sein** (infiltrant ou canalaire in situ)
- **Prédisposition génétique**
- **Antécédent d'irradiation thoracique** (Hodgkin avec irradiation en mantelet)
- **Antécédent personnel de TF**
- **Femmes aux seins extrêmement denses (type D selon BIRADS)**
- **Formes familiales**
- **Quid des patientes « classiques »**

Dépistage spécifique hauts risques :

quelles recommandations

Femmes à risque très élevé

- Néoplasie mammaire
- Prédisposition génétique
- Antécédents de RTE

Antécédents de cancer du sein

Infiltrant ou In situ

- **Après KS, 4 à 5 fois plus de risque de développer une tumeur au niveau de l'autre sein** par rapport aux femmes sans antécédent
- **Examen clinique tous les six mois pendant deux ans puis annuellement** associé à une **mammographie annuelle +/- une échographie**
- **A vie**

Prédisposition génétique

Indications de consultation en génétique oncologique

En cas d'antécédent familial de KS : recommandé de calculer le score d'Eisinger

Si score ≥ 3 : consultation oncogénétique pour déterminer si à **risque élevé ou **très élevé****

Tableau 1 : Score d'Eisinger	
Antécédents familiaux	Cotation
Mutation BRCA1 ou 2 identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme < 30 ans	4
Cancer du sein chez une femme entre 30 et 39 ans	3
Cancer du sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Cancer du sein chez une femme entre 50 et 70 ans	1
Cancer du sein chez un homme	4
Cancer de l'ovaire	3
Score ≥ 3 : proposition d'une consultation d'oncogénétique Les cotations doivent être additionnées pour chaque cas dans la même branche parentale (paternelle ou maternelle).	

- 5/10 % des KS sont associés à une prédisposition héréditaire avérée

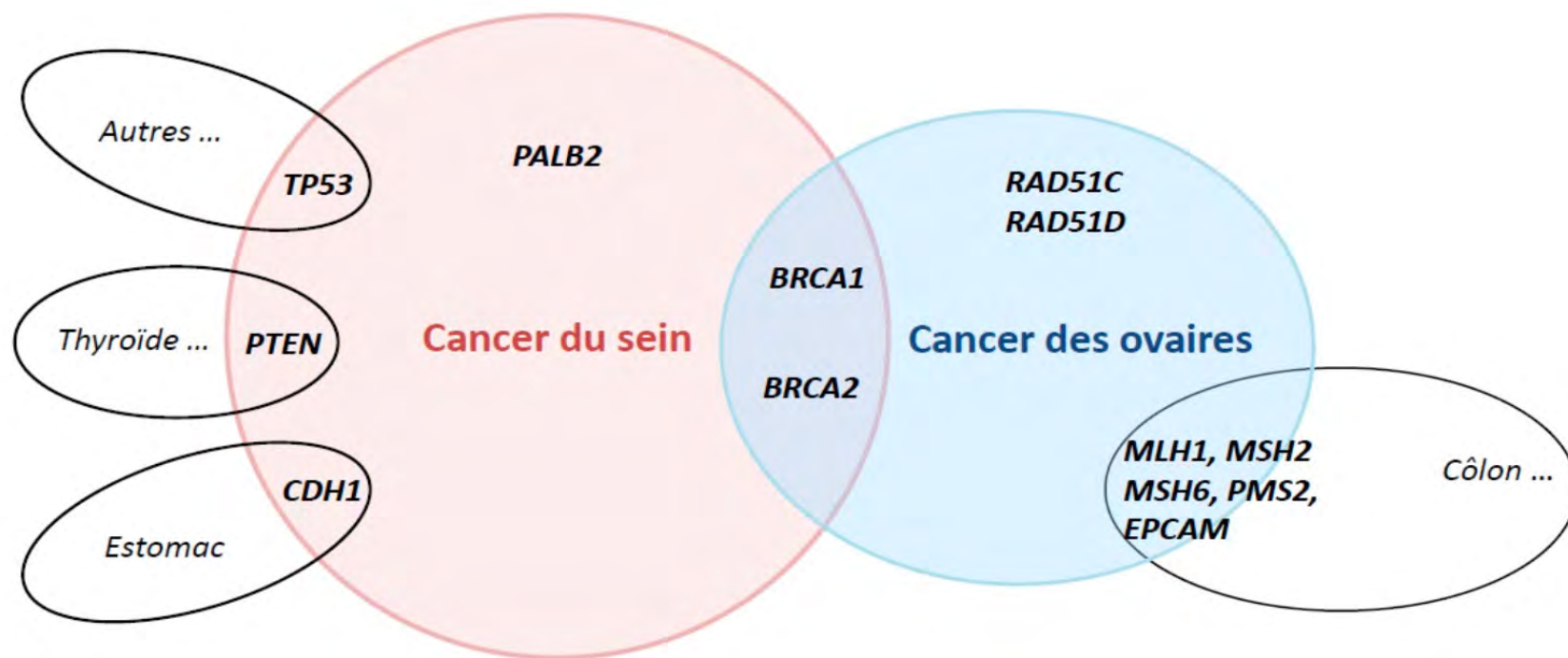
Indications de consultation en génétique oncologique

