

# Diaporama en deux parties

- 1) Facteurs de risque des cancers du sein. Prévention  
Dominique KLEINCLAUS Espace Ste Odile
- 2) Risque génétique de cancer du sein.  
J.-P. FRICKER Unité de Génétique Oncologique

# Facteurs de risque des cancers du sein . Prévention

FMC de Haguenau le 02/04/2008

Dominique KLEINCLAUS

Espace Ste Odile

2 rue de la Moder 67500 HAGENAU

ATLANTIA  
30<sup>èmes</sup> JOURNÉES  
de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire  
5-7 NOVEMBRE 2008

Prévention du cancer du sein :  
mythe ou réalité ?

COORDONNATEURS :  
PR PIERRE KERBRAT  
DR MARIO CAMPONE

SOCIÉTÉ FRANÇAISE  
DE SÉNOLOGIE  
ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE  
www.sfsm.org

ATTENTION PAS DE BILLET !  
Tel : 02 40 51 51 40 - Fax 02 40 24 10 93  
e-mail : agyle@laguerre@atlantia.com.fr

# Incidence en France

- 49 000 nouveaux cas en 2005
- mortalité : 11 000 décès par an

Première cause de mortalité par cancer dans le monde

- répartition inégale dans le monde (90/100 000 USA – 16/100 000 JAPON)
- mortalité : 25/100 000 îles Britanniques ; 18/100 000 France, USA, Suède

- On assiste à une diminution de l'incidence du cancer du Sein depuis 2003 qui serait en relation avec la baisse de l'utilisation du THM , peut être aussi avec l'introduction du dépistage organisé .
- 10 millions de cancers du sein en 2008 dans le monde :
  - 10 à 15 % d'origine génétique
  - 85 à 90 % d'origine environnementale ,  
mode de vie , ...

- L'incidence en France est peu hétérogène : avec un taux de 114.9/100 000 dans le Nord-pas-de Calais et 75.3/100 000 en Auvergne et dans l'Est de la France

# Facteurs de risque de cancer du sein

- Facteurs familiaux et génétiques
- Âge
- Facteurs hormonaux endogènes ( vie ovarienne , reproduction ) et exogènes
- Facteurs environnementaux
- Densité mammaire

# Antécédent familial de cancer du sein (mère , sœur )

Dans une ré-analyse de 51 études épidémiologiques rassemblant 51 000 cancers du sein ,

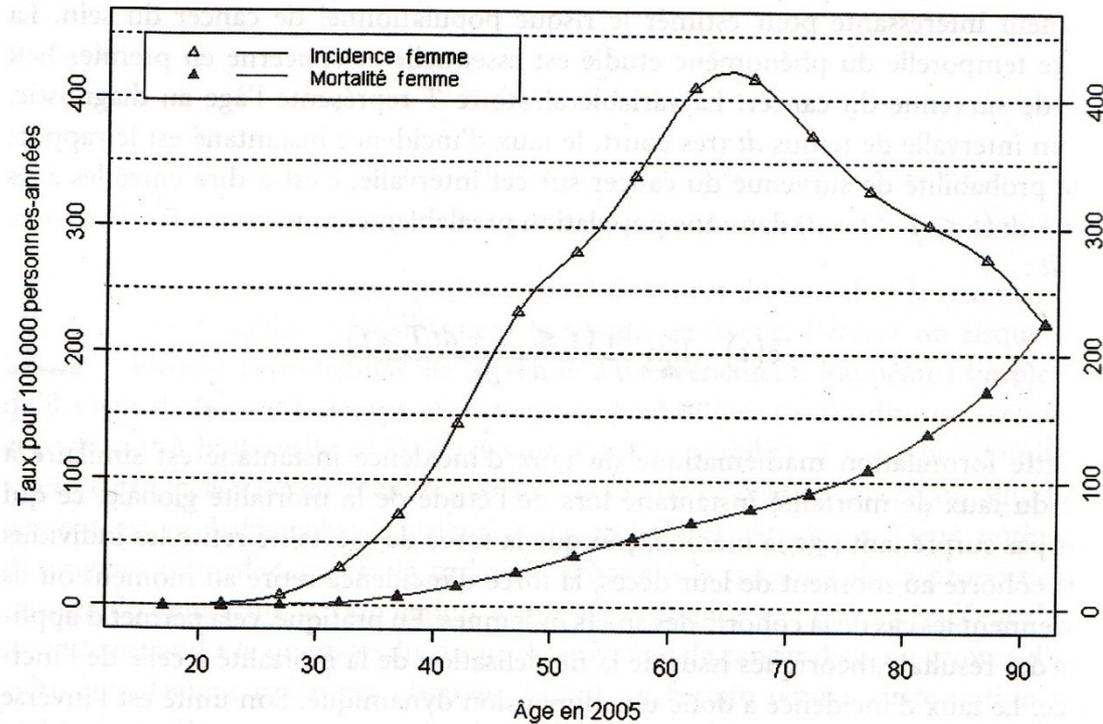
La probabilité de développer un cancer du sein est multiplié par un **facteur de 1.8 à 4** en fonction du nombre de parentes atteintes , par rapport à celles sans antécédent familial .

