

CANCER DU SEIN :

ÉVALUATION INDIVIDUALISÉE DU RISQUE EN VUE D'UN DÉPISTAGE SUR MESURE

BLERET V (1), CUSUMANO P (1), DANTHINE D (1), DESREUX J (1), HOUET E (1),
REMACLE N (1), LIFRANGE E (1)

RÉSUMÉ : Le cancer du sein est la première cause de mortalité par néoplasie chez la femme de par le monde. À l'ère d'une médecine personnalisée, légitimement attendue par nos patientes, l'avenir du dépistage du cancer du sein passera par une évaluation du risque sur base individuelle, permettant d'adapter, au mieux, l'âge de début ainsi que la fréquence et le type des examens utiles pour ce dépistage. Cet article passe en revue les trois grandes catégories de facteurs de plus haut risque disponibles pour établir un score de risque adapté à chaque patiente.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein - Dépistage - Facteurs anamnétiques - Densité mammaire - Score de risque polygénique*

BREAST CANCER : INDIVIDUALIZED RISK ASSESSMENT FOR TAILOR-MADE SCREENING

SUMMARY : Breast cancer is the leading cause of neoplastic death in women around the world. In the era of personalized medicine, legitimately awaited by our patients, the future of breast cancer screening will depend on an individual-based risk assessment, making it possible to better adapt the age of onset, frequency and the type of examinations useful for this screening. This article reviews the three broad categories of highest risk factors available to establish a risk score appropriate for each patient.

KEYWORDS : *Breast cancer - Screening - Anamnestic factors - Breast density - Polygenic risk score*

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la première cause de mortalité par néoplasie chez la femme à travers le monde; en Europe, 404.920 nouveaux cas ont été diagnostiqués et 98.755 décès enregistrés en 2018 (GLOBOCAN 2018). Au vu de ce problème majeur de santé publique, la Revue Médicale de Liège avait entièrement consacré son numéro thématique de l'année 2011 au cancer du sein (numéro accessible online sur le site <https://www.rmlg.ulg.ac.be>, section archives, 2011, N° 5-6, 225-408).

Malgré cela, son dépistage de masse organisé (DMO) par mammographie exclusive fait, depuis plus de 20 ans, l'objet d'une controverse concernant tant le rapport bénéfice/inconvénient de cette approche monolithique, que la fréquence du screening et son âge de début. Nous connaissons l'hétérogénéité des cancers du sein, la grande variabilité du risque individuel et les limites de sensibilité du seul examen mammographique. Poursuivre un DMO selon un principe de «one size fits all» revient à ignorer ces connaissances acquises. À l'ère de la médecine individualisée, il serait légitime d'organiser un dépistage «sur mesure» adapté au risque personnel de chaque patiente afin de réduire les taux de «sous-diagnostics» (faux négatifs), mais aussi ceux de «sur-diagnostics»

(faux positifs) et leurs corollaires. Pour évaluer le risque propre à chaque patiente, nous disposons, actuellement, de trois grandes catégories de facteurs : les facteurs anamnétiques, la densité mammaire et les analyses de SNPs («Single Nucleotide Polymorphisms»). Les deux premiers (facteurs anamnétiques et densité mammaire) ont été validés à large échelle et sont utilisés depuis de nombreuses années en consultation de sénologie pour établir un profil de risque et des recommandations de dépistage sur base individuelle. Les analyses génomiques à la recherche de SNPs sont en cours d'évaluation et permettraient, éventuellement, d'affiner nos recommandations de surveillance (1, 2).

LES FACTEURS ANAMNÉTIQUES ET LES MODÈLES MULTIVARIÉS

Lors de la consultation, plusieurs facteurs de risque sont identifiés à l'anamnèse (**Tableau I**) (3-6).

Le facteur «âge» est le seul facteur sur lequel se base actuellement le DMO, alors même que seulement 50 % des cancers du sein se manifestent entre 50 et 69 ans. Sachant que la probabilité pour une femme de bénéficier d'un dépistage dépend de son risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie, l'utilisation de facteurs de risque anamnétiques individuels en supplément de l'âge permet de classer les femmes en différents groupes de risque.