Critères de consultation oncogénétique et test évoluent : NCCN

- Fille de famille mutée
 - Atcdt personnel :
 - < 45 ans
 - ou (45-50 ans) avec 2^e KS ou atcdt familial
- (KO, **pancréas**, KS masculin, TN - 60A, **KS chez ashkenaze quel que soit âge**)

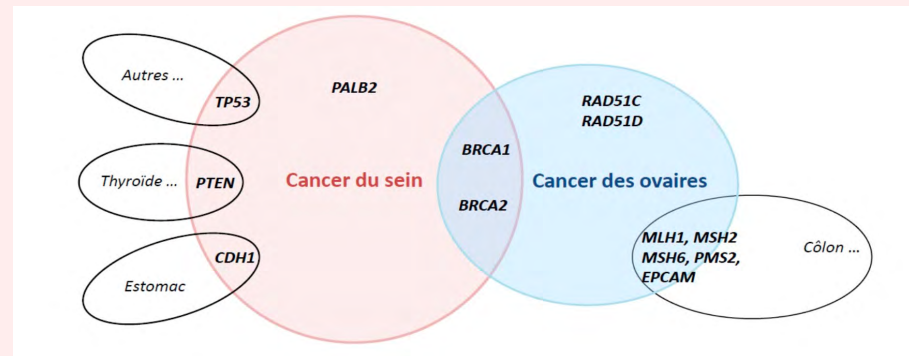
En Europe : triple négative ou haut risque RH+

Panel multigène



5% des familles concernées par un des 13 nouveaux gènes analysés

BRCA : Quel dépistage ?



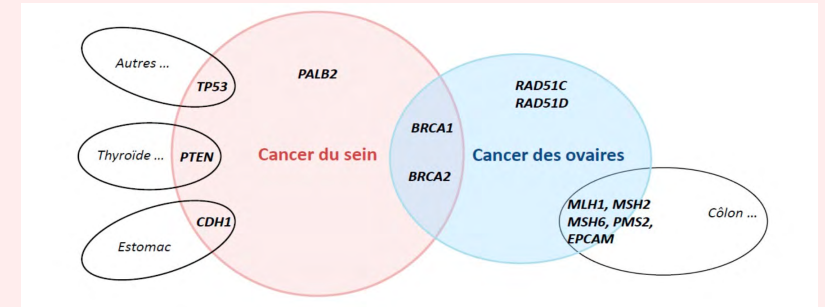
BRCA1 et BRCA2 = Risque très élevé

- Surveillance : examen clinique tous les **six mois à partir de 20 ans**
- **Modification clinique suspecte** mammaire entraîne **une imagerie**
- Imagerie débutée à **30 ans ou 5 ans avant** l'âge plus précoce de KS dans la famille
- **Dans ce cas uniquement IRM jusqu'à 30 ans**

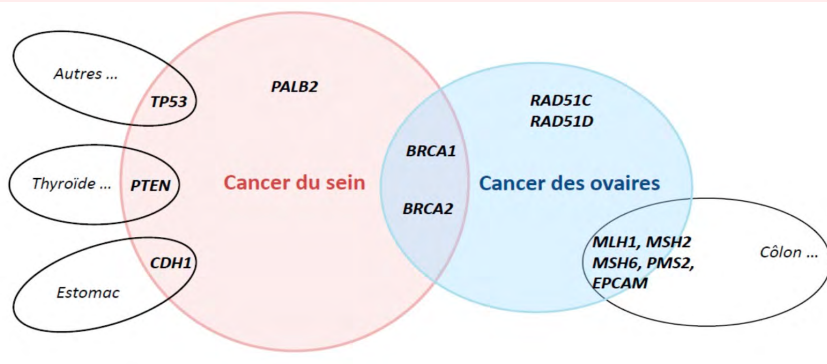
BRCA1 et BRCA2 = Risque très élevé

- **IRM mammaire annuelle / mammographie une seule incidence oblique (technique numérique plein champ) +/- une échographie. IRM précède mammographie**
- **IRM jusqu'à 65 ans** puis mammographie (2 incidences par sein) et arrêter l'IRM (sauf seins denses) puis mammographie (2 incidences par sein)

Li Fraumeni : gène TP53



- IRM mammaire annuelle dès l'âge de 20 ans et échographie mammaire
- **Radiosensibilité : Mammographie** systématique **pas recommandée**.
- Risque de tumeurs de localisations multiples : **IRM corps entier**
- **Risque majoritaire, après 30 ans = cancer du sein**
- La mastectomie RR est une alternative au dépistage.