# Rôle de l'âge

- Incidence augmente de 30 à 60 ans
- Globalement **25 à 30 % des cancer du sein apparaissent avant 50 ans** , 55 à 60% entre 50 et 74 ans ( âge du dépistage )

# Rôle de l'âge

**FIGURE 1.** Incidence et mortalité par âge en 2005 (d'après [1]).



# Facteurs hormonaux

- On entend par facteur hormonal tout facteur qui augmente l'exposition aux hormones :
  - \* âge de la puberté
  - \* longueur des cycles
  - \* Âge de la ménopause
  - \* La parité : ( plus la 1ère grossesse est tardive, plus le risque augmente + 3% / année supplémentaire ) (à âge égal de la première grossesse, plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque diminue - 8% / enfant )
  - \* L'allaitement diminue le risque ( il faut au moins 5 ans d'allaitement cumulé pour diminué le risque de 30 % )

# Facteurs hormonaux (exogènes)

- Les contraceptifs oraux : on observe une augmentation faible de 25% du risque chez les utilisatrices d'oestroprogestatifs, mais ce surrisque semble disparaître 10 ans après l'arrêt du CO.
- Le THM augmente globalement le risque, mais il faut nuancer : en 2005 rapport de l'Afssaps : 650 à 1200 de cancers du sein en France, en 2000, chez les femmes de 40 à 65 ans seraient attribuables aux THM, ce qui représente 3 à 6 % des 22 000 cas diagnostiqués dans cette tranche d'âge.

# Risque dans les mastopathies bénignes

- La probabilité de développer un cancer du sein est multiplié par 1.5 dans les mastopathies bénignes
- Il est de 2 dans les mastopathies proliférantes et de 4 quand il existe des atypies cellulaires

# Facteurs environnementaux

- Rôle de l'alimentation (légumes verts , graisses animales , ...)... discuté !
- L' alcool
- L' activité physique (diminution de moitié , mais 5h d'activité intense/semaine )
- Le surpoids et l'obésité ( IMC ) : diminution du risque en pré-ménopause et augmentation en post-ménopause

- Les radiations ionisantes : il existe une relation dose-effet avec un effet cumulatif des doses . Risque augmenté avec âge jeune avant 40 ans . Mais il faut remarquer que les doses en radiologie ont considérablement diminué aux cours des décennies . On est passé de 1000mSv/an en 1920-30 à 100 mSv/an en 1940-50 à 50 mSv/an en 1960-70 . **Actuellement , on ne constate plus de cancers du sein dûs à ces irradiations qui sont inférieures à 10 mSv/an**

