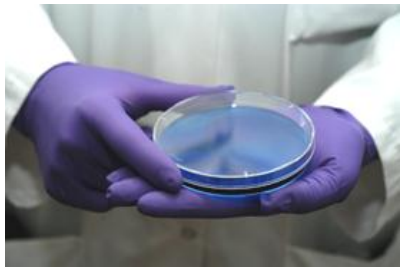
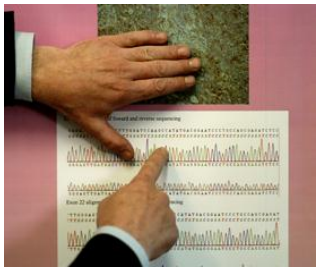



Institut de cancérologie Gustave Roussy

Histoire naturelle du cancer du sein: prédisposition, susceptibilité en réponse à l'irradiation

Dr. Sofia Rivera, Dr Suzette Delaloge

Journée « faibles doses » 19/03/2013

Institut de cancérologie GUSTAVE ROUSSY
VILLEJUIF - www.igr.fr

⇢ Le Cancer du Sein

- ✓1 er cancer chez la femme:
  - ✓53000 nouveaux cas/an actuellement en France
  - ✓une femme sur 9
  - ✓en moyenne à 60 ans
- ✓1 ère cause de décès par cancer chez la femme: > 11000/an en France

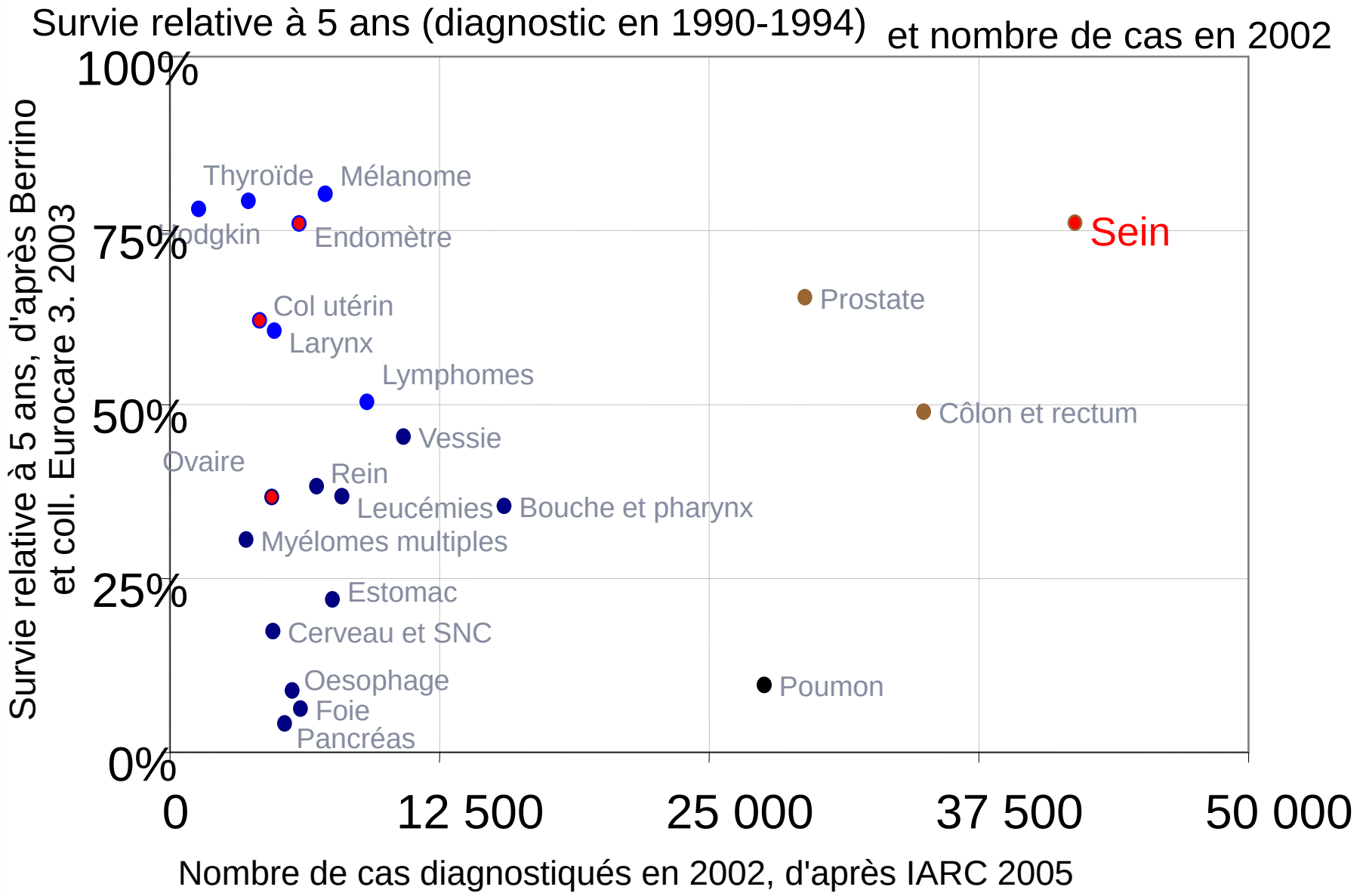
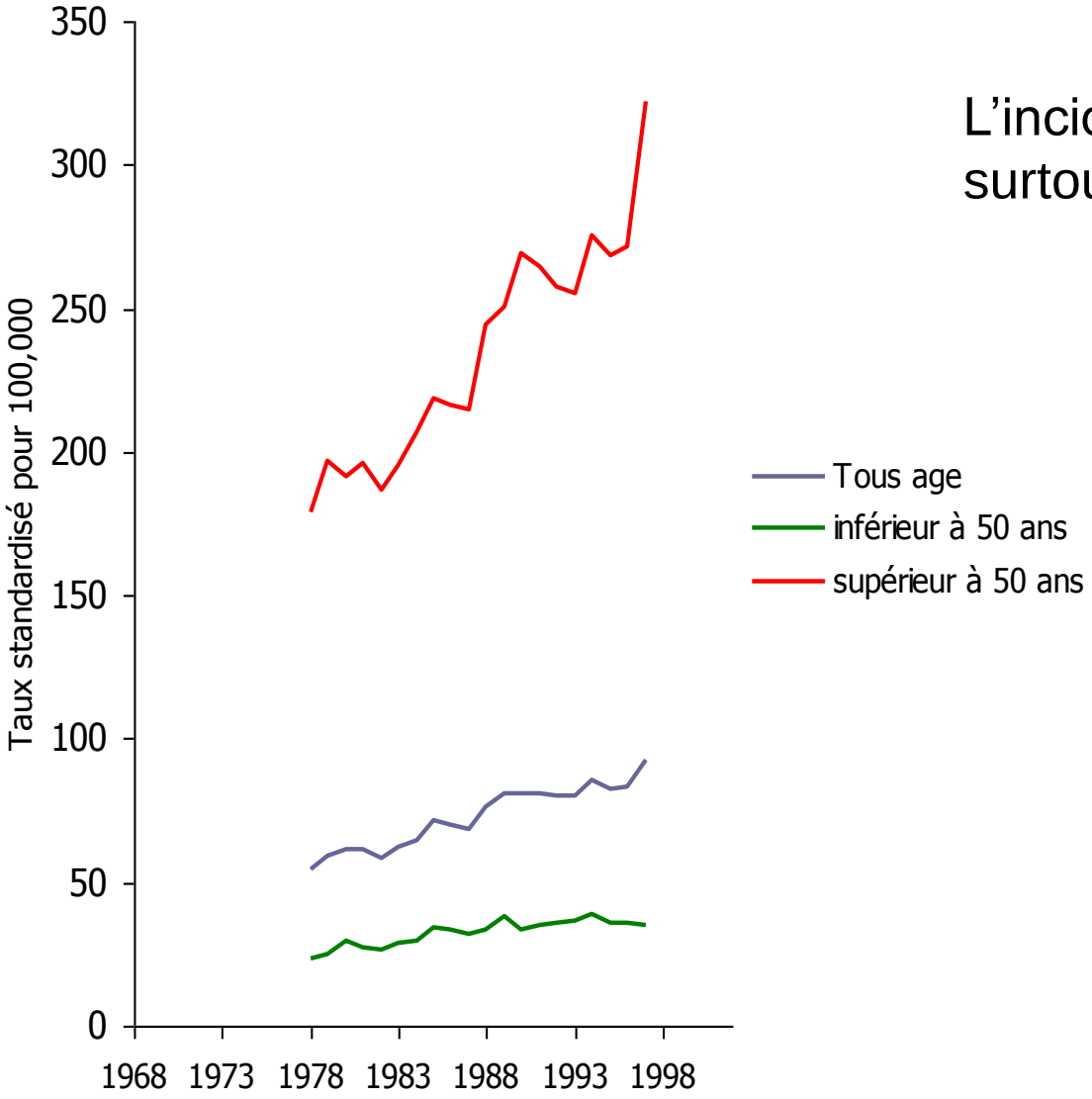
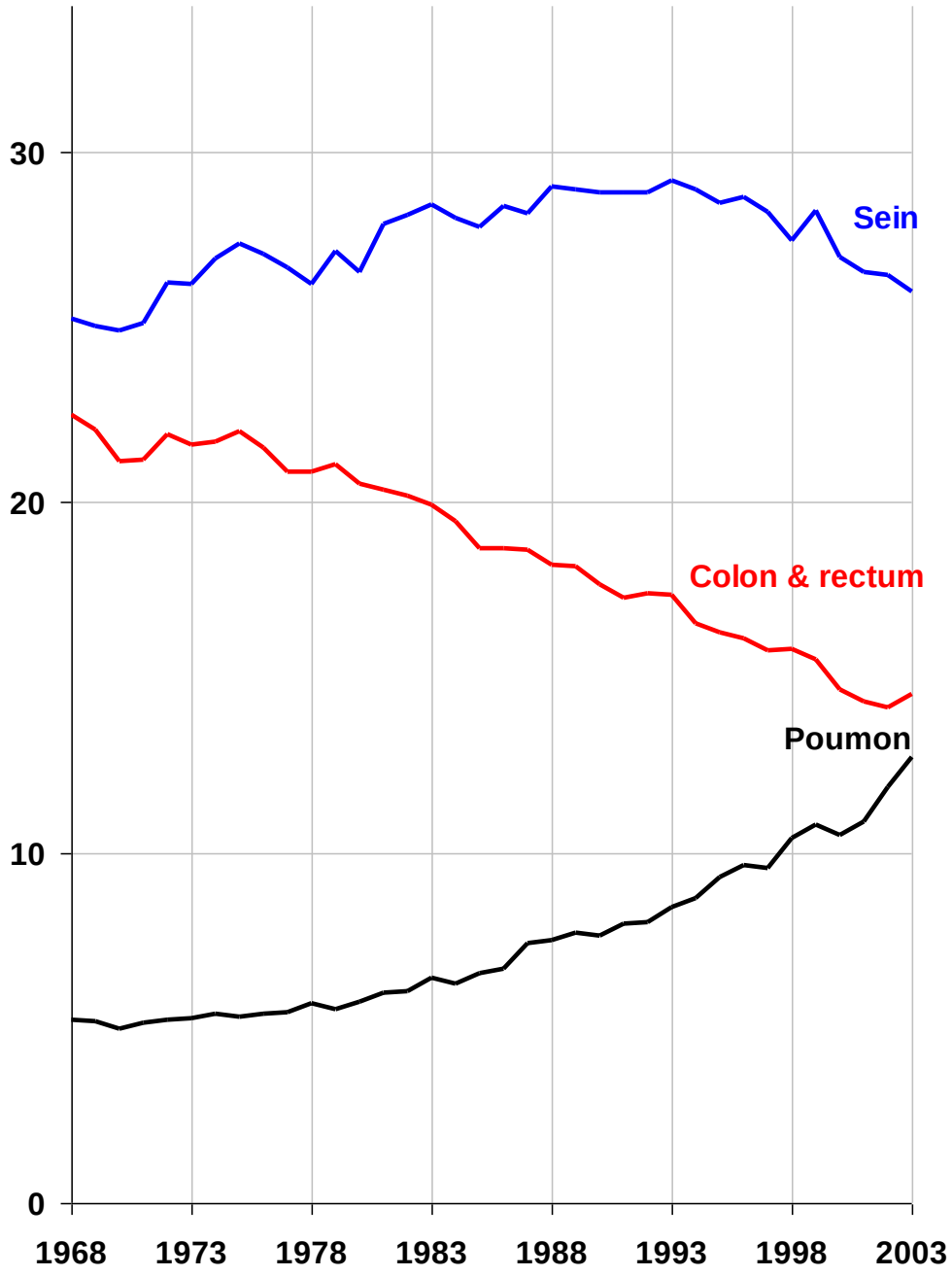

