Sénologie

Surveillance radiologique des femmes à risque de cancer du sein

RÉSUMÉ : Les femmes à haut et très haut risque de cancer du sein doivent bénéficier d'une surveillance radiologique spécifique. La surveillance des femmes à très haut risque repose sur l'IRM mammaire associée à une mammographie par une seule incidence. La période de surveillance spécifique va de 30 à 65 ans. Les femmes à haut risque auront une surveillance annuelle par mammographie avec deux incidences.

Le test d'Eisinger permet facilement d'apprécier le risque génétique et d'adresser les patientes en consultation d'oncogénétique. L'étude européenne MyPeBS incluant 85 000 femmes va tenter de démontrer l'intérêt d'un dépistage personnalisé.

M. BENJOAR
Centre d'imagerie Manin Crimée, PARIS.

Près de 54 000 cas de cancers du sein ont été diagnostiqués en 2015. Environ 2 femmes sur 1 000 seraient porteuses d'une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2* en France [1], près de 21 000 personnes porteuses de cette mutation ont été identifiées entre 2003 et 2014 dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique [2]. L'identification et la surveillance de ces patientes représentent un nouveau défi pour permettre une prise en charge soit prophylactique, avant qu'un éventuel cancer se déclare, soit précoce en cas de cancer déclaré.

La surveillance radiologique des femmes à risque de cancer du sein a récemment été codifiée par l'INCa dans des recommandations datant de 2017. Nous allons séparer la surveillance radiologique des femmes à très haut risque de celles à haut risque.

Score d'Eisinger

Il est recommandé de réaliser ce score chez toute patiente bénéficiant d'une mammographie (radiologue) ou lors de toute consultation médicale (***fig. 1***). Il permet d'apprécier le risque génétique de cancer du sein et d'adresser les patientes vers une consultation d'oncogénétique en cas de score ≥ 3. Par exemple, toute femme ayant chez une de ses apparentées directes (mère ou sœur) un antécédent de cancer du sein à moins de 40 ans doit bénéficier d'une consultation d'oncogénétique. L'équipe décidera ou non d'un test

CALCUL DU SCORE D'EISINGER ET CONDUITE À TENIR

Mutation *BRCA1/2* identifiée dans la famille	5
Cancer du sein chez une femme avant 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 avant 70 ans	4

RÉSULTATS

3 ou + :
consultation d'oncogénétique

Inférieur à 3 :
dépistage organisé

Source : Cancer du sein – Quelles modalités de dépistage, pour quelles femmes ? (INCa, septembre 2015)

Fig. 1 : Score d'Eisinger.

Sénologie

génétique et du type de surveillance radiologique à réaliser

Femmes à très haut risque (mutation *BRCA1* ou *BRCA2*)

Les femmes porteuses d'une mutation de *BRCA1* ou de *BRCA2* présentent un risque à la fois plus élevé mais aussi plus précoce de survenue d'un cancer du sein que dans la population générale. Le risque cumulé à 70 ans de cancer du sein est de 51 à 75 % pour une femme porteuse d'une mutation de *BRCA1* et de 33 à 54 % pour une mutation de *BRCA2* [3]. Les cancers du sein surviennent plus précocement en cas de mutation *BRCA1* que de mutation *BRCA2*. L'âge médian au diagnostic est de 40-42 ans pour *BRCA1* et de 43-45 ans pour *BRCA2* [4]. Les cancers du sein chez les patientes *BRCA1* sont plus souvent "triple négatifs" que dans la population générale.

Une surveillance clinique simple commence à l'âge de 20 ans. La surveillance radiologique commence à 30 ans. Elle repose sur le couple IRM/mammographie. Les deux examens doivent être réalisés par la même équipe et dans un temps rapproché. La surveillance IRM n'est recommandée que jusqu'à 65 ans (***fig. 2***).

Les recommandations américaines conseillent un début du dépistage IRM à 25 ans sans limitation dans le temps, les recommandations anglaises un début à 30 ans et un arrêt à 50 ans et, enfin, les recommandations néerlandaises un début à 30 ans et une fin à 60 ans.

L'IRM chez les patientes à très haut risque a une sensibilité comprise entre 80 et 90 % et une spécificité de 80 % lors de la première IRM [5], qui augmente lors des IRM suivantes, allant jusqu'à 92 % [6].