Ces autres facteurs, exception faite des antécédents familiaux et personnels de cancer du sein ou de lésion à haut risque, ne possèdent

(1) Service de Sénologie, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Facteurs de risques anamnestiques. Tableau réalisé sur base de différents articles mentionnés dans ce texte (3-6).

Facteurs de risque	Risque relatif
ÂGE (≥ 50 ANS VS < 50 ANS)	6,5
INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)	
25 ≤ IMC < 30 (surpoids)	1,21
IMC ≥ 30	1,29
ÂGE À LA MÉNARCHE (< 12 ANS VS ≥ 14 ANS)	1,2-1,5
ÂGE À LA MÉNOPAUSE (≥ 55 ANS VS < 55 ANS)	1,5-2,0
TRAITEMENT HORMONAL DE SUBSTITUTION	1,1-1,6
ÂGE À LA 1 ^{ÈRE} NAISSANCE (> 30 ANS VS < 20 ANS)	1,3-2,2
ANTÉCÉDENTS PERSONNELS DE LÉSIONS MAMMAIRES	
Biopsie mammaire pour lésion bénigne	1,5-1,8
Hyperplasie atypique	4,0-4,4
Carcinome <i>in situ</i>	8-10
IRRADIATIONS DE LA PAROI THORACIQUE DANS L'ENFANCE, L'ADOLESCENCE OU CHEZ LE JEUNE ADULTE	1,7-4,2
ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DE CANCER MAMMAIRE	
1 parente au 1 ^{er} degré	1,7-1,9
2 parentes au 1 ^{er} degré	2,4-3,6
3 parentes ou plus au 1 ^{er} degré	2,0-7,5
1 parente au 1 ^{er} degré < 50 ans	2,2-2,5
1 parente au 1 ^{er} degré ≥ 50 ans	1,6-2,0

qu'un impact limité lorsqu'ils sont utilisés de façon isolée. Mais ils gagnent en intérêt lorsqu'ils sont combinés dans des modèles mathématiques multivariés.

La plupart des modèles développés utilisent des variables multiples basées sur les antécédents familiaux de cancer du sein, les antécédents personnels de lésions mammaires à risque, l'imprégnation hormonale endogène ou exogène, etc. (Tableau I).

Parmi les modèles multivariés validés, certains modèles à orientation génétique, tels que BOADICEA (Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm model) et BRCAPROTM, se concentrent sur le risque héréditaire et seront moins utiles dans la population générale ciblée par le dépistage. Les modèles les mieux adaptés à cette population sont les suivants : le modèle Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT) dit de Gail, le modèle de l'International Breast cancer Intervention Study (IBIS) dit de Tyrer-Cuzick et le modèle du Breast Cancer Screening Consortium (BCSC) (5). Dans leurs nouvelles versions, tous ces modèles intègrent la densité radiolo-

gique des seins qui est un facteur de risque majeur validé (cf. infra).

Pour le calcul du risque individuel, nous utilisons depuis plusieurs années, en consultation, de sénologie le modèle de Tyrer-Cuzick, modèle qui évalue le mieux les différentes catégories de risque (6).

Les programmes de DMO n'utilisent pas ces modèles en routine, vraisemblablement pour des raisons de faisabilité dans le cadre organisationnel du dépistage.

Actuellement, des modèles multivariés sont utilisés dans l'étude européenne MyPeBS et l'étude américaine WISDOM, deux études prospectives randomisées à large échelle évaluant, en termes de performance et de faisabilité, une stratégie de dépistage basée sur le risque individuel de chaque patiente (7, 8).

LA DENSITÉ MAMMAIRE

La densité mammaire est établie lors de la mammographie; elle exprime la proportion de tissu radiologiquement dense (tissu fibro-glandulaire) par rapport au tissu graisseux de plus faible densité radiologique. La classification BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'American College of Radiology (ACR) identifie quatre classes de densité mammaire (Tableau II) (9).

La densité mammaire, essentiellement génétiquement déterminée, est également influencée par différents facteurs tels que l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) et les traitements hormonaux de substitution.