Survie relative à 5 ans (diagnostic en 1990-1994) et nombre de cas en 2002
Survie relative à 5 ans, d'après Berrino et coll. Eurocare 3. 2003
100%
75%
50%
25%
0%
0
12 500
25 000
37 500
50 000
Nombre de cas diagnostiqués en 2002, d'après IARC 2005
Thyroïde
Mélanome
Hodgkin
Endomètre
Sein
Prostate
Col utérin
Larynx
Lymphomes
Côlon et rectum
Vessie
Ovaire
Rein
Leucémies
Bouche et pharynx
Myélomes multiples
Estomac
Cerveau et SNC
Oesophage
Foie
Pancréas
Poumon

Fig. 4 – Incidence du cancer du sein par age



L'incidence augmente, surtout après 50 ans



La mortalité baisse:
-Dépistage et diagnostic précoces
-Traitements adjuvants

⇢ Risque de rechute à 10 ans si cancer de 2 cm, grade 2, 60 ans, RE+ RP+ Her2- N-?

1. 10%
2. 25%
3. 50%
4. 70%

er Edition Affichage Favoris Outils ?
Précédente Rechercher Favoris
sse https://www.adjuvantonline.com/breastnew.jsp OK Lie

Adjuvant! Online

Decision making tools for health care professionals

Adjuvant! for Breast Cancer (Version 8.0)

Patient Information

Age: 60

Comorbidity: Minor Problems

ER Status: Positive

Tumor Grade: Grade 2

Tumor Size: 1.1 - 2.0 cm

Positive Nodes: 0

Calculate For: Relapse

10 Year Risk: 25 Prognostic

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm: Aromatase Inhibitor for 5 yrs

Chemo: Anthra. (Overview 2000)

Hormonal Therapy: 56

Chemotherapy: 26

Combined Therapy: 67

No additional therapy:

68.4 alive and without cancer in 10 years.

24.0 relapse.

7.6 die of other causes.

With hormonal therapy: Benefit = 12.1 without relapse.

With chemotherapy: Benefit = 5.4 without relapse.

With combined therapy: Benefit = 14.7 without relapse.

Print Results PDF | Access Help and Clinical Evidence | Images for Consultations

© 2003-2011 Adjuvant! Inc.

erminé Internet

- Risque de décès par cancer à 10 ans si cancer de 2 cm, grade 2, 60 ans, RE+ RP+ Her2- N-?

1. 8%
2. 15%
3. 25%
4. 30%

er Edition Affichage Favoris Outils ?
Précédente Rechercher Favoris
sse https://www.adjuvantonline.com/breastnew.jsp OK Lie

Adjuvant! Online

Decision making tools for health care professionals

Adjuvant! for Breast Cancer (Version 8.0)

Patient Information

Age: 60

Comorbidity: Minor Problems

ER Status: Positive

Tumor Grade: Grade 2

Tumor Size: 1.1 - 2.0 cm

Positive Nodes: 0

Calculate For: Mortality

10 Year Risk: 8 Prognostic

Adjuvant Therapy Effectiveness

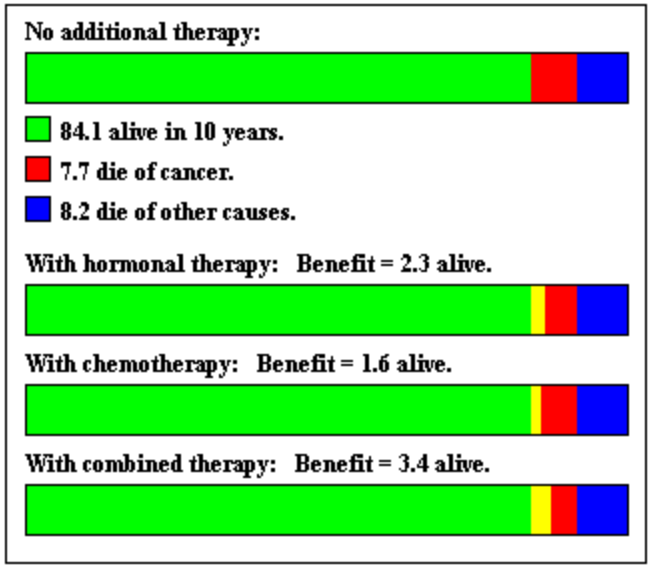
Horm: Aromatase Inhibitor for 5 yrs

Chemo: Anthra. (Overview 2000)

Hormonal Therapy: 32

Chemotherapy: 23

Combined Therapy: 48



Print Results PDF | Access Help and Clinical Evidence | Images for Consultations

© 2003-2011 Adjuvant! Inc.

erminé Internet

⇢ Survie spécifique à 10 ans

- **20% lorsqu'il existe des métastases d'emblée au diagnostic**
- **90% lorsque le diagnostic est fait à un stade localisé**

Expression des gènes: Le cancer du sein n'est pas une entité unique : portraits moléculaires