RAD51 C et RAD51 D

- Haut risque de cancer de l'ovaire
- Prise en charge **mammaire indexée selon l'histoire familiale de KS** (HAS 2014)
- Patientes RAD51C/D : AB prophylactique bilatérale à partir de 45 ans
- Age adapté à l'histoire familiale de cancer de l'ovaire en cas de cancer précoce

Surveillance après MRR/MT +/- RM

- **Surveillance après mastectomie RR**

Niveau de risque bas ++ après chirurgies : caractère superficiel des récidives

Surveillance clinique annuelle

Examens d'imagerie ssi anomalies cliniques locales

Pas de surveillance systématique en imagerie

Antécédents de radiothérapie thoracique

Antécédents de LH

- **Sur-risque KS : 37 fois** celui de la population générale
- Childhood cancer Survivor Study : risque KS après irradiation en mantelet pour un LH **identique à celui d'un variant délétère de BRCA1 (30 % à 50 ans)**
- Age moyen de survenue KS après irradiation thoracique ++ 4^e décennie
- Pic apparition KS en moyenne 5 à 20 ans après le dernier traitement

Moskowitz CS. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. J Clin Oncol 2014;

Alm El-Din MA. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009

Antécédents de LH

HAS recommande

- Examen clinique annuel à partir de 8 ans après la fin de RTE = **au plus tôt à 20 ans**
- HAS (2014)/INCa (2015) recommandent surveillance « type BRCA » **à partir de 20 ans**
- IRM mammaire **annuelle à partir de 8 ans après la fin de l'irradiation**
- IRM + mammographie **annuelle (une incidence oblique) / échographie mammaire**

**Haut risque en dehors du risque avéré de
prédisposition héréditaire : Lésions frontières**

Haut risque en dehors du risque avéré de prédisposition héréditaire : Lésions frontières

C. Mathelin, E. Barranger, M. Boissier-Lacroix et al.

Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie 50 (2022) 107–120

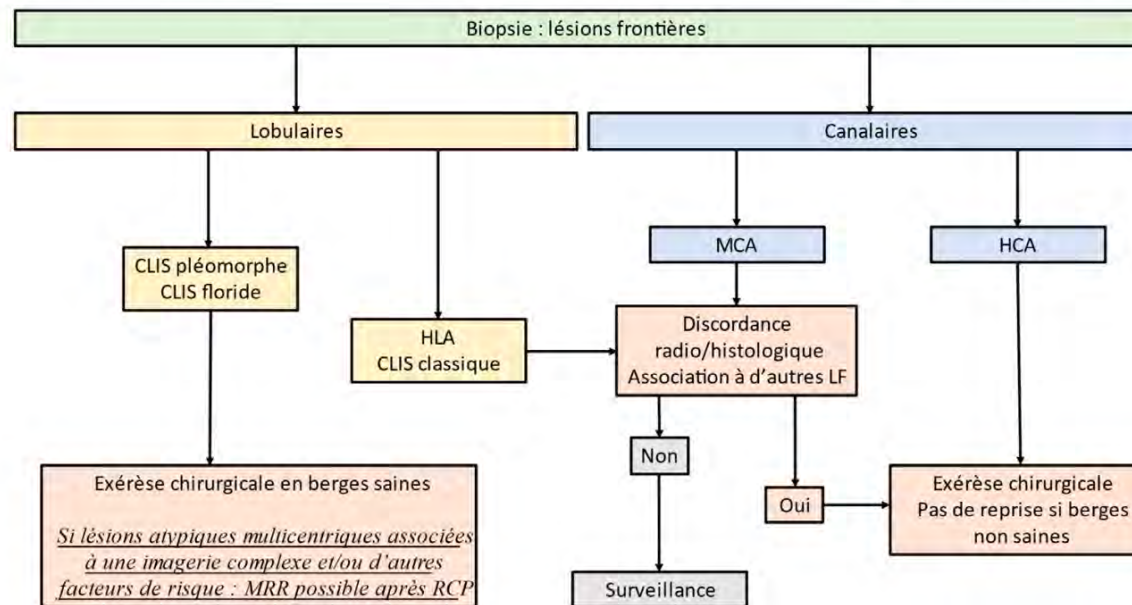


Fig. 1. Algorithme décisionnel devant une LF. CLIS : carcinome lobulaire in situ ; HLA : hyperplasie lobulaire atypique ; MCA : métaplasie cylindrique atypique ; HCA : hyperplasie canalaire atypique ; MRR : mastectomie de réduction de risque ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; LF : lésion frontière.