# Facteur de risque : la densité mammaire

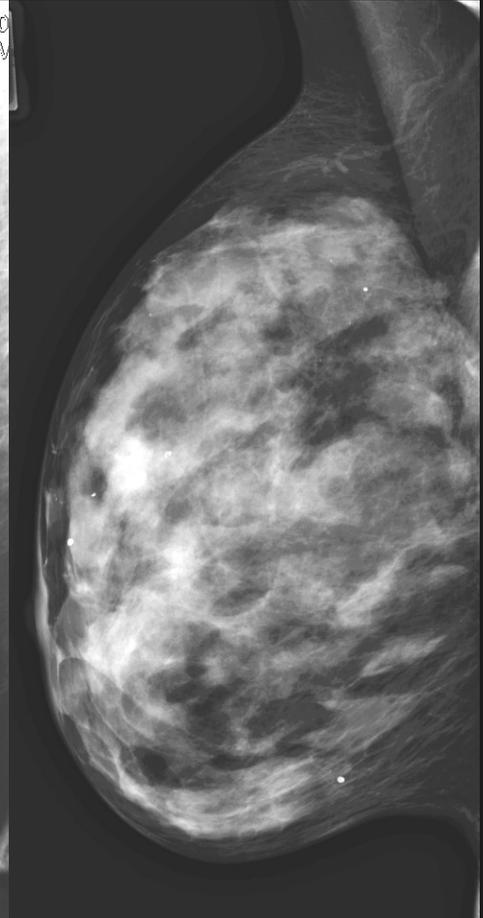
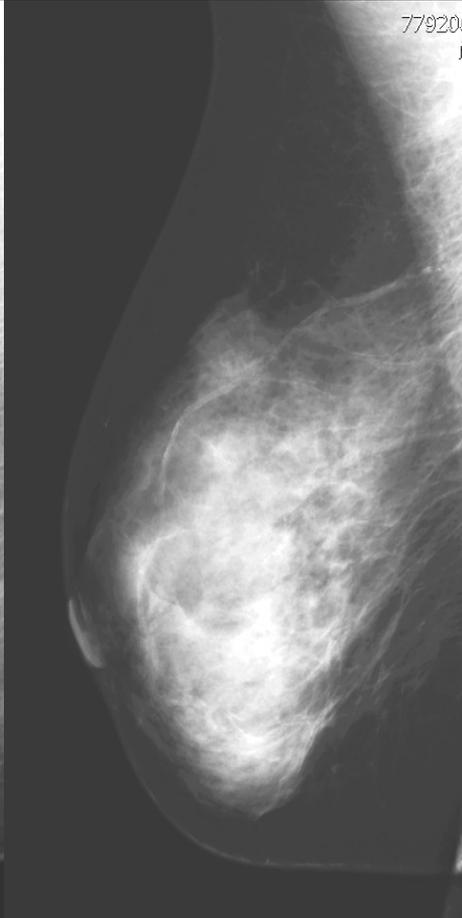
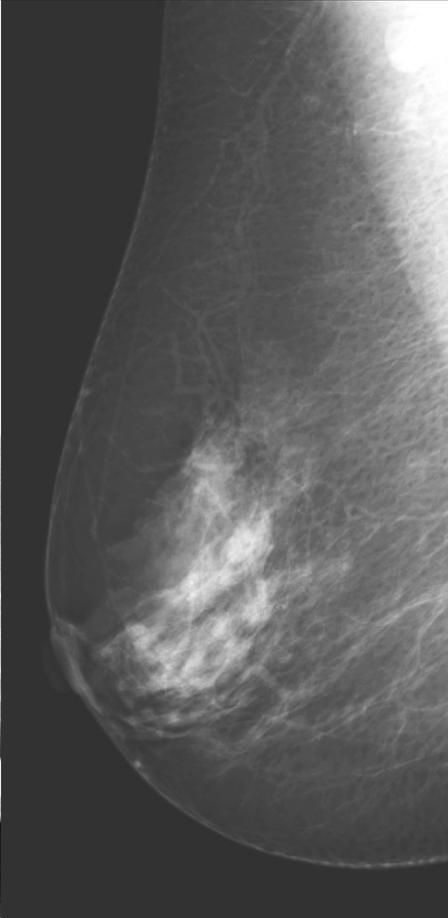
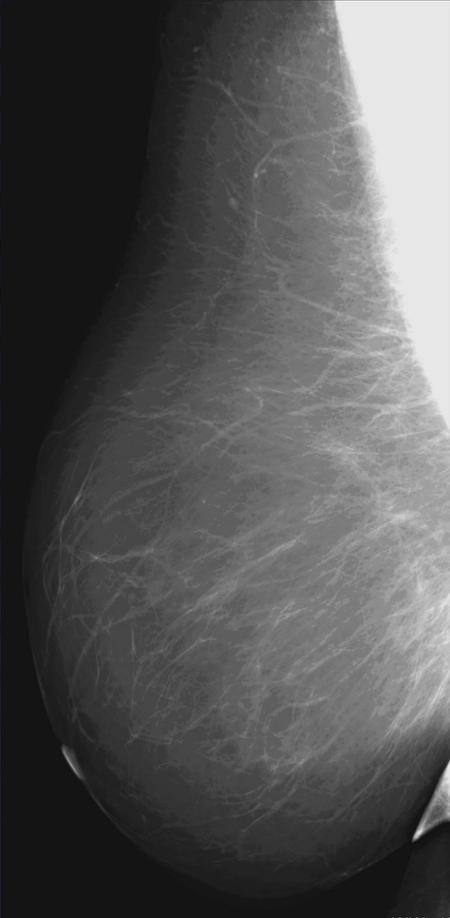
- Plus la densité mammaire est forte , plus le risque augmente avec un RR de 1.9 à 4
- Quand la densité RX devient forte ( type III et type IV ) on a un taux plus important de cancers d' intervalle et de faux positifs
- Rôle de la mammographie numérique
- Rôle de l'échographie