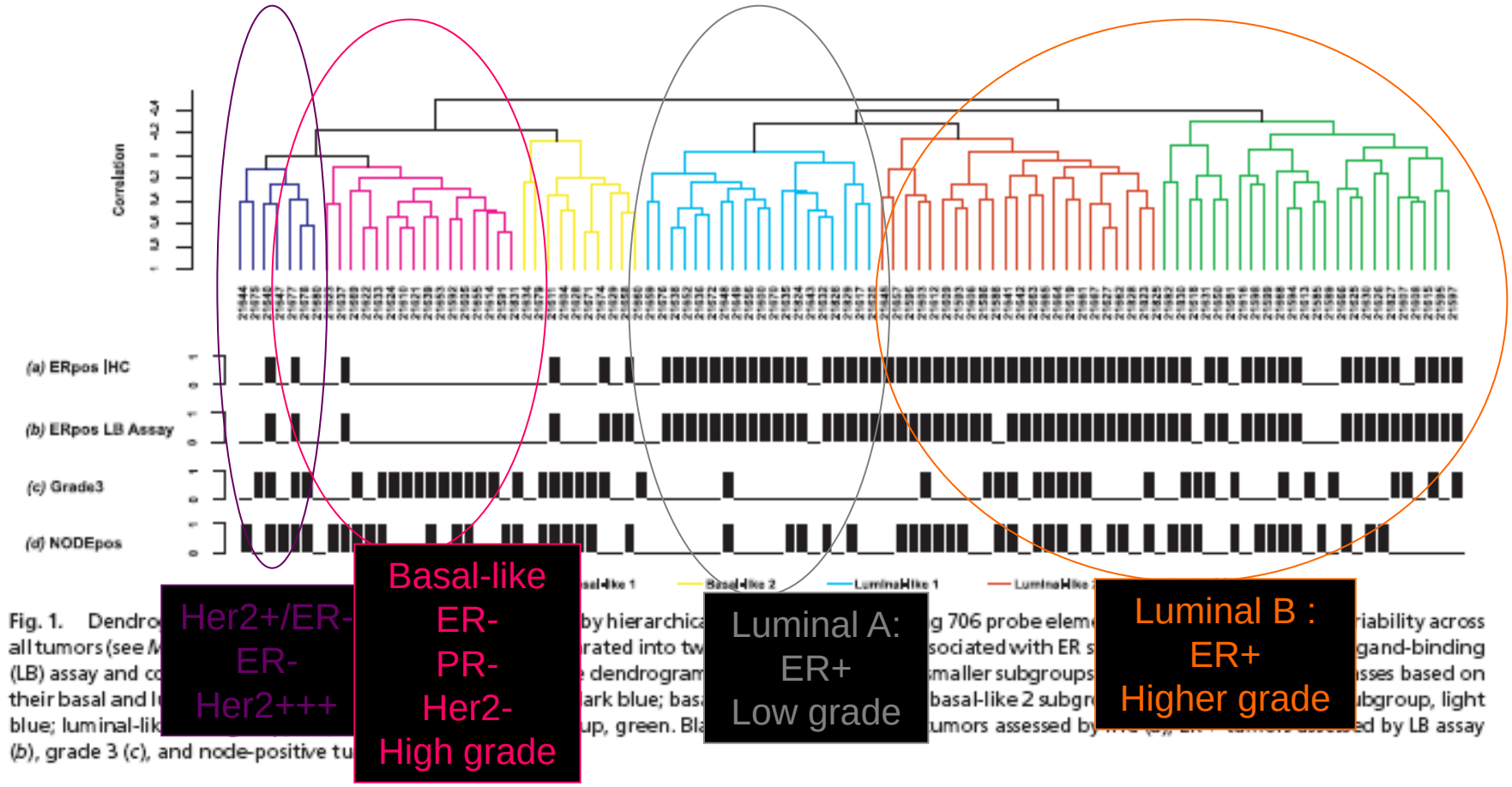
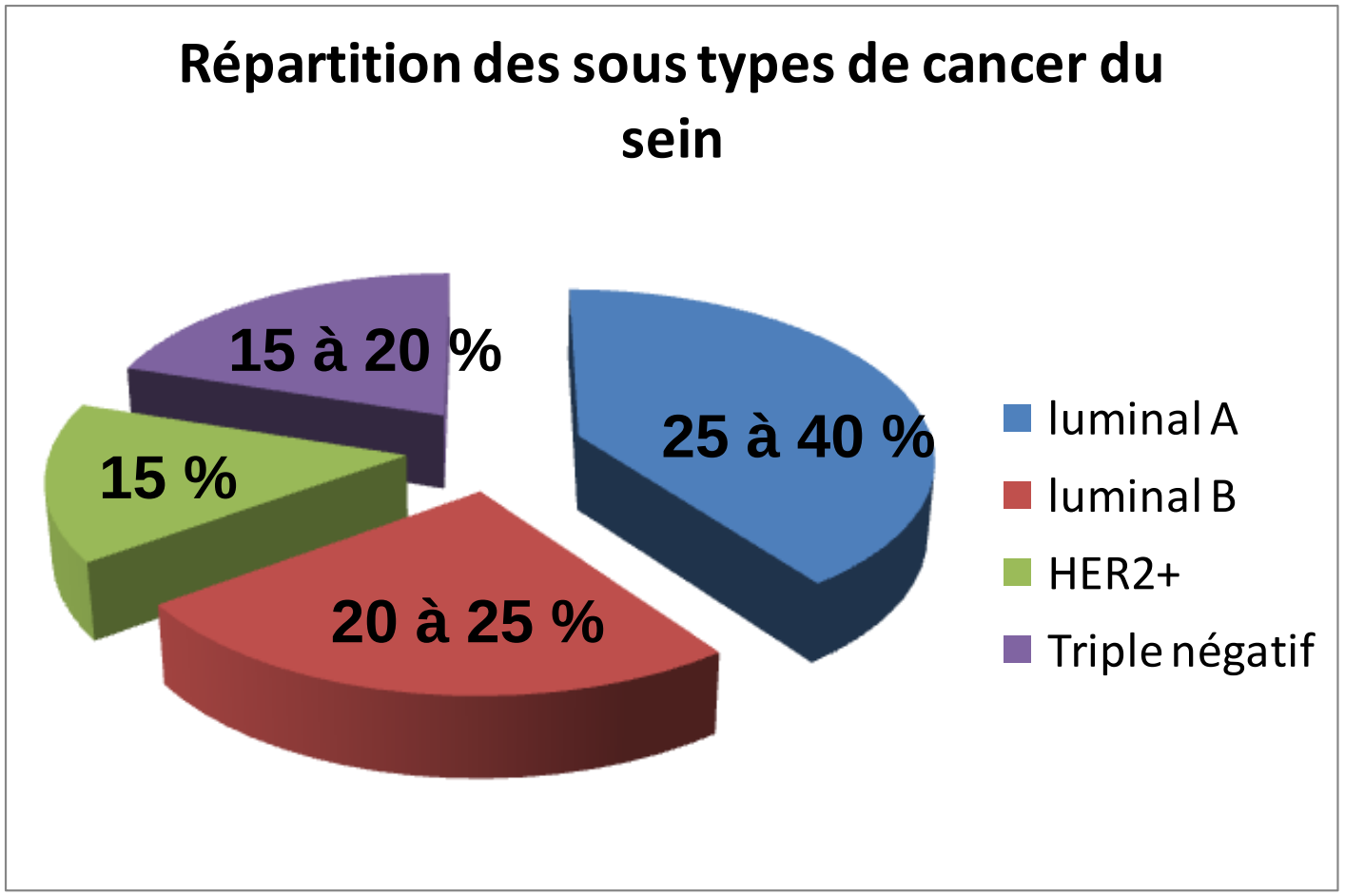


Fig. 1. Dendro… by hierarchica… g 706 probe elem… riability across all tumors (see *M*… rated into tw… sociated with ER s… gand-binding (LB) assay and co… dendrogram… maller subgroups… sses based on their basal and l… ark blue; basa… basal-like 2 subgr… ubgroup, light blue; luminal-lik… up, green. Bla… umors assessed by … d by LB assay (*b*), grade 3 (*c*), and node-positive tu…

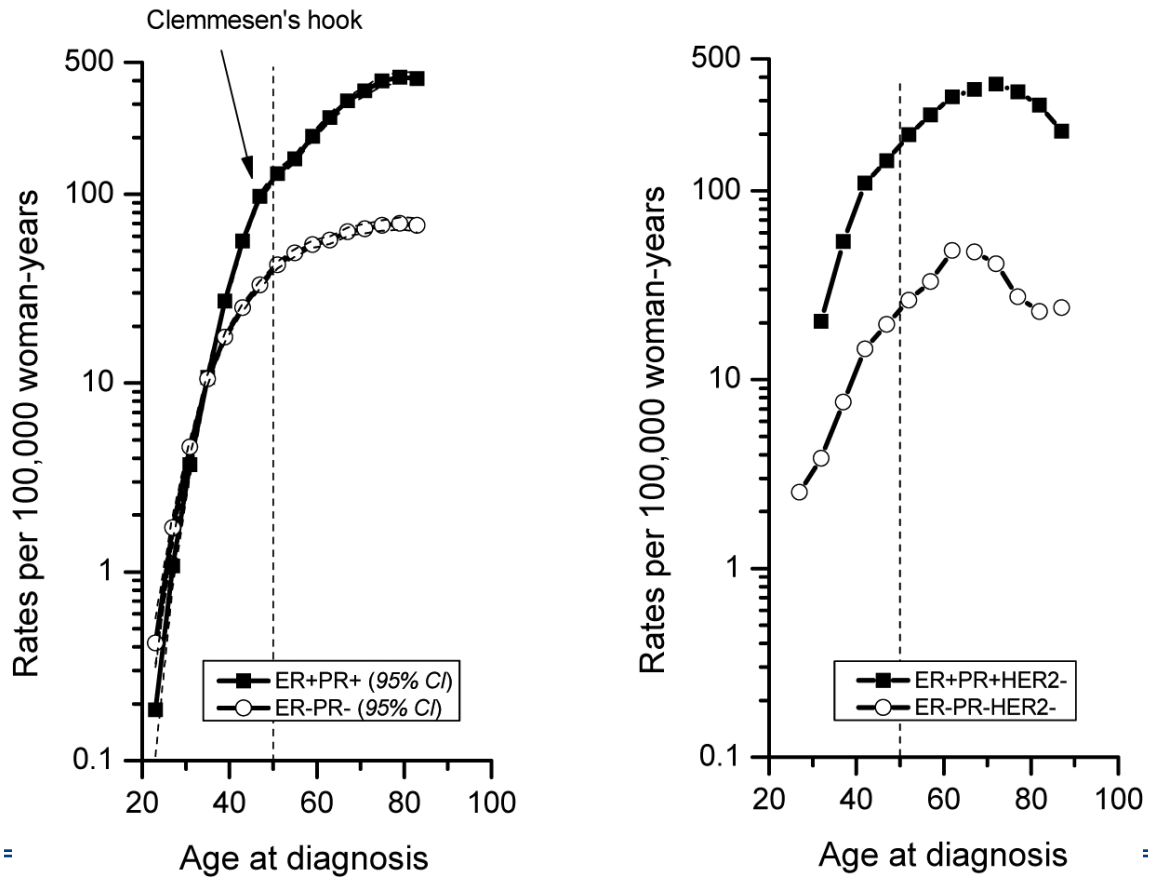
Perou et al, Nature, 2000; Sorlie et al PNAS01, Sotiriou et al PNAS 02

EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DU SEIN



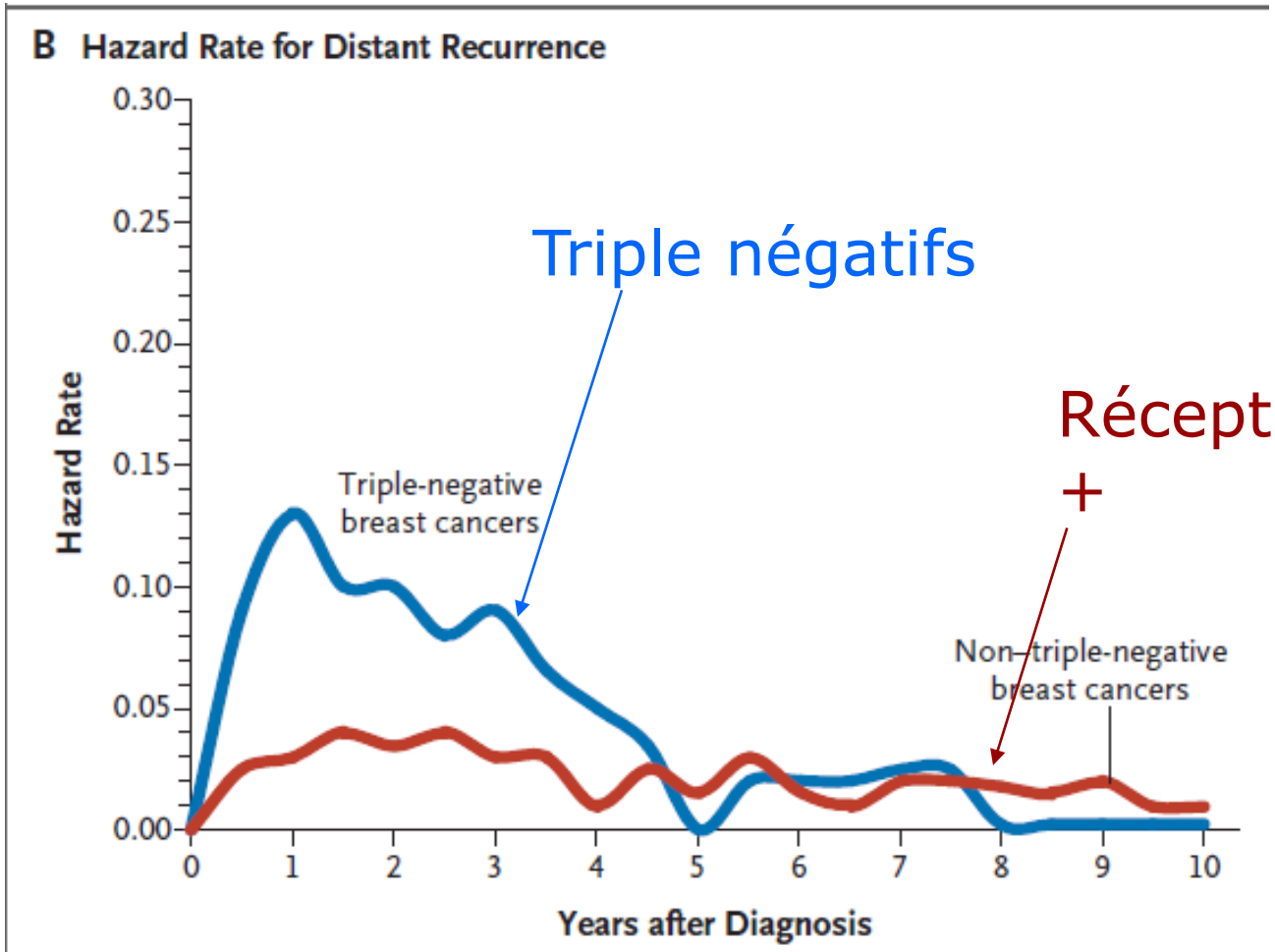
EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DU SEIN

- **Incidence en fonction de l'âge des cancer RH+ et RH-**



L. Gierach breast dis 2011

⇢ Risque annuel de rechute métastatique



40. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res 2007;13:4429-34.

PARTICULARITÉS CLINIQUES DES TRIPLE NÉGATIFS

- Âge jeune au diagnostic (< 40ans, principalement avant la ménopause), profil ethnique
- Stade avancé au diagnostic
- Pronostic plus sombre que les autres types de cancer du sein
- Pic d'incidence des récidives entre 1 et 3 ans après le traitement qui décroit ensuite rapidement (taux de récidive quasi nul au-delà de 8ans), 84% viscérales

R. Dent Breast cancer res treat 2009

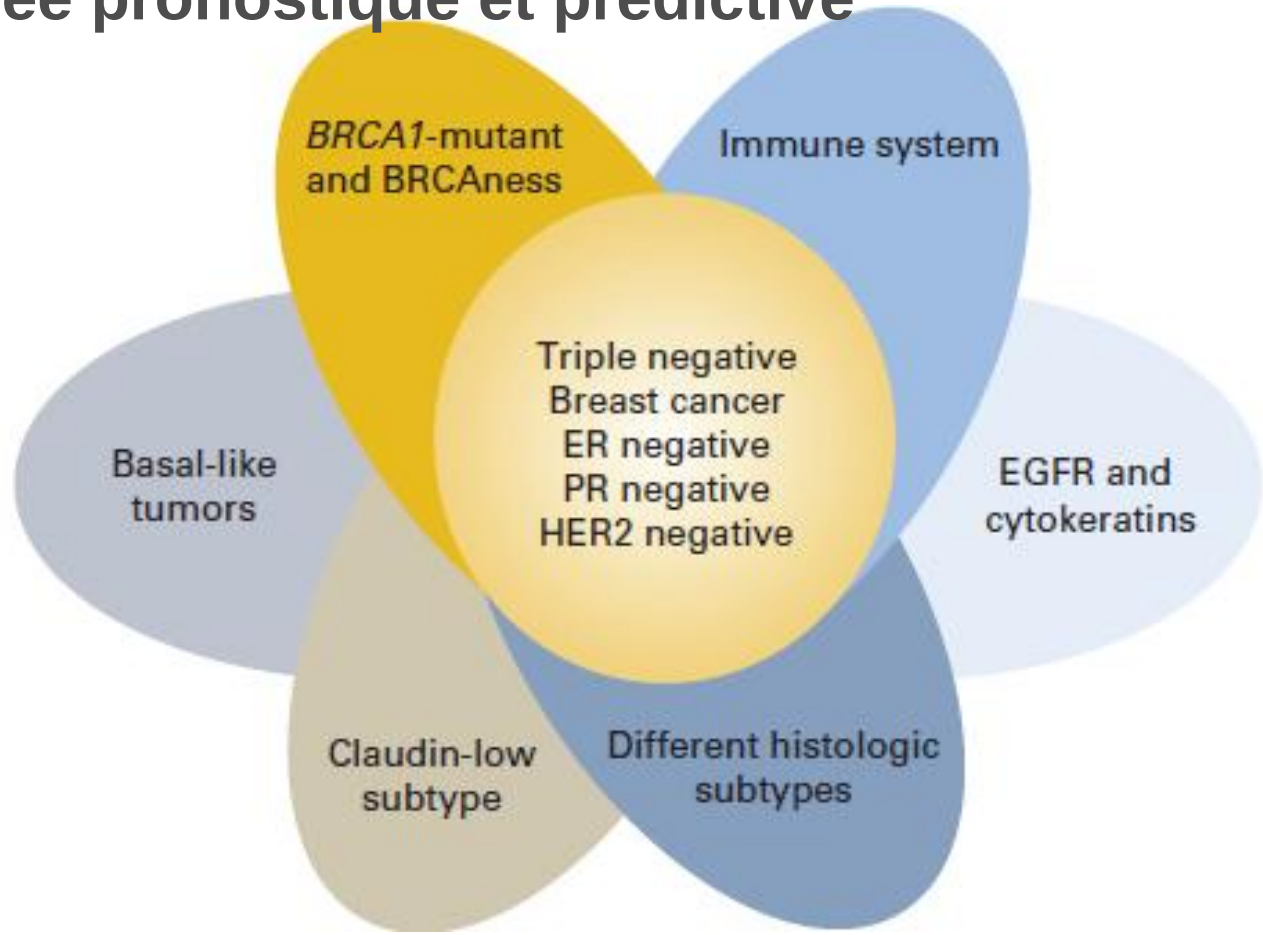
PARTICULARITÉS BIOLOGIQUES DES TRIPLE NÉGATIFS

- **Entité hétérogène**
- **Profil immuno-histochimique basal like (75%) associé à un pronostic plus sombre que les autres triple négatifs:**
  - Triple négatif, CK5/6+, CK14+, CK17+, EGFR+, CD117+ (=C-kit)
- **Majorité de carcinomes canalaires infiltrants mais aussi médulaires anaplasiques, adénoïdes kystiques, carcinomes métaplasiques…**
- **80-90% des cancers BRCA1 mutés sont des triple négatifs**
- **Pas d'association triple négatifs-BRCA2mutés**

O. Metzger JCO 2012

PARTICULARITÉS GÉNÉTIQUES DES TRIPLE NÉGATIFS

- Les techniques de profil d'expression génique ont permis de mettre au point différentes signatures à visée pronostique et prédictive



⇢ Facteurs de risques

✓ Hormonaux (imprégnation oestrogénique)

→ Règles précoces (≤ 11)
→ Ménopause tardive (>55)
→ Parité faible , 1ère grossesse > 30
→ Absence d'allaitement
→ Contraception prolongée?
→ Traitement hormonal substitutif
→ Antécédents de biopsie mammaire
→ Hyperoestrogénie relative (surcharge pondérale, excès d'alcool et de graisses, absence d'exercice physique)