Quelle surveillance des lésions frontières

Haut risque en dehors du risque avéré de prédisposition héréditaire : Lésions frontières

- **HAS recommande :**

- Mammographie annuelle pendant 10 ans, +/- échographie mammaire
- Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a 50 ans ou plus : DO
- Si, au terme de cette période de 10 ans, la femme a moins de 50 ans :
mammographie +/- échographie mammaire tous les 2 ans jusqu'à 50 ans puis DO

NB hyperplasies atypiques et les CLIS suivi annuel 10 ans alors que les études montrent que le risque de développer un cancer infiltrant est environ de 1% par an avec un risque qui persiste pendant 25 ans

Femmes à suivi radiologique difficile

Femmes à suivi radiologique difficile : quelle surveillance ?

Seules femmes aux seins extrêmement denses type D ont des particularités consensuelles

Femmes aux seins extrêmement denses (type D selon BIRADS) : quelle surveillance

- Densité pas prise en compte en France = **FR ++ avant ménopause RR4/6**
- Densité mammaire élevée : FR KS et **récidive après un premier KS**, mortalité spécifique par cancer et FF de **non-détection**

Yeom YK. Screening mammography for second breast cancers in women with history of early-stage breast cancer: factors and causes associated with non-detection. BMC Med Imaging 2019

Bakker MF et al. Supplemental MRI Screening for women with extremely dense breast tissue. N Engl J Med 2019

Comstock CE. Comparison of abbreviated breast MRI vs. digital breast tomosynthesis for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening. JAMA 2020

Femmes aux seins extrêmement denses (type D selon BIRADS) : quelle surveillance



- Mammographie de dépistage mise en défaut : sous détection
- IRM : meilleure sensibilité, mais taux de biopsies inutiles accru

EUSOBI = Femmes aux seins extrêmement denses, surveillance non mammographique de 50 à 70 ans, tous les 2/3 ans. RMI exclusive

Début de surveillance selon autres FF

Femmes aux seins extrêmement denses (type D selon BIRADS) : quelle surveillance

Femmes 50-75 ans aux seins extrêmement denses (type D)

- IRM après mammographie dépistage normale : **Etude randomisée ECOG**
- **2 fois moins de cancers d'intervalle / mammographie seule tous les 2 ans**
- Détection significativement supérieure à tomosynthèse

Risque familial

Au moins un variant pathogène d'un gène de prédisposition héréditaire KS actuellement connu : 45 % des formes familiales observées

55 % des formes familiales sans variant délétère

- | Facteurs de risque | Gall | Claus | BRCA1/2 | BRCA1/2CA | BRIS | BRIS modifié |
|----------------------------------|------|-------|---------|-----------|------|--------------|
| Individuels | | | | | | |
| âge | | | | | | |
| race | | | | | | |
| histoire (MCI) | | | | | | |
| Asie asiatique | | | | | | |
| nombre tabulaire in situ | | | | | | |
| la mammographie | | | | | | |
| diagnostique et d'indication | | | | | | |
| sex | | | | | | |
| est traité et sous de hauteurs | | | | | | |
| à hauteurs | | | | | | |
| Familiaux | | | | | | |
| de diagnostic | | | | | | |
| à attention de cancer du sein | | | | | | |
| in situ, âge au diagnostic | | | | | | |
| testés, âge au diagnostic | | | | | | |
| testés, âge au diagnostic | | | | | | |
| in situ | | | | | | |
| ge au diagnostic | | | | | | |
| homme, âge au diagnostic | | | | | | |
| P du sein, âge au diagnostic | | | | | | |
| on et sous (et le même (au sein) | | | | | | |
| à âge au diagnostic | | | | | | |
| âge au diagnostic | | | | | | |
| (de naissance) | | | | | | |
| CA) ou BRCA2 | | | | | | |