L'interprétation de l'IRM doit être rigoureuse notamment lors du premier examen, avec une description exhaustive de l'ensemble des masses et des rehaussements non masse. Toute masse tissulaire détectée en IRM puis visualisée en échographie, même si elle présente des caractéristiques ACR3, doit bénéficier d'un prélèvement histologique pour ne pas méconnaître une lésion agressive de grade 3. Tous les rehaussements non masse doivent être répertoriés et souvent contrôlés. Un classement ACR3 de la première IRM est fréquent en raison de rehaussements multiples chez ces femmes jeunes non ménopausées. Les contrôles suivants nécessitent la comparaison avec l'antériorité pour ne pas entraîner d'inutiles faux positifs ainsi qu'une angoisse chez les patientes. Certains signes sémiologiques doivent alerter le radiologue, notamment la présence d'une masse prépectorale (***fig. 3***), d'une masse de contours irréguliers. Les cancers agressifs de ces patientes peuvent apparaître comme des masses pseudo-bénignes avec des contours très discrètement irréguliers. Les cancers de grade 3 peuvent ressembler à des fibroadénomes (***fig. 4***).

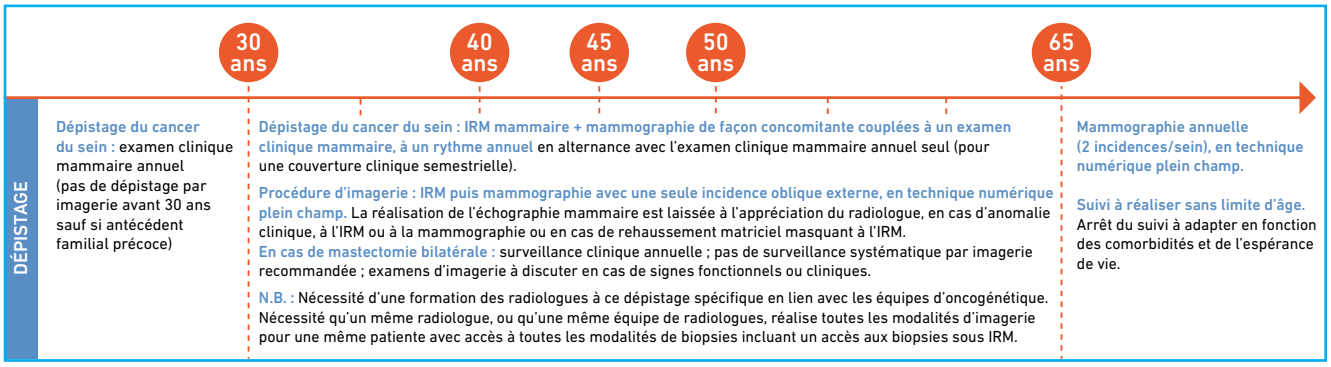

Fig. 2 : Surveillance des femmes à très haut risque (INCa 2017).

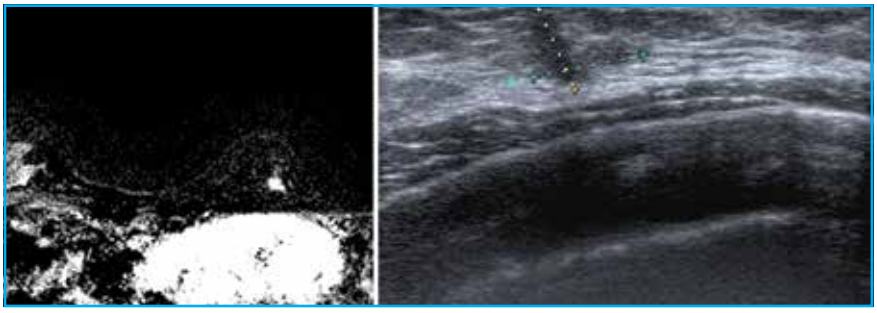

Fig. 3 : Lésion ACR5 prépectorale du QIE du sein gauche chez une patiente de 38 ans mutée *BRCA1* (corrélation IRM échographie), diagnostic final CCI grade 2. CCI : cancer canalaire invasif ; QIE : quadrant intéro-externe.