Initialement évaluée de manière subjective visuelle, elle a ensuite été objectivée, de façon reproductible, en utilisant des mesures planimétriques, puis volumétriques. La densité mammaire est associée, non seulement, à une diminution de la sensibilité de la mammographie, mais également à une élévation du risque

Tableau II. Classification BIRADS. Adapté de Spak et coll. (9).

Catégorie BIRADS	Description (4 ^{ème} et 5 ^{ème} éditions)	% de tissu glandulaire (4 ^{ème} édition)
A	Graisseux	< 25 %
B	Densité fibro-glandulaire éparsée	25-50 %
C	Hétérogénément dense	50-75 %
D	Extrêmement dense	> 75 %

de cancer du sein. Lorsqu'on passe d'une densité mammographique BIRADS A à BIRADS D, on observe une chute de sensibilité de l'examen mammographique de plus de 30 %. L'utilisation de la mammographie digitalisée 3D (tomosynthèse), inaugurée dans notre service en 2010, améliore la sensibilité de l'examen mammographique par rapport à la mammographie digitalisée classique 2D et ce, tout particulièrement chez les patientes à seins denses (10, 11).

Par ailleurs, comparativement aux seins en involution graisseuse quasi complète, le risque à 5 ans de développer un cancer du sein est multiplié par 3 pour les patientes à seins de densité BIRADS C et par 4,5 pour celles avec une densité BIRADS D (10-12).

Les programmes actuels de DMO excluent l'usage de la tomosynthèse et ne prennent pas en compte la densité mammaire BIRADS C dans leurs recommandations de surveillance.

Sachant que les seins de densité élevée BIRADS C et D sont présents chez plus de 50 % des femmes âgées de 40 à 49 ans, plus de 40 % de celles âgées de 50 à 59 ans et encore au moins chez 30 % des plus de 60 ans, il nous apparaît important de discuter avec les patientes de ce risque spécifique lié à la densité mammaire, ainsi que des recommandations qui en découlent en termes de fréquence et des modalités de screening (12, 13).

Les facteurs anamnestiques et la densité mammaire ont guidé, jusqu'à présent, nos recommandations de surveillance en consultation de sénologie (14). Un 3^{ème} facteur, l'analyse des SNPs, pourrait à l'avenir renforcer la pertinence de ces recommandations.

LES ANALYSES À LA RECHERCHE DE SNPs

Les SNPs correspondent chacun à la variation d'une seule paire de bases nucléotidiques situées à un endroit spécifique de l'ADN, présentes chez minimum 1 % de la population. Ils représentent 90 % de l'ensemble des variations génétiques humaines. Ces SNPs, de par leur caractère commun et leur faible pénétrance, jouent un rôle différent des mutations génétiques à pénétrance haute ou modérée qui sont beaucoup plus rares. Ces mutations telles que BRCA1 ou II, ATM, CHEK2, PALB2, bien que conférant une majoration élevée du risque de développer un cancer du sein, ne sont associées qu'à une faible proportion des cancers diagnostiqués dans la population générale (5 à

10 % des cancers du sein sont attribuables à une mutation génétique identifiée ou non) (15).

A contrario, chaque SNP pris isolément est associé à une augmentation faible du risque de cancer mammaire (OR 1.01-1.30), mais leur association est responsable d'un effet multiplicatif et, dès lors, le risque devient potentiellement important. L'utilisation de l'effet combiné d'un nombre variable de ces SNPs permet d'établir un score de risque polygénique ou «Polygenic Risk Score» (PRS) (16-22).

Initialement calculé sur la base de 77 SNPs associés à un risque accru de cancer du sein (1), ce PRS a ensuite pris en compte 182 SNPs identifiés à l'occasion de plus de 100 études génomiques. Plus récemment, Mavaddat et coll. (21) ont défini un PRS basé sur l'identification de 313 SNPs.