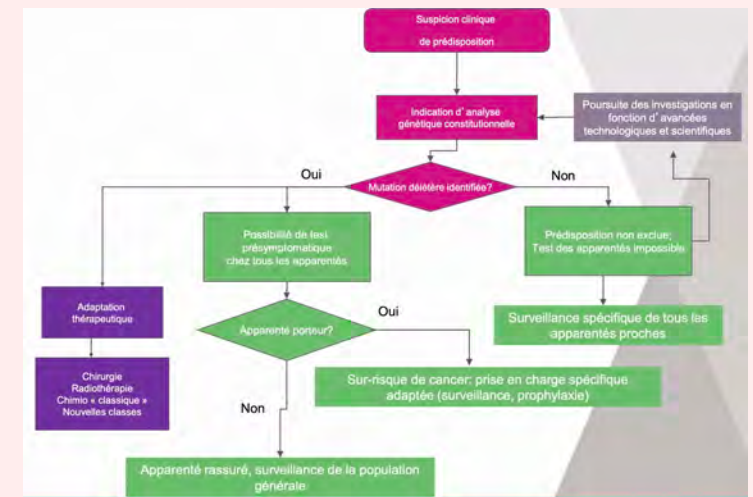
Facteurs de risque	Importance du facteur de risque	Commentaires
Âge > 50 ans > 50	6,5	Le facteur de risque le plus élevé
Nombre d'appareils au 1 ^{er} degré avec cancer du sein	1,4-13,6	L'histoire familiale est le second facteur de risque en importance derrière l'âge
Âge de la puberté (< 12 vs > 14)	1,7-3,5	Un âge ménarche < 12-13 ans a un effet mineur sur le risque de cancer du sein et n'est pas mentionné
Âge de la ménopause (< 55 vs > 55)	1,5-2,9	Le nombre d'années depuis la puberté rend compte de l'exposition à long terme aux oestrogènes
Âge au premier accouchement (< 30 vs > 30)	1,5-3,1	Un premier accouchement entre 20 et 30 ans a un effet mineur et n'est pas mentionné
Antécédent de biopsie du sein sans préjudice du résultat	1,3-1,8	
Coronaire bilobaire in situ	0,4-11 (18 ans après 20 ans)	Un facteur de risque et un prédiagnostic optionnel pour un carcinoma invasif ou loboplasmaire
Au moins une biopsie avec hyperplasie atypique	4,0-4,4	
Traitement hormonal substitutif	1,8	Non confirmé en France
Irradiation thoracique	Augmentation jusqu'à vingt fois, 0,7 l'âge de 22 ans	Données des survivants à l'exposition à la bombe d'Hiroshima. Risque majoré dans le cas d'une irradiation pour lymphome de Hodgkin
Haute densité mammaire à la mammographie	Risque multiplié par 1,8 à 4	Risque dose indéniable. Un contrôle de risque utilisant les modèles de CIUS, BCAFSD, RRS ou RADCAIS peut donner une indication
Consommation d'alcool supérieure à 15 g/jour	2,3	
Un verre et demi d'alcool par jour	1,3	
Index de masse corporelle (IMC) post-ménopausique	Un facteur multiplicatif de 1,19 pour chaque tranche de 5 kg/m ² d'augmentation de l'IMC	Pourrait être attribuable à une augmentation contingente des oestrogènes, notamment celle de la biodisponibilité de l'œstrogène

Scores de risque

- Trois modèles les plus récents : IBIS >BOADICEA >BRCAPRO
- CANrisk intègre nouvelle version BOADICEA, BRCAPRO, BCRAT, et IBIS
- **Le risque de KS population générale féminine : 11 % sur toute une vie en France**
- CANRisk : discrimine « **très haut risque** » (> 30 %) et **risque élevé (17–30 %)**

Risque familial élevé sans variant pathogène

- En cas d'antécédent familial de KS avec **score d'Eisinger ≥ 3 : oncogénétique**
- **Si mutation familiale identifiée mais non retrouvée, aucun dépistage spécifique**
- **Si absence de mutation : oncogénéticien évalue risque personnel de KS de la femme, au vu de son arbre généalogique et de son âge**
- **Sans variant délétère : risque élevé ou très élevé.**



Quelle surveillance selon niveau de risque

Quelle surveillance patientes à risque très élevé

Risque élevé déterminé par l'oncogénéticien en fonction de l'arbre généalogique :

Femmes risque >30 % : **Surveillance type BRCA**

Quelle surveillance patientes à risque élevé

Risque élevé déterminé par l'oncogénéticien en fonction de l'arbre généalogique :

Femmes risque entre 17-30 %

- **A partir de l'âge de 20 ans, un examen clinique annuel**
- **Dépistage 5 ans avant l'âge de survenue du premier cancer dans la famille et au plus tôt à partir de 40 ans avec une mammographie annuelle + échographie mammaire**
- **Si suivi radiologique plus précoce (avec IRM mammaire éventuelle) discutés au cas par cas**
- **A partir de 50 ans : mammographie +/- échographie mammaire tous les deux ans (DO)**