Fig. 4 : Masse pseudo-bénigne, mais contours microlobulés CCI grade 3 chez une patiente mutée *BRCA1*. CCI : cancer canalaire invasif

Plusieurs études ne montrent pas de bénéfice de l'adjonction de la mammographie à l'IRM. Dans le sous-groupe des femmes *BRCA2* de moins de 40 ans, la mammographie améliore le dépistage de 34 % [7]. La mammographie va permettre de dépister d'éventuels cancers intracanalaires se traduisant par des foyers de microcalcification (faux négatifs de l'IRM). Au premier tour de dépistage, il faut réaliser 527 mammographies pour trouver un cancer supplémentaire pour les *BRCA1* contre 94 pour les *BRCA2*. Aux tours de dépistage suivants, il faut réaliser 717 mammographies pour un cancer supplémentaire pour les *BRCA1* contre 231 pour les *BRCA2*. Seuls doivent être réalisés deux clichés obliques externes en technique numérique plein champ. La tomosynthèse n'est pas recommandée, les clichés de face non plus. Le rationnel est de limiter au maximum l'irradiation chez des patientes jeunes avec une sensibilité aux rayonnements ionisants plus marquée que dans la population générale. Une étude de cohorte retrouve un risque augmenté chez les femmes mutées ayant une irradiation > 17 mGy [8].

Une deuxième étude de cohorte n'étudiant que les mammographies ne retrouve pas de risque augmenté [9]. Néanmoins il faut limiter l'irradiation au maximum dans le dépistage. Le cliché oblique externe est recommandé car il explore un plus grand volume de glande que le cliché de face.

La réalisation d'une échographie mammaire est laissée à l'appréciation du radiologue. Elle n'est pas systématique en cas d'IRM et de mammographie classée ACR2. Elle va être indiquée dans le cas d'une anomalie détectée à l'IRM pour la caractériser, c'est une échographie de "*second look*" pour éventuellement envisager un prélèvement histologique. Elle peut aussi être réalisée en cas de rehaussement masquant important, faisant ainsi diminuer la sensibilité de détection en IRM.

POINTS **FORTS**

- La surveillance des femmes à très haut risque repose sur l'association entre mammographie (1 incidence) et IRM mammaire.
- Cette surveillance est recommandée de 30 à 65 ans.
- Elle doit être réalisée par une équipe entraînée ayant accès aux biopsies sous IRM.
- Les femmes à haut risque peuvent bénéficier d'un dépistage individuel par mammographie à partir de 40 ans.
- L'avenir est au dépistage personnalisé, l'étude européenne MyPeBS va évaluer son intérêt.

En cas d'anomalie détectée sur une de ces deux techniques, des explorations complémentaires peuvent être réalisées : cliché de face en mammographie, tomosynthèse, agrandissements, échographie de *second look*… L'équipe de radiologie doit pouvoir proposer l'ensemble des techniques de prélèvements histologiques pour ces patientes : microbiopsie simple sous échographie, macrobiopsie sous échographie, sous stéréotaxie et sous IRM. Les recommandations insistent bien sur la possibilité d'accès à une biopsie sous IRM.

Après 65 ans, une surveillance spécifique par IRM n'est plus recommandée. Les patientes seront surveillées par une mammographie complète (2 incidences) chaque année. Une tomosynthèse pourra être réalisée.

En cas de cancer déclaré et traité chez ces patientes, une surveillance par IRM et mammographie complète (2 incidences) est recommandée. Cette surveillance IRM sera maintenue jusqu'à 65 ans, une simple surveillance par mammographie annuelle pourra ensuite être proposée.

En cas de projet de chirurgie prophylactique par mastectomie bilatérale chez des patientes indemnes de cancer du sein, un bilan mammographique et IRM de moins de 6 mois classé ACR2 devra être disponible. Après la mastectomie, aucune surveillance radiologique n'est nécessaire, même en cas de conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire. Une simple surveillance clinique est recommandée.

La surveillance radiologique chez ces patientes va avoir un impact psychologique non négligeable. L'IRM, par ses faux négatifs et par les procédures complémentaires qu'elle implique, augmente de façon significative l'anxiété des patientes. Il est important d'informer les femmes sur la possibilité de résultat faussement positif du dépistage pouvant justifier des examens complémentaires ou un suivi rapproché. L'anxiété étant un facteur prédictif de sélection pour la chirurgie de réduction du risque, il est important de s'assurer du caractère bien informé du choix des femmes.