Ce PRS à 313 SNPs fait l'objet d'une évaluation prospective dans l'étude européenne My PEBS («My Personal Breast Screening») (8). L'étude randomisée My PeBS vise à améliorer la qualité du dépistage en basant les recommandations sur une analyse multivariée prenant en compte les facteurs anamnestiques, la densité mammaire et un PRS de 313 SNPs (Figure 1). Une seconde étude prospective, menée par les Américains, la WISDOM Study («Women Informed to Screen Depending On Measures of risk») évalue un autre PRS de 96 SNPs. Ces études, dont les résultats sont attendus pour 2025, visent à établir quatre catégories de risque pour les patientes : faible risque, risque moyen, risque élevé et risque très élevé (7, 8). Seuls des résultats positifs de ces études permettront de valider l'intérêt additionnel des PRS par rapport aux facteurs anamnestiques combinés à la densité mammaire dans l'identification des groupes de patientes à risque de cancer du sein.

Il faut donc rester prudent face aux démarches commerciales actuelles ciblant tant les médecins que les patientes et incitant à l'utilisation et à la facturation de tests d'analyse SNPs non remboursés. En effet, les conclusions de ces tests, insuffisamment validés, sont susceptibles d'étiqueter des patientes «à risque» ou, au contraire, de rassurer des patientes et ce, de façon inadéquate. C'est la raison pour laquelle nous ne pratiquons pas ces tests actuellement dans notre service, d'autant plus qu'ils ne reposent, actuellement, que sur un nombre limité de SNPs.

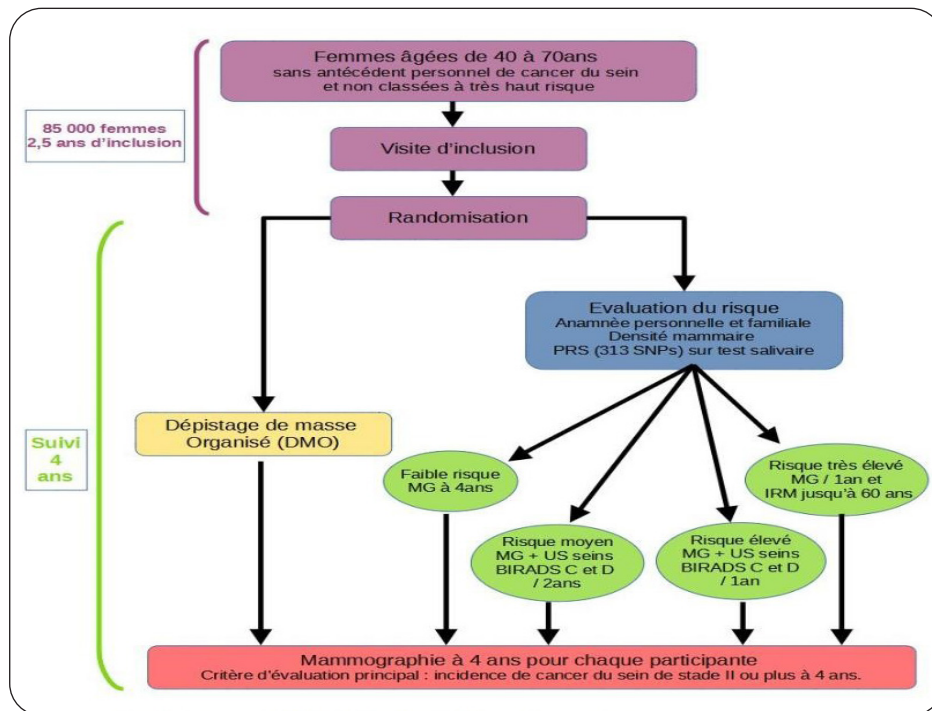


Figure 1. Schéma de l'étude MyBePS. Adapté de (8).

CONCLUSION

À l'ère d'une médecine personnalisée, non seulement sur le plan thérapeutique (23) mais aussi diagnostique, et légitimement attendue par nos patientes, l'avenir du dépistage du cancer du sein passera par une évaluation du risque sur base individuelle, permettant d'adapter au mieux l'âge de début, la fréquence et le type des examens (clinique, mammographique, échographique, voire par IRM) utiles pour ce dépistage.