Dépistage standard : quelles recommandations

Stratégies actuelles de dépistage du cancer du sein : avantages connus

- Pays occidentaux, dépistage KS : systèmes nationaux de dépistage organisés
- Contrôle qualité double lecture des mammographies (sauf en Israël)
- Limites : **bénéfice limité, sensibilité imparfaite, sur-diagnostique, irradiation**
- **Plus de 20% des cancers surviennent avant 50 ans, 25% après 74 ans.**
- Selon pays : mammographies tous les 1/3 ans, à partir de 40-50 ans jusqu'à 69-74 ans

New York, Malmo 1 et 2, Édimbourg, comté de Suède 2, essais Canada 1 et 2, Stockholm, Goteborg, Age trial au Royaume-Uni

Myers ER et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA. 2015 Oct

Lauby-Secretan B, et al. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2015 Jun

Controverse autour du DO

- Taux de dépistage de 7,6 cancers pour 1000 mammographies
- Intérêt du dépistage avec **430 décès évités pour 100 000 femmes dépistées**
- Diagnostic précoce : ↓ taille lésionnelle, invasion ganglionnaire moindre

Controverse autour du dépistage collectif

SURDIAGNOSTIC : 10% maximum après dépistage organisé

Ce taux augmente significativement pour les mammographies effectuées avant 50 ans : réticences à l'abaissement de l'âge du début du DO

SUR-TRAITEMENT :

Risques induits par les sur-diagnostics : proposer une désescalade thérapeutique

82 surdiagnostics vs 70 femmes sauvées/ 10 000 dépistées en Suède

Balancing the benefits and detriments among women targeted by the Norwegian Breast Cancer Screening Program. Hofvind S, et al. J Med Screen 2016

Breast cancer incidence trends in Norway and estimates of overdiagnosis. van Luijt PA, et al. J Med Screen 2017

Controverse autour du dépistage collectif

Cancers radio induits

Vies sauvées: **400-800/100 000**

(1/250)



Cancer radio-induit : **1 à 10/100 000**

Quid entre 40-50 ans

- Effets délétères du dépistage seraient **plus élevés chez les femmes plus jeunes** :
 - **Radiotoxicité chez patientes particulières** (mutées, lymphome...)
 - Risque irradiation plus élevé : mammographies **plus précoces** sur seins jeunes plus sensibles
 - FP et FN ++ : moins bonnes performances mammographie : seins denses femmes jeunes
 - Risque de **surdiagnostic** plus élevé : plus grande fréquence **cancers in situ** non évolutifs

Quid entre 40-50 ans

- American Cancer Society : tous les ans à partir de 40 ans
- **NCCN** : tous les ans à partir de 40 ans
- **National Cancer Institute (NCI)** : tous les ans ou deux ans dès 40 ans
- American college of radiology: tous les ans à partir de 40 ans
- **National Health Service U.K. (NHSUK)** : tous les trois ans 47-73 ans

Mammographie de référence à partir de 45 ans - adapter le rythme de surveillance selon facteurs de risque

Controverse autour du dépistage avant 50 ans

- Pour éviter 1 décès il faut dépister **2100** femmes entre **40-49** ans
 - > **10** surdiagnostics et **700** mammographies positives à tort
- Pour éviter 1 décès il faut dépister 720 femmes entre 50-69 ans
 - > 4 surdiagnostics et 200 mammographies positives à tort
- Pour éviter 1 décès il faut dépister 450 femmes entre 70-74 ans
 - > 2 surdiagnostics et 90 mammographies positives à tort



Dépistage personnalisé : quelles modalités, quelle place

Problématiques

- Bornes d'âge : quid avant 50 ans, après 74 ans
- Même au sein des bornes 50-74 ans, des disparités +++
- Seul critère de l'âge imprécis



My PeBS

- *My PeBS*” pour “*My personal breast screening*”

Questionnaire de pré-éligibilité mis en place sur le site de My PeBS

Entre 40 et 70 ans : une 30Ne de départements répartis au sein de 10 régions métropolitaines

Sont exclues les **très hauts risques** : **atcdt personnel**, mutation génétique

Tirage au sort et répartition dans l'un des deux groupes

Essai clinique dure 6A1/2 en tout, dont deux ans et demi d'inclusion et quatre ans de suivi.