Les études observationnelles ne montrent pas de différence statistiquement significative de survie entre les femmes suivies par IRM et celles suivies par mammographie seule [10]. Cependant, une étude prospective récente montre une tendance à l'amélioration de la survie sans métastases pour les patientes porteuses d'une mutation de *BRCA1* suivies par IRM et mammographie annuelles par rapport au groupe contrôle sans dépistage par imagerie [11].

Sénologie

Les patientes atteintes des syndromes de Li-Fraumeni ou d'ataxie télengectasique vont être aussi considérées à très haut risque sans mutation *BRCA*. Elles bénéficieront donc d'un dépistage IRM annuel.

Femmes à haut risque

Ce haut risque peut être d'origine non génétique : antécédent d'irradiation thoracique (maladie de Hodgkin), antécédent d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique, antécédent de carcinome lobulaire *in situ*. Ce haut risque peut être aussi d'origine génétique, chez des femmes présentant des scores d'Eisinger élevés avec des recherches de mutations *BRCA1* ou *2* non concluantes. Les femmes aux antécédents de cancer du sein invasif ou canalaire *in situ* sont aussi considérées à haut risque.

Ces patientes ne doivent pas bénéficier du dépistage organisé et doivent entrer dans le cadre d'une surveillance spécifique. Celle-ci repose cette fois sur une mammographie complète pouvant être couplée à une tomosynthèse (***fig. 5***). La surveillance doit débuter à 40 ans ou 5 ans avant l'âge de survenue chez la plus jeune apparentée. Elle est annuelle, le recours à l'IRM mammaire n'est pas systématique et se fait au cas par cas après discussion avec l'équipe d'oncogénétique. Les patientes ayant des antécédents d'hyperplasie atypique doivent bénéficier de cette surveillance rapprochée pendant 10 ans puis peuvent de nouveau rentrer dans le cadre du dépistage organisé.