TYPE 1

TYPE 2

TYPE 3

TYPE 4



# Facteur de risque émergent : la DMO

- DMO et cancer du sein sembleraient avoir une relation chez les femmes âgées selon certaines études
- Avec un RR de 2 à 4
- Mais ne semblerait pas être prouvé chez la femme plus jeune autour de la ménopause
- Imprégnation oestrogénique ? Rôle des aromatases ?

# Facteurs de risque exogènes en France -Prévention

- Alcool 9.4 %
- Sédentarité 10.1 %
- THM 18.8 %
- CO 7.8 %
- Surpoids 5.6 %
- 1ère grossesse >29 ans 21.6 %

Ces différents % ne sont pas cumulatifs

# Facteurs Génétiques

# CONCLUSIONS

- **LE CANCER DU SEIN TOUCHE 1 FEMME SUR 9**
- Les différents facteurs de risque ne semblent pas avoir le même impact avant et après la ménopause
- **ROLE DU DEPISTAGE DE MASSE MAIS EGALEMENT INDIVIDUEL AVANT 50 ANS**
- **ESTIMATION DU RISQUE INDIVIDUEL PAR DES MODELES DE CALCUL DE RISQUE EN PRATIQUE CLINIQUE POUR UNE SURVEILLANCE ADAPTEE**

# Prévention des Risques

- L'idéal (?) : il faudrait que la femme n'ait pas de risque familial, qu'elle ait plusieurs enfants avant 30 ans, qu'elle les allaite en tout 5 ans, qu'elle pratique 5 heures de sport intensif par semaine, qu'elle ait une alimentation variée sans alcool, pas de CO, pas de THM, un IMC normal, ....!
- Qu'elle se fasse dépister à partir de 40 ans et après 75 ans.

# Deuxième partie

- Risque génétique de cancer du sein

J.-P. Fricker

Unité de Génétique Oncologique



## Risque génétique de cancer du sein

Quoi ?

Qui ?

Comment ?

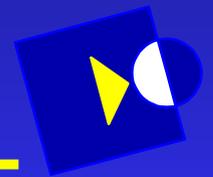
Quel impact sur la prise en charge ?

J.-P. Fricker

Unité de Génétique Oncologique

Centre Régional de Lutte contre le Cancer

Centre Paul Strauss - Strasbourg



# Cancer du sein

- Dans certaines familles
- Présence d'une mutation affectant un gène normalement présent, p. ex. BRCA1, BRCA2
- Mutation = fonctionnement anormal
  - ⇒ risque majoré cancer du sein et des ovaires
  - ⇒ risque plus précoce
  - ⇒ pénétrance forte:
    - sein 60-50%
    - ovaires 20-10%

# Cancer du sein

Dans ces familles

- ▶ Mutation héritée
- ▶ Mutation constitutionnelle
- ▶ Mutation hétérozygote
- ▶ Mutation transmissible

= prédisposition familiale 

- ⇒ Mutations nombreuses ⇔ mutation « privée »

# Cancer du sein

- ⇒ Syndrome familial cancer seins & ovaires
- ⇒ Syndrome familial cancer du sein à début précoce
- ⇒ Syndrome « cancer du sein héréditaire »  