My PeBS

- **Projet de recherche**
- **Evaluer efficacité/faisabilité dépistage personnalisé KS, basé sur le risque individuel de chaque femme de développer un cancer du sein**
- **Coordonnée par UNICANCER, soutenue par CPAM et INCA**
- **MyPeBS compare dépistage personnalisé (risque individuel) / dépistage standard**

My PeBS

Etude clinique internationale multicentrique randomisée* qui recrutera 85 000 femmes résidant en Belgique, Espagne, France, Israël, Royaume-Uni ou Italie.



27 partenaires



**6 pays recruteurs : France – Royaume Uni – Belgique –
Italie – Israël – Espagne**



1000 médecins et scientifiques impliqués

My PeBS

Cette étude contrôlée randomisée comparera deux groupes de femmes :

- 1. Groupe Contrôle** : calendrier de dépistage organisé KS en vigueur dans leur pays
- 2. Groupe personnalisé** : calendrier de dépistage basé sur risque individuel de KS

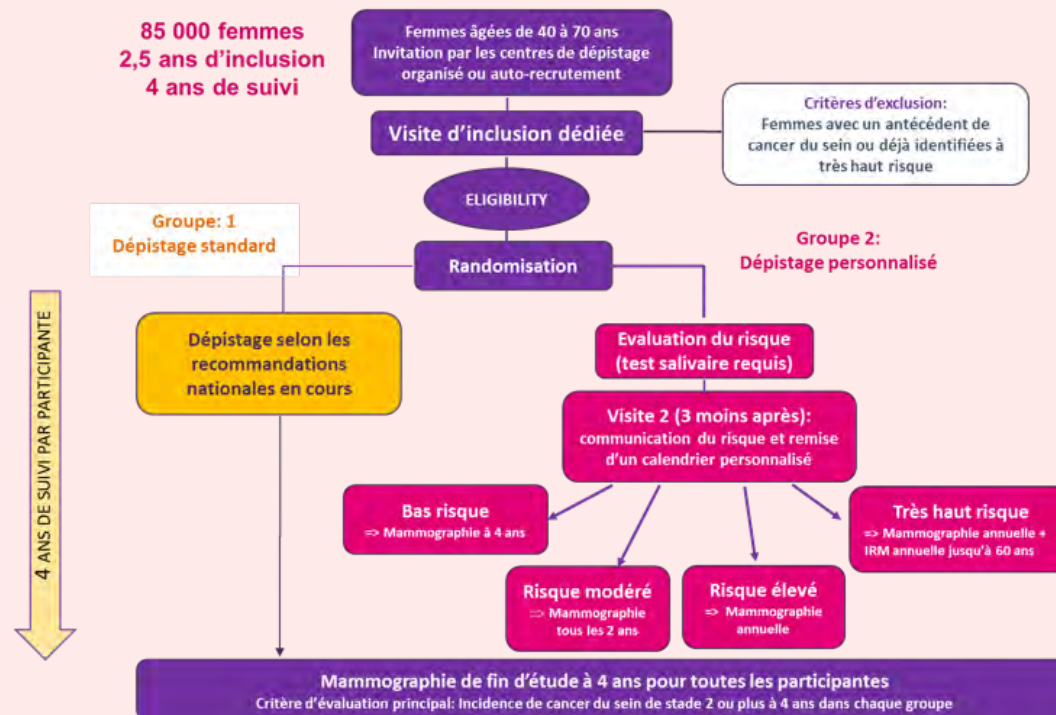
Score de risque estimé à partir de données médicales (personnelles et familiales) et génétiques (génotypage des polymorphismes d'intérêt, échantillon de salive).

Durée de participation active des femmes : 4 ans

Participant·es devront remplir des questionnaires en ligne une fois par an

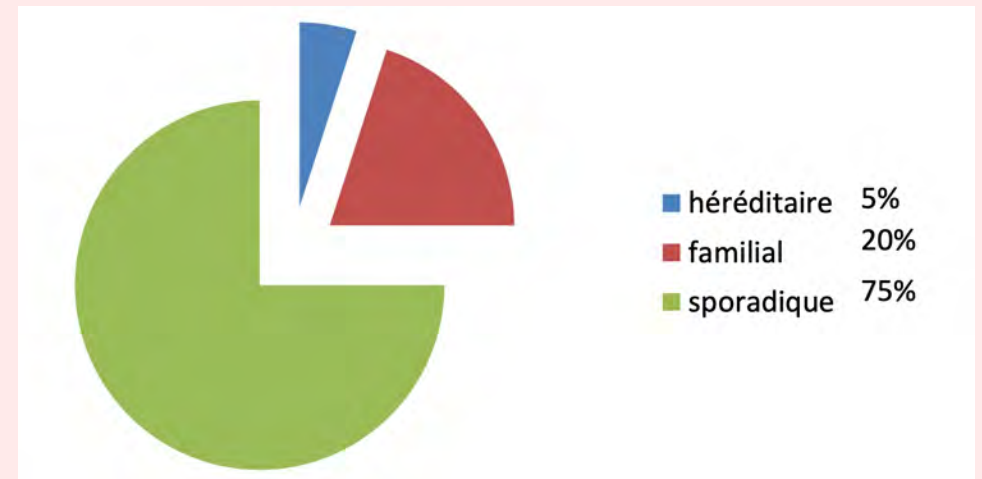
My PeBS

Schéma de l'étude



Rationnel du dépistage personnalisé :

