

Dépistage du cancer du sein : actualité et perspectives

Breast cancer screening : present situation and prospects

J.-B. Burrion

Prévention et Dépistage, Institut Jules Bordet, ULB

RESUME

Le dépistage du cancer du sein est un enjeu de santé publique. La Belgique possède le record mondial d'incidence du cancer du sein standardisée pour l'âge. Elle se classe en troisième position pour la mortalité spécifique. Les causes ne sont pas claires et vraisemblablement multifactorielles. Comme la plupart des pays européens, la Belgique a mis en place un programme de dépistage dès 2001. Malgré des taux de couvertures très différents selon les régions du pays, la baisse de mortalité spécifique de 2 % par an (observée dans la grande majorité des pays européens), est la même. La stratégie de dépistage basée sur l'âge comme seul facteur de risque est recommandée par l'Union européenne. Elle est souvent débattue pour son impact relatif sur la mortalité et quasi nul sur l'incidence des tumeurs avancées (stades II et au-delà) et pour les inconvénients qu'elle génère (surdiagnostics, faux positifs). Une stratégie de dépistage prenant en compte d'autres facteurs de risque aujourd'hui bien documentés (antécédents familiaux, densité mammaire, variants génétiques) pourrait conduire à de meilleurs résultats tout en diminuant les inconvénients. C'est ce que l'étude européenne My Personal Breast Screening (My PeBS) se propose de tester dans le cadre d'un essai clinique multicentrique randomisé portant sur 85.000 femmes volontaires.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 406-9

ABSTRACT

Breast cancer screening is a public health challenge. Belgium has the worldwide highest age-standardized breast cancer incidence. It ranks third in terms of specific mortality. The causes are unclear and presumably multifactorial. Like most European countries, Belgium has set up a screening program since 2001. Despite coverage rates varying from one Region to another, the annual 2 % specific mortality decline (observed in the vast majority of European countries) is the same. The age-based screening programs recommended by the European Union are often debated for their questionable impact on mortality and on incidence of advanced tumors (stages II and beyond), and for the harms they may generate (over-diagnosis, false positives). A risk-stratified screening strategy considering other well-documented risk factors (family history, breast density, and genetic variants) could lead to better results while reducing the disadvantages. This hypothesis will be tested through the European My Personal Breast Screening (My PeBS) study, a multicenter randomized clinical trial involving 85,000 volunteers.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 406-9

Key words : breast cancer, risk-stratified screening, single nucleotide polymorphisms

OBJECTIF ET METHODE

L'objectif de cette synthèse est d'étayer la pertinence d'un dépistage du cancer du sein évoluant vers une stratégie standardisée qui prend en compte le niveau de risque individuel. L'article passe en revue un certain nombre de constats actuels et de développe-

ments récents. Les références ont été sélectionnées sur base de la fiabilité institutionnelle des sources pour ce qui est des données belges et européennes. Les articles de la littérature ont été sélectionnés sur base de mots clefs, de l'autorité des auteurs, de l'impact factor des revues et de la date de parution.

LE CONTEXTE EN BELGIQUE

En Belgique, comme dans l'ensemble des pays européens, le cancer du sein est le cancer le plus courant chez la femme (35 %). Il est également, dans la même population, la première cause de décès par cancer (20 %)¹. Parmi les 40 pays d'Europe, c'est la Belgique qui possède la plus haute incidence par cancer du sein (chiffres standardisés pour l'âge). Plusieurs facteurs interviendraient pour expliquer cette incidence élevée, sans que leurs portées réciproques soient clairement établies et mesurées : déclin de l'indice de fertilité, augmentation de l'âge de la première grossesse, usage des hormones de substitution lors de la ménopause, pratiques de dépistage². Plus intrigant : la Belgique se range à la troisième position pour la mortalité spécifique par cancer du sein³.

A l'instar de la plupart des pays européens, la Belgique a mis en place dès 2001 un programme de dépistage organisé conforme aux recommandations européennes⁴. Ce programme prend en compte l'âge comme seul facteur de risque et propose une mammographie des seins tous les 2 ans aux femmes de 50 à 70 ans. Cette stratégie de dépistage, pour autant qu'elle couvre 70 % de la population cible, est réputée réduire le risque relatif de décès par cancer du sein de 20 %⁵.

Son succès varie d'une région du pays à l'autre puisque en 2015, les chiffres montrent un taux de couverture de 49,8 %, de 11,0 % et de 7,5 % respectivement pour la Région flamande, la Région bruxelloise, la Région wallonne. Lorsqu'on tient compte du dépistage dit " opportuniste ", c'est-à-dire pratiqué en dehors du programme organisé, les taux de couverture s'équilibrent quelque peu (66,6 %, 53,2 %, 54,7 %)⁶.