Chacun augmente de façon mineure le risque

⇢ Facteurs de risques

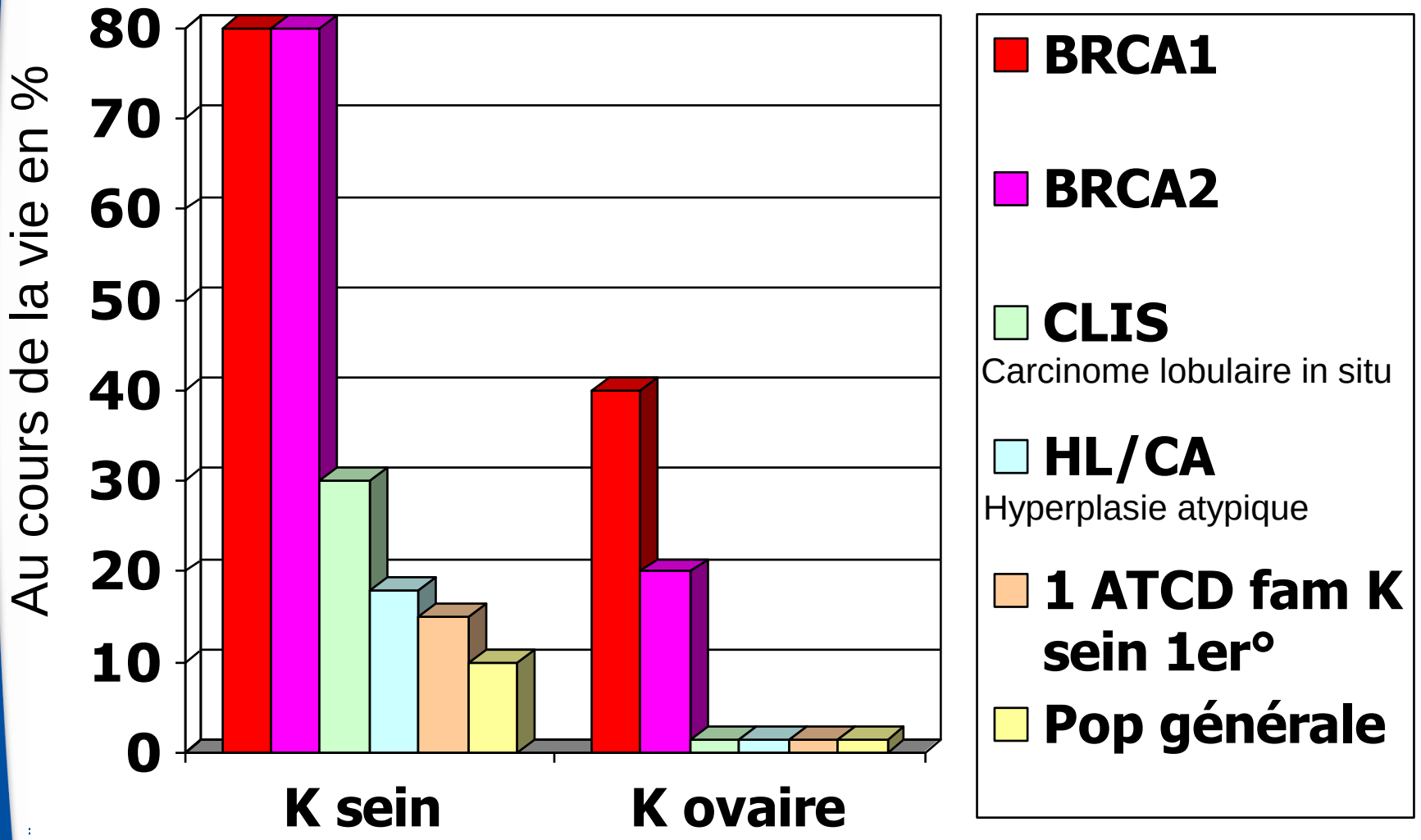
✓ Autres:

→ Radiothérapie thoracique (Hodgkin)

→ ATCD personnel de cancer du sein

→ Antécédents familiaux +++

RISQUES DE CANCERS SEIN/OVAIRE



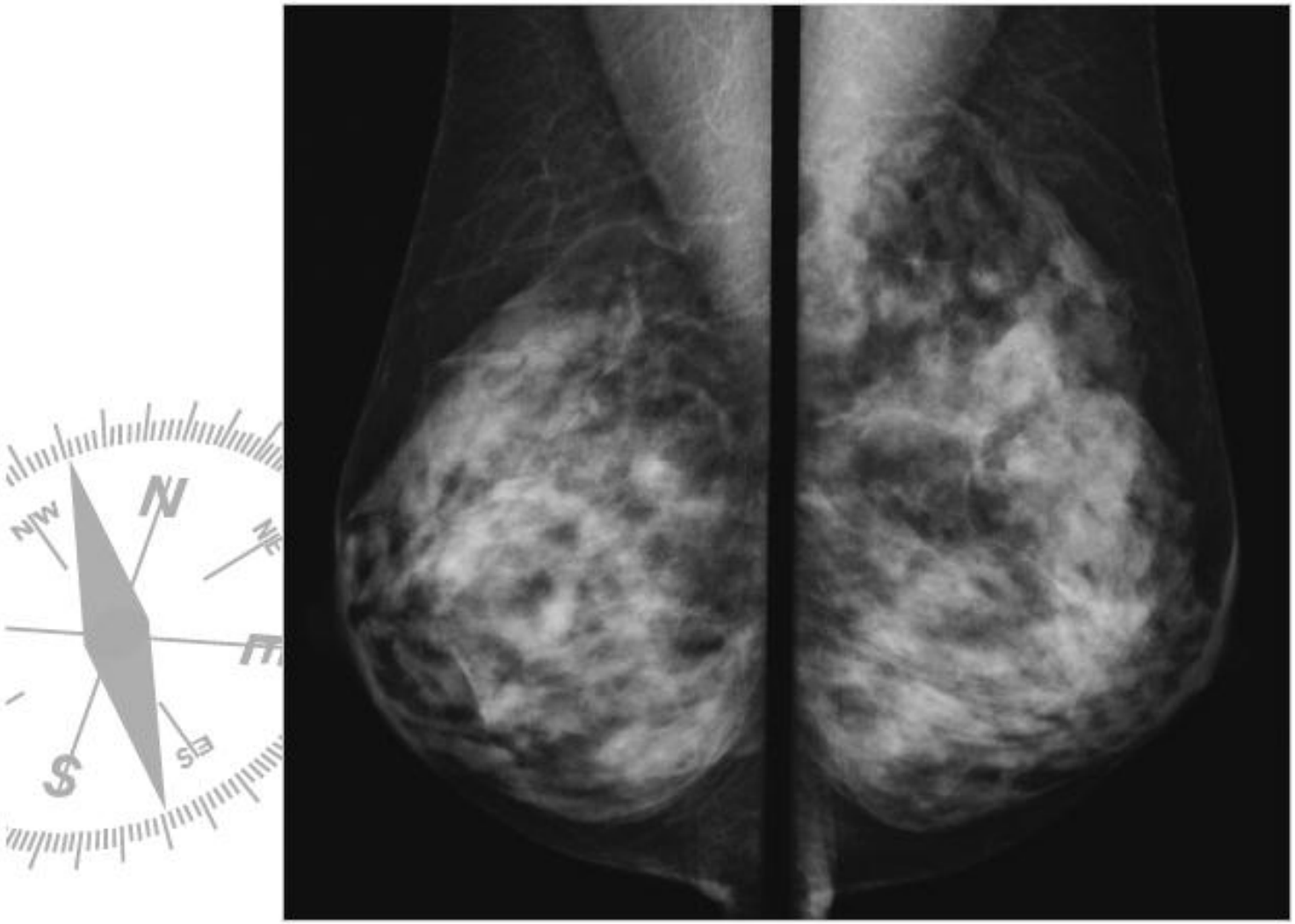
Dépistage organisé

- **Réduit la mortalité de 20-30% chez les femmes >50ans si taux de réponse > 70%**
- **En France depuis 2003**
- **De 50 à 74 ans, « gratuit »**
- **Mammographie tous les 2 ans, bilatérale ≥ 2 incidences avec examen clinique et double lecture!!**
- **Taux de réponse actuel: dépasse 52,7% (bcp de dépistage individuel)**