- Diminuer la fréquence de dépistage chez les femmes à risque faible
- Renforcer le dépistage en cas de risque élevé
- Renforcer les avantages et diminuer les inconvénients

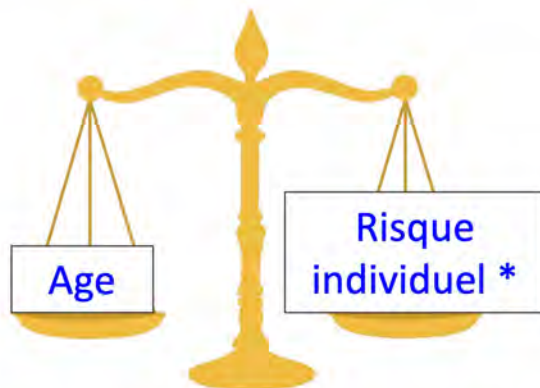


Mammotest versus Mammorisk

5 pays
26 partenaires

Incidence Stade II +

85.000 femmes



6,5 ans: 2,5 + 4

* 1/ Age
2/ ATCD
3/ Densité
4/ Score polygénique



Âge
(À partir de 40 ans)



Densité mammaire
(Mammographie)



Score Polygénique
(Test salivaire)*

* quand il est disponible

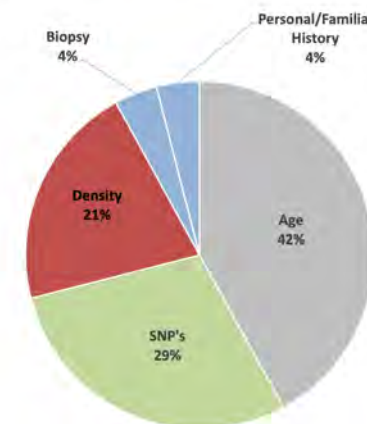


Antécédents familiaux

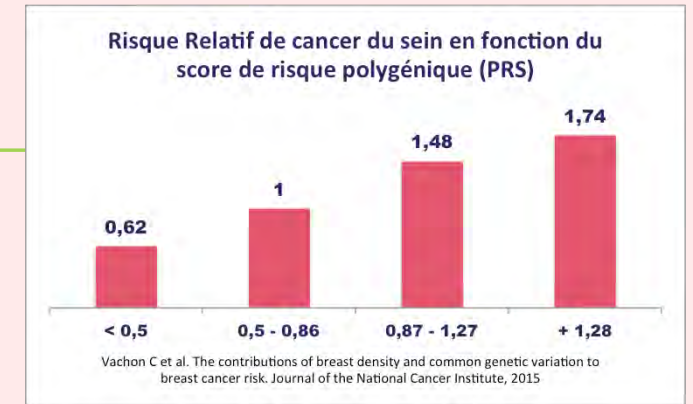


Antécédents de biopsie

Le poids des facteurs de risque dans le score global



Le « terrain » ou profil génétique pour le cancer du sein



- **Le score polygénique (PRS)** : résultat d'un test génétique, combinaison de plusieurs SNPs (Single Nucleotide Polymorphism)
- PRS statistiquement **indépendants des facteurs de risque cliniques** établis
- **Combinaisons de modèles de risques** : discriminer les groupes à risque élevé et faible

Messages

- Importance du dépistage collectif - critères de personnalisation (critère de l'âge insuffisant)
- Médecine prédictive / personnalisée : prédisposition génétiques /score de risque polygénique
- Sous estimation des formes génétiques - accès aux consultations oncogénétiques
- Plus grandes difficultés avec les formes familiales sans variant délétère

Messages

- Larges études prospectives en cours (Wisdom aux EU, MyPeBS en Europe)
 - **Approche personnalisée** du dépistage du cancer du sein
 - **Intensifier** le dépistage des femmes à **risque plus élevé**,
 - **Espacer** les examens de dépistage pour les **femmes à risque plus faible**
- Approche individualisée, plus recevable que le dépistage selon l'âge



Merci de votre attention