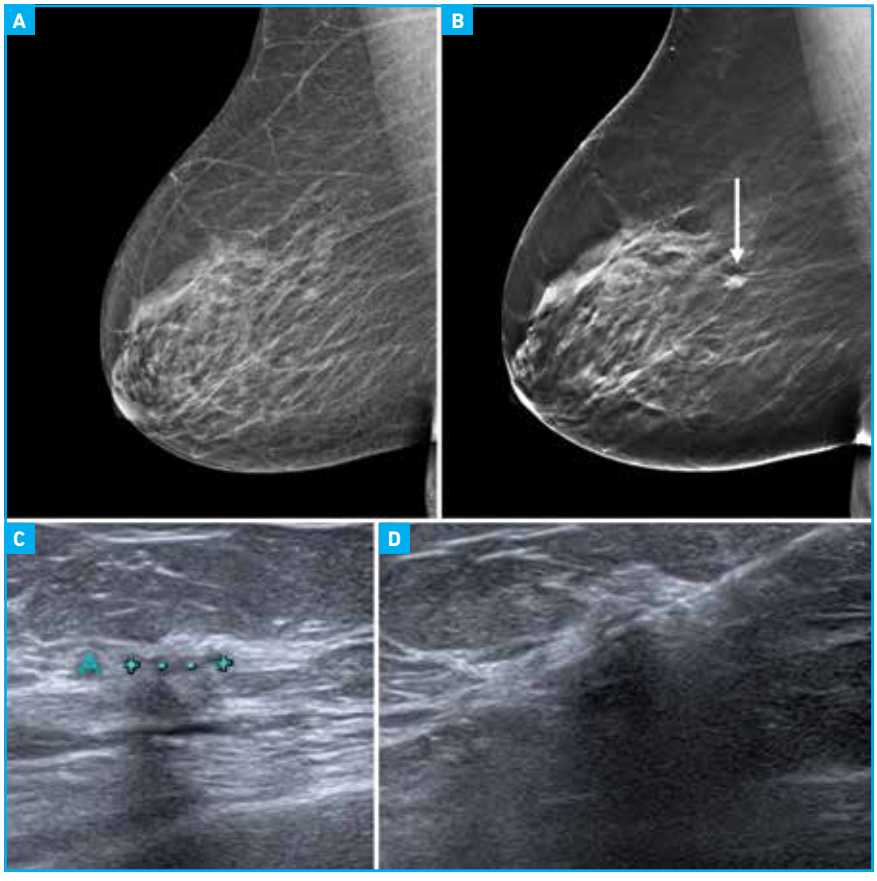

Fig. 5 : Exemple chez une femme à haut risque. **A :** cliché oblique externe droit ; **B :** cliché de tomosynthèse montrant une opacité spiculée ; **C :** échographie montrant la masse ACR5 ; **D :** microbiopsie sous échographie avec résultat final de CCI de grade 2.

L'échographie mammaire est laissée à l'appréciation du radiologue, elle n'est pas systématique sauf en cas d'antécédent de cancer. Elle se fera en fonction de l'antériorité et de la densité mammaire (recommandée en cas de densité Bi-RADS C ou D)

Femmes à risque "moyen"

Ces patientes ne présentent pas de surrisque particulier en dehors du fait d'être une femme et d'avoir plus de 50 ans. Elles peuvent bénéficier du dépistage organisé du cancer du sein avec une mammographie tous les 2 ans de 50 à 74 ans. Chaque mammographie aura une seconde lecture pour permettre de diminuer le taux de faux négatifs. Les patientes reçoivent une convocation de l'organisme chargé du dépistage. La mammographie est prise en charge à 100 %. L'échographie n'est pas systématique et laissée à l'appréciation du radiologue, notamment pour les densités mammaires de type C et D de Bi-RADS.

Perspectives

La tendance actuelle est de proposer un dépistage personnalisé aux patientes en évaluant au mieux les facteurs de risque. Une première consultation centrée sur l'évaluation du risque de cancer du sein et de l'utérus va être proposée à toutes les femmes de 25 ans et sera prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

L'étude européenne MyPeBS (*My Personal Breast cancer Scanning*), qui commence en 2018 pour une durée de 6 ans avec un projet d'inclusion de 85 000 femmes au niveau européen, a pour but de prouver l'intérêt d'un dépistage stratifié en fonction des facteurs de risque personnels des patientes. Les patientes avec un très haut risque prouvé sont exclues de l'étude. L'évaluation du risque associera les antécédents personnels et familiaux, le statut hormonal, la densité mammaire et, enfin, un test sali-

Sénologie

vaire pour analyse du polymorphisme génétique. La fréquence des mammographies sera adaptée en fonction du risque personnel.

MyPeBS évaluera également si cette stratégie personnalisée de dépistage peut réduire les conséquences potentielles négatives du dépistage standard par mammographie, notamment les biopsies inutiles suite à des "faux positifs" ou les surdiagnostics entraînant des surtraitements. De plus, l'étude comparera l'impact sociopsychologique et socioéconomique des deux stratégies de dépistage, en évaluant la satisfaction des femmes et leur anxiété.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF *et al.* Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International *BRCA1*/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst*, 2006;98:535-544.
2. Antoniou A, Pharoah PDP, 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;72:1117-1130.
3. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol*, 2007;25:1329-1333.
4. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL *et al.* Pathology of breast and ovarian cancers among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of *BRCA1*/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012;21:134-147.
5. Sardanelli F, Podo F, Santoro F *et al.* Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): final results. *Invest Radiol*, 2011;46:94-105.
6. Warner E, Causer PA, Wong JWN *et al.* Improvement in DCIS detection rates by MRI over time in a high-risk breast screening study. *Breast J*, 2011;17:9-17.
7. Phi X-A, Saadatmand S, De Bock GH *et al.* Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer*, 2016;114:631-637.
8. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF *et al.* Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of *BRCA1*/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ*, 2012;345:e5660.
9. Giannakeas V, Lubinski J, Gronwald J *et al.* Mammography screening and the risk of breast cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat*, 2014;147:113-118.
10. Evans DG, Gareth ED, Kesavan N *et al.* MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2014;145:663-672.
11. Saadatmand S, Vos JR, Hooning MJ *et al.* Relevance and efficacy of breast cancer screening in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers above 60 years: a national cohort study. *Int J Cancer*, 2014;135:2940-2949.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.