# Cancer du sein

- Evaluation du risque individuel  
modèle de Gail:
    - ethnies
    - âge
    - PR
    - parité - âge 1<sup>ère</sup> grossesse à terme
    - Mère ou sœur avec cancer du sein
- ⇒ risque standard ou majoré

# Cancer du sein

⇒ Risque standard

⇒ Risque dit « familial »

⇒ Risque « génétique »

- prédisposition génétique héréditaire
- liée à une mutation gènes BRCA1 ou BRCA2
- transmission autosomique dominante
- pénétrance forte mais non absolue

# Risque « familial »

- antécédent(s) familial(aux)
- fréquent: 20%- 35%
- majoration du RR 2-3
- Stratégie surveillance: pas de consensus
  - ◆ Âge ? (précocité de survenue ?)
  - ◆ Rythme ?
  - ◆ Bénéfice ?
  - ◆ Éviter d'augmenter le risque

# Risque « génétique »

- démontré (analyses génétiques) ou probable
- Risque de cancer du sein élevé: 60%
  - ◆ Age moyen de survenue: 40-45 ans
  - ◆ Risque de bilatéralisation  $\cong$  50%
- Risque de cancer ovarien  $\cong$  20-40 %
  - ◆ Age moyen de survenue: 52 ans

# Prédisposition familiale d'origine génétique: arguments familiaux évocateurs

- 3 cas ou plus chez parents au 1<sup>er</sup> degré
  - ◆ et sur 2 générations au moins
- ou 2 cas chez parents 1<sup>er</sup> degré
  - ◆ 1 cas à ou avant 40 ans  
1 cancer ovarien ou tubaire ou  
péritonéal type ovarien
  - ◆ 1 cancer du sein masculin

# Prédisposition familiale d'origine génétique:

## arguments individuels évocateurs

- Cancers sein & ovaire chez une même femme
- Cancers métachrones des seins
- Cancer sein précoce isolé à ou avant 40 ans
- Cancer du sein type basal  
ou triple négatif SBRIII RH neg avant 45 ans
- Cancers du sein type T0N1

# Prédisposition familiale d'origine génétique

- identifier les familles
- identifier les individus
- organiser prévention et dépistage
- proposer prophylaxie
- recherche

# Prédisposition familiale d'origine génétique

- ❑ identifier les familles:
  - recherche de mutation « privée »
  - cas index
  - analyse des gènes BRCA1, BRCA2
  - TP53, CDH1, PTEN
- ❑ Si mutation identifiée → tester les individus:
  - ☹ présence
  - ou
  - ☺ absence
  - de la mutation familiale

# Prédisposition génétique: qui adresser en consultation ?

	points	Nb cas	score
Apparenté BRCA +	5		
Sein <= 35	4		
Sein 36 - 45	3		
Sein 46 - 55	2		
Sein 56 - 65	1		
ovaire	5		
Sein masculin	4		
SBRIII triple neg Ki>50%	1		
Total			

Score GGC modifié

# Prédisposition génétique: qui adresser en consultation ?

- Score  $\leq 2$   
inutile
- Score 3 - 4  
possible
- Score  $\geq 5$   
recommandée
- Impact médical  
nul ou faible
- Impact médical  
possible
- Impact médical  
probable

Score GGC modifié

# Prédisposition génétique: comment confirmer ?

- ❑ cas index
- ❑ consultation oncogénétique
- ❑ prise de sang
- ❑ 1<sup>è</sup> recherche mutation ?
- ❑ résultat
- ❑ annonce
- ❑ sujet atteint disponible, volontaire
- ❑ enquête familiale information patient indication analyse O/N ? score, BRCApro
- ❑ consentement
- ❑ séquençage ADN durée
- ❑ Mutation identifiée (20%) pas d'anomalie séquence

# Prédisposition génétique comment gérer ?

- modification du suivi
  - âge: < 50a
  - rythme: biennal, annuel
  - imagerie mammaire: RX, US, IRM
  - durée
  - suivi ovarien: US
  - annexectomie prophylact. (ov & tr)
  - Mastectomie(s) prophylactique
  - coh suivi, dépistage
  - chémoprév., chimiothérapies A, NA
- chirurgie réduction risque
- études cliniques