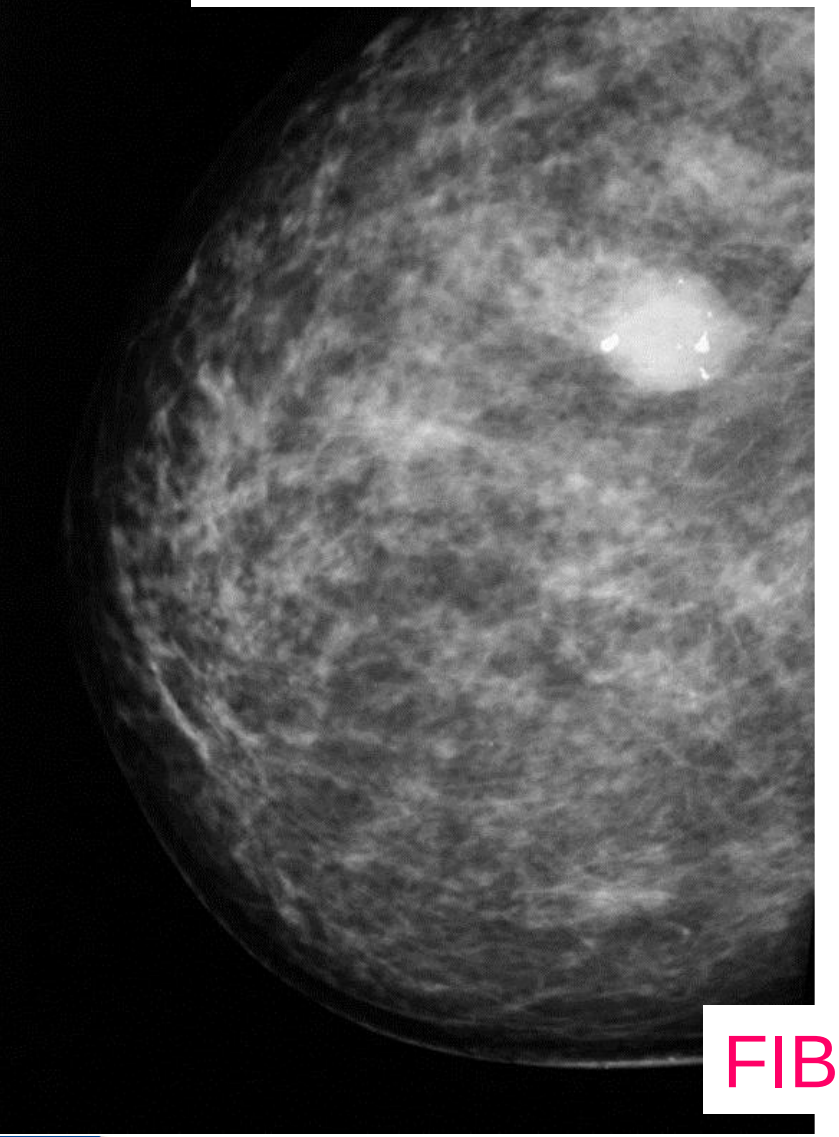
Classification BIRADS de l'ACR

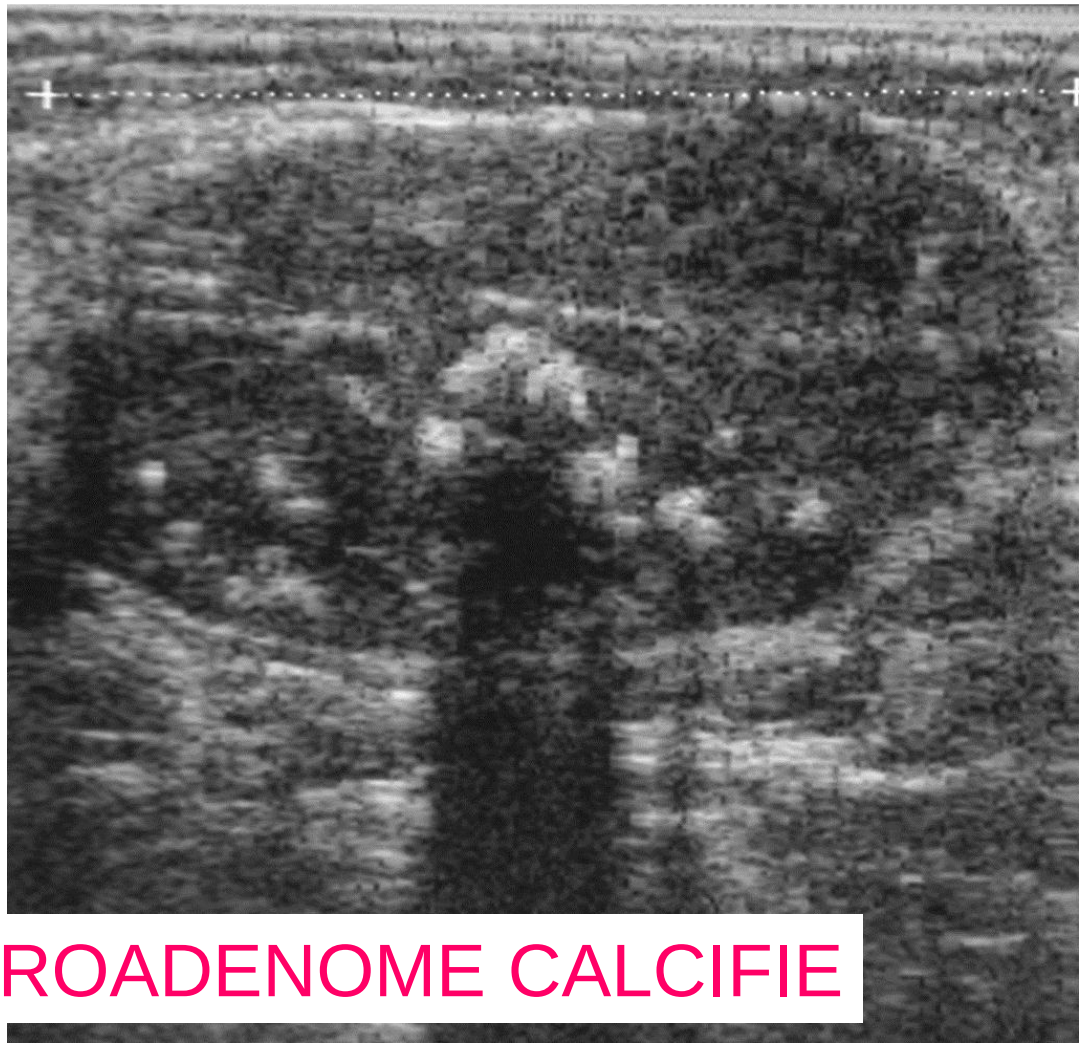
- Etablie par l'American College of Radiology
- Système de compte-rendus :
  - Termes choisis : lexique BIRADS
  - Base de données
  - Evolutivité
- Assurance-qualité

ACR 1:
seins normaux sans anomalies



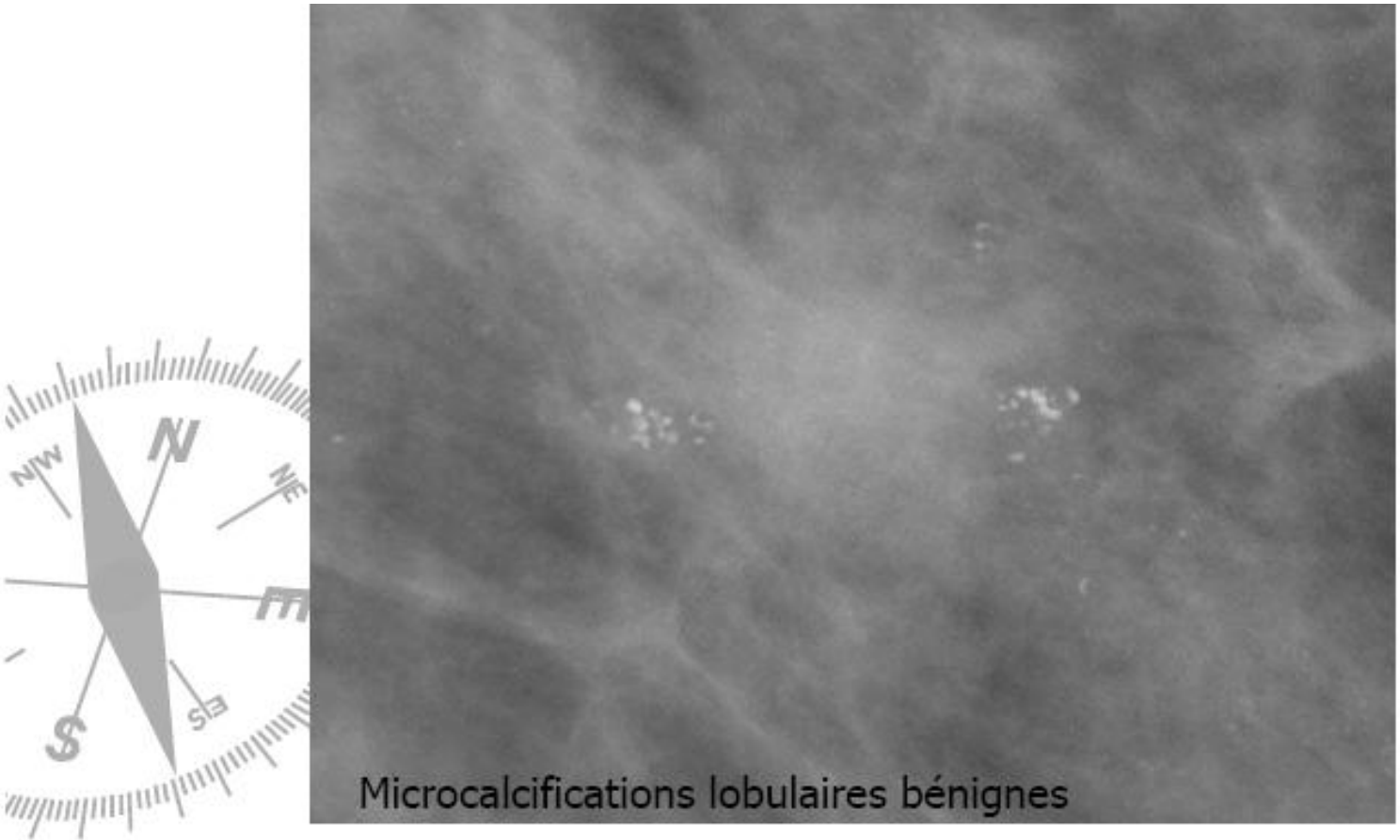
ACR 2:
seins normaux avec anomalie(s) 100% bénignes