À l'occasion d'une première consultation de sénologie, nous définissons, depuis de nombreuses années, ces modalités de surveillance sur base d'un profil de risque établi par les facteurs anamnestiques et la densité mammographique (14). Les analyses de SNPs permettront peut-être d'affiner nos recommandations, mais les données actuelles ne nous autorisent pas à recommander en routine ces tests non remboursés, dont les résultats risquent d'inquiéter inutilement un certain nombre de patientes.

Les études en cours, MyPeBS et WISDOM, devraient nous éclairer sur les apports respectifs de ces différentes catégories de facteurs de plus haut risque pour une approche plus efficiente du dépistage du cancer du sein.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vachon C, Pankratz V, Scott C et al. The contributions of breast density and common genetic variation to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2015;**107**:dju397.
2. Cuzick J, Brentnall A, Dowsett M. SNPs for breast cancer risk assessment. *Oncotarget* 2017;**8**:99211-12.
3. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2000;**342**:564-71.
4. Overholser L, Shagisultanova E, Rabinovitch RA, et al. Breast cancer following radiation for Hodgkin lymphoma: clinical scenarios and risk-reducing strategies. *Oncology* 2016;**30**:1063-70.
5. Louro J, Posso M, Hilton Boon M, et al. A systematic review and quality assessment of individualised breast cancer risk prediction models. *Br J Cancer* 2019;**121**:76-85.
6. Terry M, Liao Y, Whittemore A, et al. 10-year performance of four models of breast cancer risk: a validation study. *Lancet Oncol* 2019;**20**:504-17.
7. Esserman LJ, WISDOM Study, Athena Investigators WISDOM. Study: breaking the deadlock in breast cancer screening debate. *NPJ Breast Cancer* 2017;**3**:34.
8. My Personalized Breast Screening (MyPeBS). En ligne: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03672331> - Dernière consultation le 19/03/2021.
9. Spak A, Plaxco J, Santiago L, et al. BI-RADS® fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging* 2017;**98**:179-90.
10. Von Euler-Chelpin M, Lillholm M, Vejborh I, et al. Sensitivity of screening mammography by density and texture: a cohort study from a population-based screening program in Denmark. *Breast Cancer Res* 2019;**21**:111.
11. Phi XA, Tagliafico A, Houssami N, et al. Digital breast tomosynthesis for breast cancer screening and diagnosis in women with dense breasts - a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2018;**18**:380.

12. Lee C, Chen L, Elmore J. Risk-based breast cancer screening: implication of breast density. *Med Clin North Am* 2017;**101**:725-41.
13. Price ER, Hargreaves J, Lipson JA, et al. The Californian Breast Density Information Group : a collaborative response to the issues of breast density, breast cancer risk, and breast density notification legislation. *Radiology* 2013;**269**:887-92.
14. Swenen L, Bleret V, Lifrange E, Compère S. Nouvelle approche du dépistage du cancer du sein. *Rev Med Liege* 2017;**72**:87-91.
15. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med* 2015;**372**:2243-57.
16. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, et al. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst* 2015;**107**:dju036.
17. Chatterjee N, Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet* 2016;**17**:392-406.
18. Vachon C, Scott C, Tamimi R, et al. Joint association of mammographic density adjusted for age and body mass index and polygenic risk score with breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2019;**21**:68.
19. van Veen EN, Brentnall AR, Byers H, et al. Use of single-nucleotide polymorphisms and mammographic density plus classic risk factors for breast cancer risk prediction. *JAMA Oncol* 2018;**4**:476-82.
20. Zhang X, Rice M, Tworoger SS, et al. Addition of a polygenic risk score, mammographic density and endogenous hormones to existing breast cancer risk prediction models: a nested case-control study. *PLoS Med* 2018;**15**:e1002644.
21. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet* 2019;**104**:1-14.
22. Yanes T, Young MA, Meiser B, et al. Clinical applications of polygenic breast cancer risk: a critical review and perspectives of an emerging field. *Breast Cancer Res* 2020;**22**:21.
23. Jérusalem G, Collignon J, Josse, CI et al. Cancer du sein : de la thérapie ciblée à la médecine personnalisée. *Rev Med Liege* 2015;**70**:269-76.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr V. Bleret, Service de Sénologie, CHU Liège, Belgique.
Email : valerie.bleret@matble.be