# Prédisposition génétique problèmes ?

- Autonomie
- conflits individu - famille - société
- Médecine prédictive-présymptomatique
- Recherche dépistage, prévention, traitement, nouveaux gènes..
- Coût, financement, brevets du génome
- DPN/DPI, eugénisme
- Information - consentement
- Respect confidentialité famille  
emploi - assurances
- Évaluation des pratiques  
soutien psychologique
- Etudes cliniques  
études biologiques
- INCA vs Myriad genetics
- Lois bioéthiques

# Stratégies dépistage-prévention du risque génétique

- Mammographie & échographie
  - ◆ annuelle
  - ◆ dès 25-30 ans
  - ◆ Progrès & limites: mammographie numérisée, risque lié aux Rx, cancers d'intervalle
  - ◆ Espacée à partir 40-45 ans
- IRM
  - ◆ sensibilité, spécificité - place ? Rythme ? Fausse réassurance ?
- Chémoprévention: Tamoxifène, Raloxifène & IA
- Mastectomie prophylactique

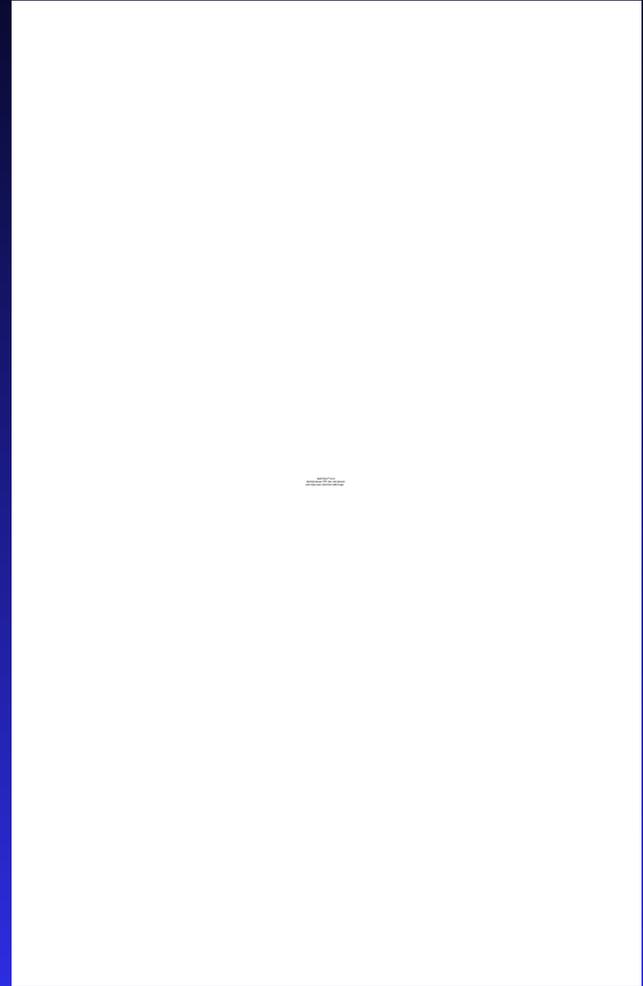
# BRCA1

- localisé sur chromosome 17q - 5600 bp -
- protéine 1863 AA
- fonction: impliqué dans la réparation/stabilité des double-brins d'ADN - facteur de transcription de gènes qui contrôlent l'arrêt du cycle cellulaire: les cyclines
- gène caretaker non impliqué dans l'initiation tumorale