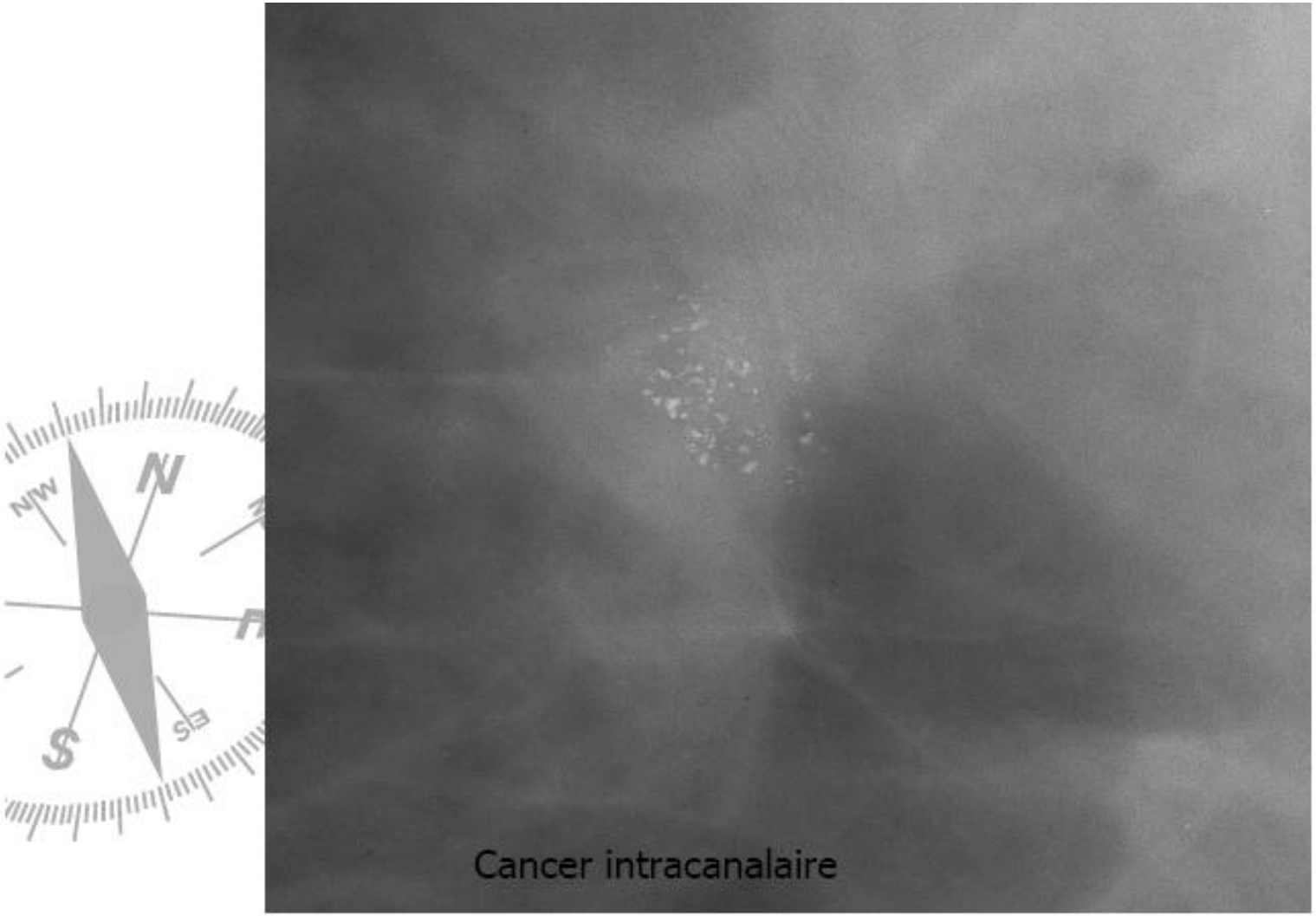


FIBROADENOME CALCIFIE

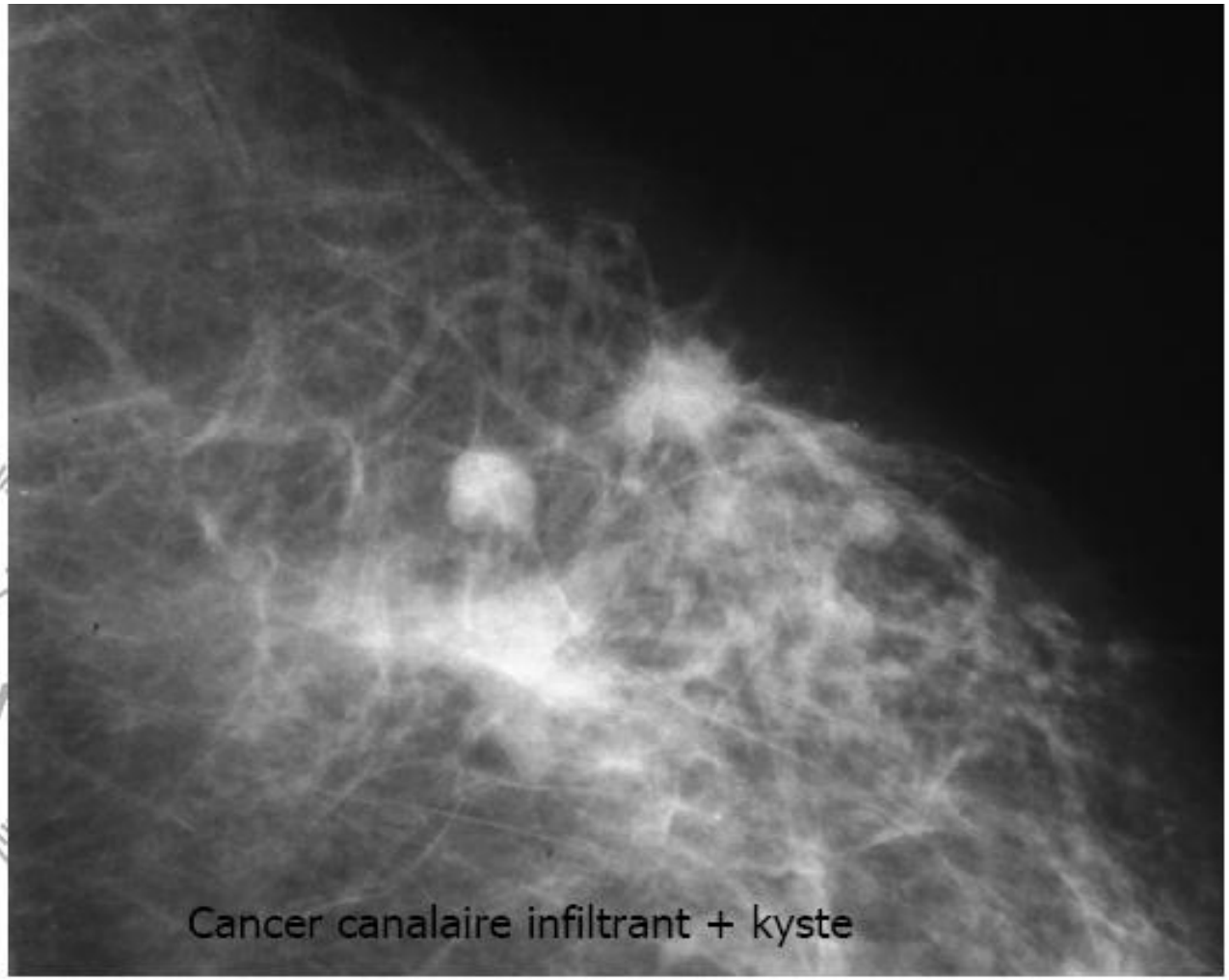
ACR 3:
Présence d'une anomalie vraisemblablement bénigne (97%) à recontrôler pour affirmer la bénignité



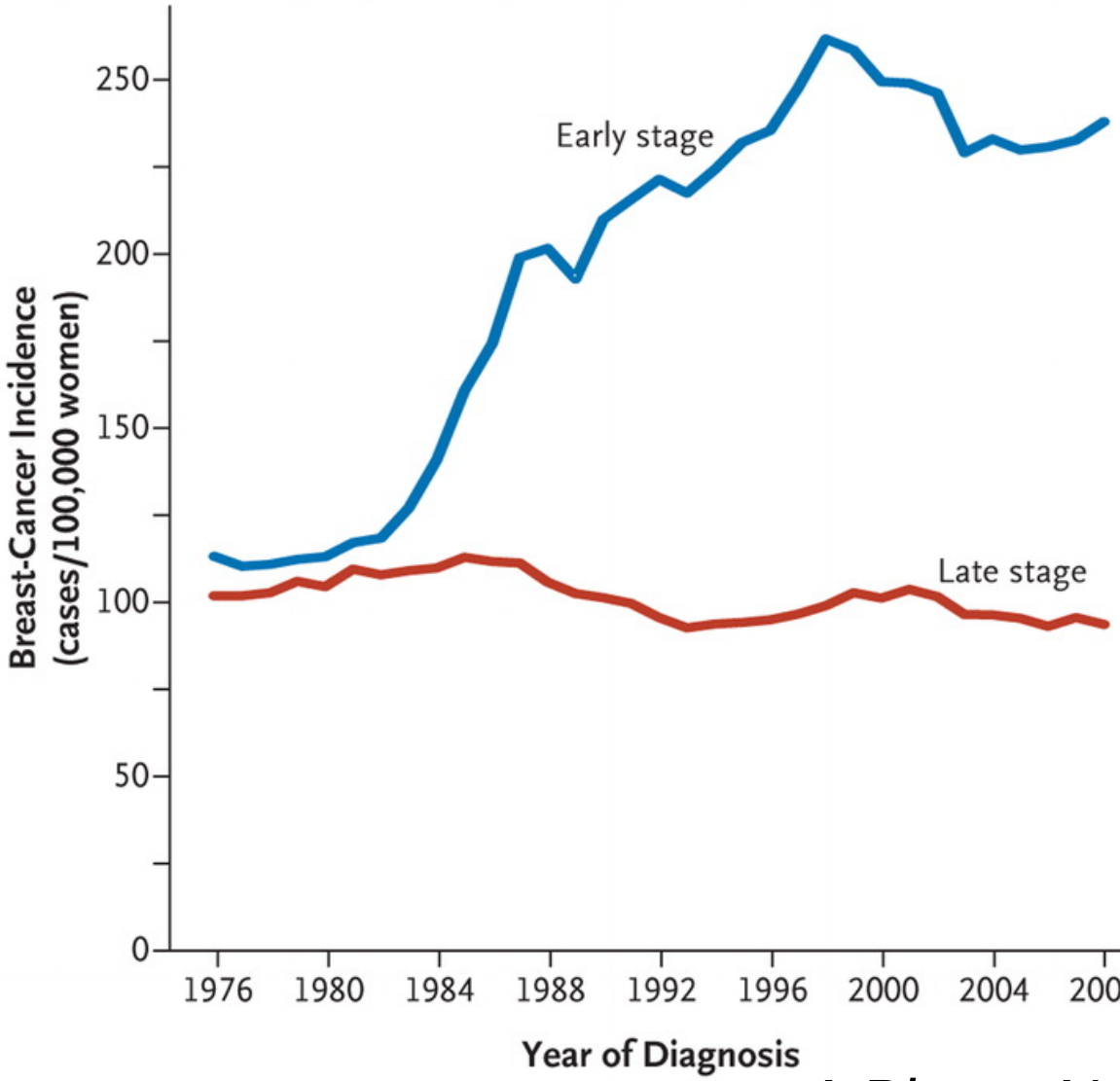
ACR 4:
Présence d'une anomalie d'allure suspecte (20-60% = cancer)



ACR 5:
Anomalie très suspecte
(> 95% = cancer)



Impact du dépistage



Evaluation du dépistage:
Base SEER
Femmes ≥ 40ans
De 1976 à 2008

Doublement des diagnostics à un stade précoce
Réduction de 8% des diagnostics à un stade avancé

A Bleyer N Engl J Med 2012 [28]

Impact du dépistage

Table 2. Four Estimates of the Excess Detection (Overdiagnosis) of Breast Cancer Associated with Three Decades of Screening Mammography, 1979–2008.

Estimate	Assumption Regarding Underlying Incidence of Breast Cancer	Surplus in Diagnoses of Early-Stage Disease	Reduction in Diagnoses of Late-Stage Disease	Excess Detection
		number of women		
Base case	It was constant	1,585,000	67,000	1,518,000
Best guess	It increased at a rate of 0.25%/yr*	1,507,000	138,000	1,369,000
Extreme assumption	It increased at a rate of 0.5%/yr†	1,426,000	213,000	1,213,000
Very extreme assumption	It increased at a rate of 0.5%/yr and baseline incidence of late-stage disease was the highest ever observed‡	1,426,000	410,000	1,016,000

* This increase in incidence was observed among women younger than 40 years of age.
† This increase in incidence was twice that observed among women younger than 40 years of age.
‡ The peak in the incidence of late-stage breast cancer was 113 cases per 100,000 women in 1985.