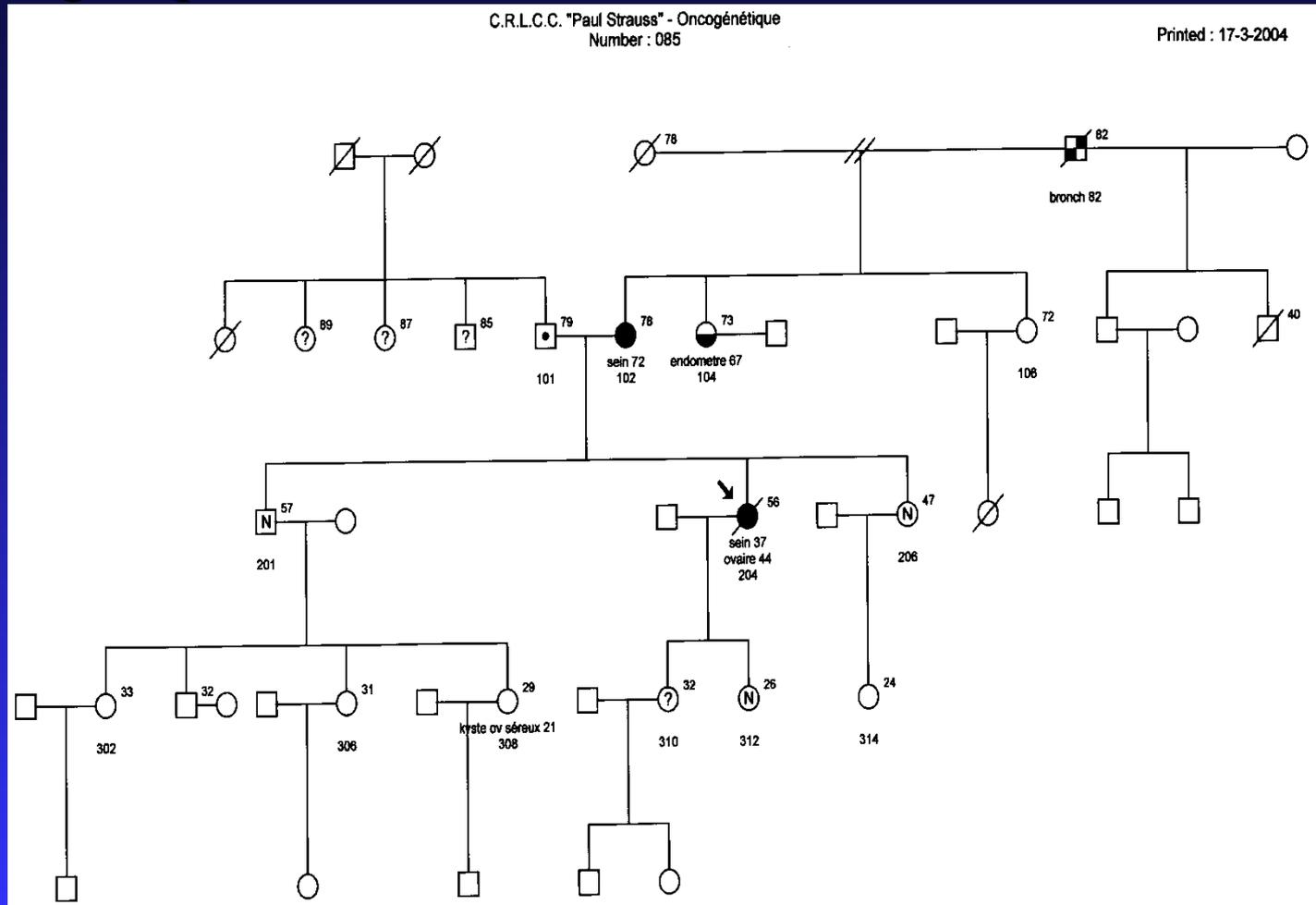
# BRCA2

- localisé sur chromosome 13q - 11700 bp -
- protéine 3418 AA
- interaction avec RAD51/PALB, complexe FANC
- fonction: impliqué dans la réparation des cassures double-brins d'ADN
- fonction caretaker/gatekeeper

BRCA1 et  
BRCA2  
réparation de  
l'ADN par  
recombinaison

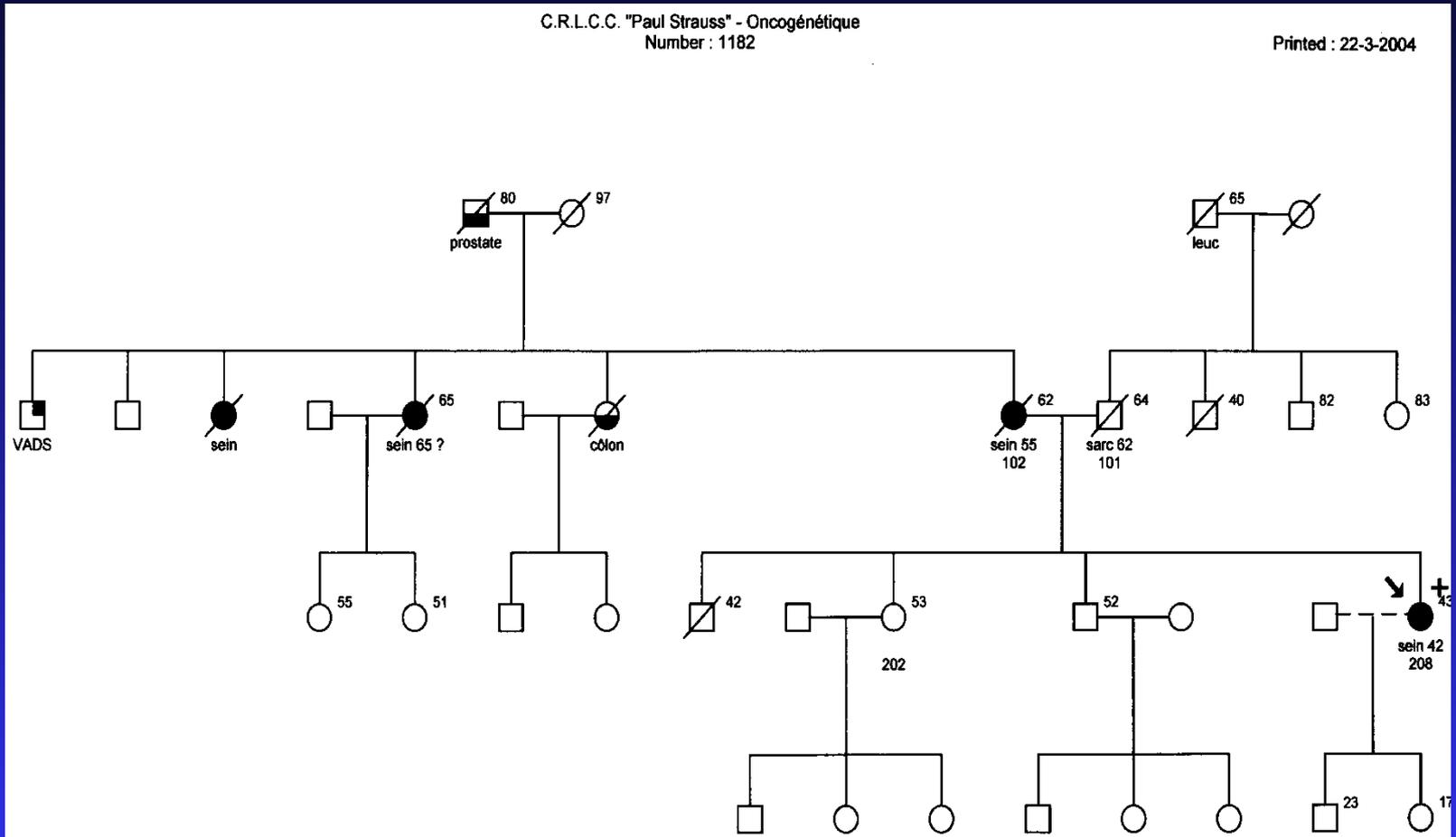


- ⇒ famille sein/ovaire
- ⇒ phénocopie
- ⇒ origine paternelle



⇒ famille « cancers du sein » seul

⇒ 4 cas - âges moyens 48,5a



- ⇒ Famille « cancers des seins & ovaires »
- ⇒ précocité: âges moyens 25,5a - bilatéralisation
- ⇒ CTNA & chirurgie radicale

- ⇒ Famille sein « masculin »
- ⇒ Phénocopie
- ⇒ Transmission masculine

- ⇒ Famille sein « seul »
- ⇒ 4 cas/3 générations ,
- ⇒ âge moyen 38,5 ans, un cas bilatéralisé (38 & 42 a)
- ⇒ Branche origine ?

- ⇒ Famille « sein / ovaire »
- ⇒ 4 cas sein /3 générations , 1 cas ovaire (66a)
- ⇒ âge moyen 49 ans, un cas bilatéralisé (46 & 50 a)
- ⇒ tests: 6 WT, 2 porteurs, 1 en cours

# Autres cancers