Surdiagnostic estimé à 31% des cancers diagnostiqués

Mais:

quelle population? Quelle compliance? Quelle technique?

A Bleyer N Engl J Med 2012

Risques liés aux faibles doses

- **Etude rétrospective chez 1601 femmes présentant une mutation BRCA1/2**
- **Risque de cancer du sein corrélé à la dose d'irradiation et à l'âge d'exposition à l'irradiation**

Table 4. Weighted Cox Regression Analysis of Combined X-Ray Exposure in the Pseudo-Incident Cohort With Follow-Up Beginning 5 Years Before the Interview (United Kingdom/Ireland data excluded)

Exposure	No. of Person-Years	No. of BC	HR*	95% CI
Age at x-ray exposure				
Never exposed	773	28	1.00	
Before age 20 years only	137	12	5.21†	1.6 to 17.5
After age 20 years only	256	26	1.91	0.9 to 4.1
Before and after age 20 years	978	88	1.98‡	1.1 to 3.7
Level of x-ray exposure				
Never exposed	773	28	1.00	
At least one period with 1-4 x-rays and no period with 5+ x-rays	705	50	1.76	0.9 to 3.4
At least one period with 5+ x-rays	666	76	2.69†	1.4 to 5.3

Abbreviations: BC, breast cancer; HR, hazard ratio.
*Adjusted for parity and oophorectomy (yes *v* no) and stratified by country group and birth cohort.
†$P < .01$.
‡$P < .05$.

Andrieu JCO *2006*

Risques liés aux fortes doses

- **5002 femmes**
- **Irradiées en sus diaphragmatique <36 ans entre 1956 et 2003**
- **Risque accrue de cancer du sein persistant sur au moins 40 ans**

Table 3. Risk of Breast Cancer by Age and Type of Treatment

Age at First Supradiaphragmatic RT (years)	Supradiaphragmatic RT Only						Supradiaphragmatic RT Plus Alkylating CT and/or Pelvic RT					
	Observed	Expected	SIR	95% CI*	AER	95% CI*	Observed	Expected	SIR	95% CI*	AER	95% CI*
0-9	0	0.1	0.0	0.0 to 63.4	−1.3	−1.3 to 80.0	1	0.1	16.8	0.4 to 93.7	26.4	−1.0 to 155.0
10-14	11	0.5	21.2	10.6 to 38.0	77.6	36.8 to 141.9	12	0.5	24.7	12.8 to 43.2	59.5	29.5 to 105.7
15-19	45	3.1	14.5	10.6 to 19.4	60.5	42.9 to 82.5	56	3.7	15.0	11.3 to 19.4	56.8	41.9 to 74.9
20-24	48	6.8	7.0	5.2 to 9.3	43.2	30.0 to 59.6	37	8.9	4.2	2.9 to 5.8	20.8	12.7 to 31.1
25-29	30	7.8	3.9	2.6 to 5.5	29.5	16.6 to 46.6	33	10.9	3.0	2.1 to 4.3	19.2	10.3 to 30.7
30-35	28	8.6	3.3	2.2 to 4.7	33.8	17.4 to 55.5	23	12.4	1.9	1.2 to 2.8	11.5	2.3 to 23.9
P heterogeneity			< .001		.013				< .001		< .001	

Abbreviations: AER, absolute excess risk per 10,000; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy; SIR, standardized incidence ratio.
*All SIRs and AERs with CIs not including 1.0 are significant at $P < .001$.

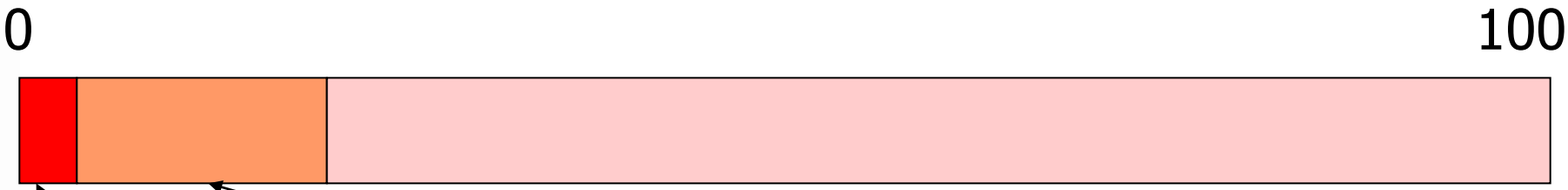
Swerdlow JCO *2012*

Le dépistage standard est-il adapté à toutes?

NON: environ 10-15% des femmes relèvent de mesures de dépistage individualisé

- **Risques moyens (15-30%): examen clinique annuel dès 30 ans, mammographie annuelle à partir de 40 ans? (pas de recommandations officielles)**
- **Risques très élevés: il existe des recommandations**

⇢ Prédisposition et susceptibilité

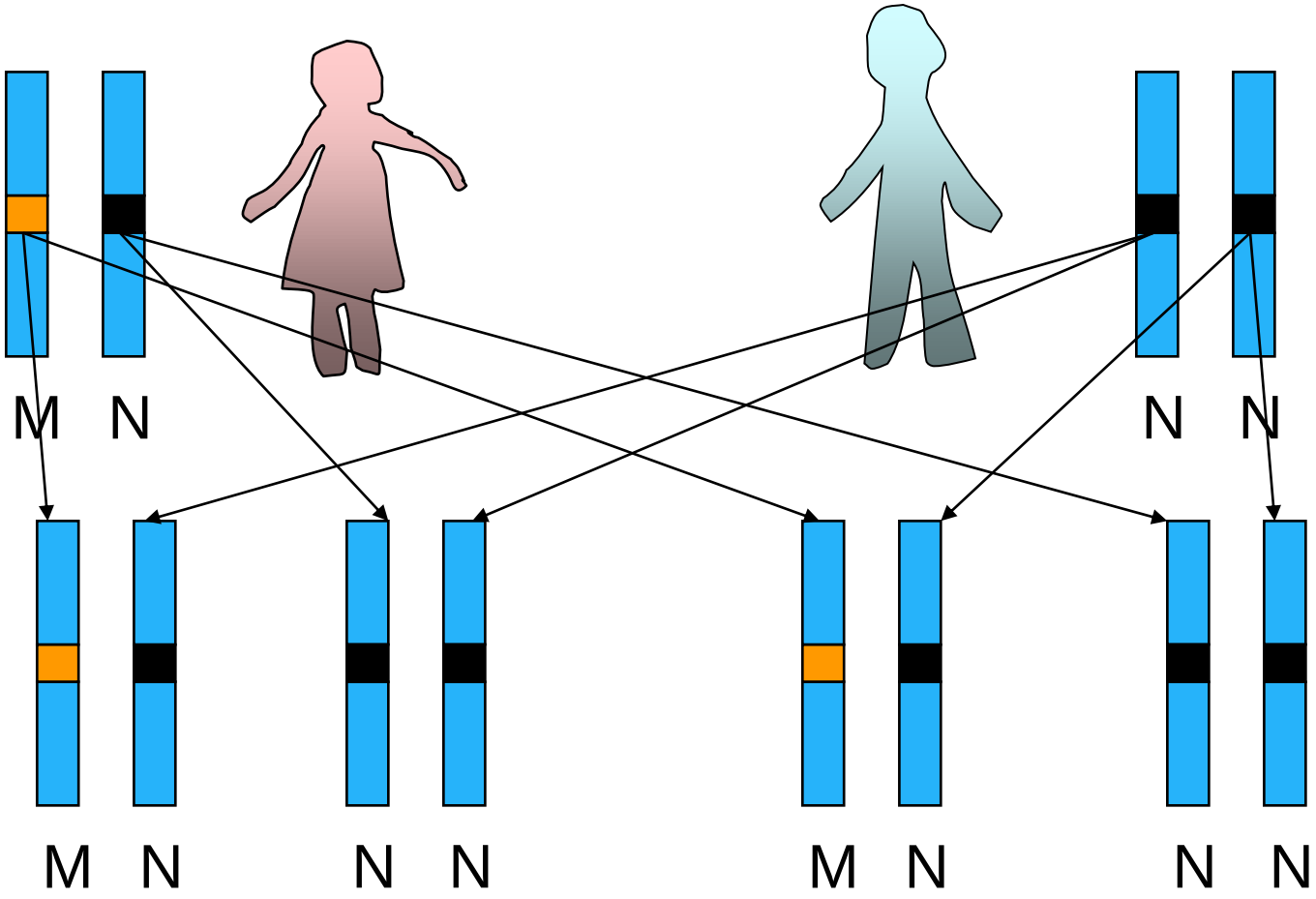


sur 100 cancers du sein

Prédisposition:
- 4-5%
- Monogénique
- Autosomique dominant
- Forte pénétrance

Susceptibilité:
- 15%
- Multigénique
- Faible pénétrance

Prédisposition: transmission



Tout apparenté au premier degré a 50% de risque d'être porteur

⇢ Quels gènes en cause?

	% cancers du sein	Risque de cancers
BRCA1	2,5%	Sein, ovaire (prostate, autres)
BRCA2	2%	Sein, ovaire, pancréas, mélanome, sein chez l'homme
p53	<0.5%	Sein jeune ++, Sarcomes, TC, corticosurrénalomes, LA, etc
Autres (PTEN, etc)	Rare ++	

Consultation d 'oncogénétique: indications

- **3 atteintes de cancer du sein/ovaire 1er/2nd degré, même branche parentale**
- **2 atteintes au 1er degré (ou 2nd si paternel) si l 'un des 2 est < 40 ans ou bilatéral (sein)**
- **2 cancers ovaire 1er degré (ou 2nd si paternel)**
- **Cancer du sein + ovaire, cancer du sein masculin, cancer du sein < 35 ans**

Dépistage des populations à risque élevé

- IRM annuelle dès 25-30 ans
- Chez les femmes BRCA1/2 mutées
- Chez les femmes préalablement irradiées en sus diaphragmatique
- Modalités en cours d'évaluation

Conclusions

- **Principe ALARA**
- **Optimisation, justification**
- **Ne pas sous estimer le bénéfice du dépistage organisé**
- **Mammographie double incidence, double lecture standard actuel recommandé chez les femmes de 50 à 74 ans tous les 2 ans.**