L'incidence du cancer du sein en Belgique ne varie pas depuis 2004, année à partir de laquelle les chiffres sont disponibles pour l'ensemble du pays. Pendant cette même période, la mortalité par cancer du sein diminue d'environ 2 % par an, sans différence significative entre régions¹.

LE DEPISTAGE SYSTEMATIQUE EN QUESTION

Le but du dépistage du cancer du sein est de diminuer la mortalité spécifique grâce à une détection des tumeurs à un stade précoce. Ce faisant, on s'attend également à diminuer l'incidence des cancers avancés (extension régionale ou tumeurs métastasées).

La mortalité par cancer du sein diminue de manière importante dans les pays industrialisés depuis les années '80. Il reste cependant difficile de faire la distinction entre l'effet des progrès thérapeutiques (prise en charge pluridisciplinaire, thérapie néo-adjuvantes, traitements ciblés, ...) et celui du dépistage⁷.

Dans beaucoup de situations où le dépistage

s'est généralisé dans les années '90 (Europe, USA, Australie), on a pu observer que l'incidence des cancers avancés est restée stable ou a peu varié⁸,⁹.

Malgré ces incertitudes, il reste admis que le dépistage du cancer du sein contribue à la diminution de la mortalité et de la morbidité (mastectomies totales). Mais ce n'est pas sans potentiels dommages. Le dépistage génère un nombre non négligeable de faux positifs et de biopsies inutiles, le risque sur 10 ans allant de 4,8 % à 7 %¹⁰. Il entraîne également des surdiagnostics (i.e. la détection de tumeurs qui n'auraient pas été diagnostiquées sur une période de vie entière en dehors de l'existence du dépistage), dont la proportion, selon certaines estimations, peut aller jusqu'à 50 % des cancers découverts¹¹. Enfin, le dépistage par mammographie est aussi associé à un risque de cancer radio-induit. On a établi par modélisation qu'une mammographie annuelle entre 40 et 70 ans dans une population de 100.000 femmes permettrait d'éviter 968 décès par cancer du sein, mais induirait 125 cancers du sein conduisant à 16 décès¹².

UNE ALTERNATIVE

Chez les femmes à très haut risque en raison d'une mutation héritée, un dépistage spécifique, personnalisé, a montré son intérêt¹³,¹⁴. De même, chez les femmes avec un risque plus élevé dû à un antécédent de cancer du sein, de cancer in situ (DCIS, LCIS), de lésion atypique, de radiothérapie en mantelet (irradiation simultanée des aires ganglionnaires du cou, du thorax et des aisselles dans les lymphomes non-hodgkiniens), les guidelines nationaux et internationaux recommandent un dépistage spécifique¹⁵,¹⁶. Cependant, pour la grande majorité des femmes qui ne présentent pas de tels antécédents, la recommandation est le dépistage par le programme habituel, établi uniquement sur base du critère d'âge. Pour cette population générale, le développement d'une approche plus efficace, basée sur le risque, requiert des modèles d'estimation du risque qui soient validés et qui aient démontré leur utilité clinique¹⁷.

Plusieurs modèles d'évaluation du risque du cancer du sein ont été développés ces 25 dernières années, prenant en compte des variables cliniques telles que l'histoire familiale, les antécédents personnels de lésions mammaires, la densité des seins, l'exposition aux œstrogènes endo- ou exogènes. Les plus connus de ces modèles sont le *Breast Cancer Risk Assessment Tool* (GRCAT/Gail)¹⁸, le Tyrer-Cuzik (ISIS)¹⁹ et le calculateur de risque du *Breast Cancer Screening Consortium* (BCSC risk-calculator)²⁰.

La densité mammaire est considérée comme un facteur de risque significatif²¹. Son utilisation dans les modèles d'évaluation du risque augmente leur puissance discriminante²². Le modèle BCSC a été validé en France sur la population dépistée. Dans les cohortes française et américaine, respectivement 73 % et 76 % des femmes qui ont développé un cancer étaient considérées comme suffisamment à risque pour

être éligible pour le dépistage²³.

Les progrès en génomique de ces dernières années (*genome-wide association studies*) ont permis d'identifier plus de 100 variants génétiques (SNP's, " *Single Nucleotide Polymorphisms* ") associés à un risque de cancer du sein . Des scores de risque polygénique établis sur l'association de plusieurs variants ont été validés^{24,25}. Leur association aux autres facteurs de risque dans les modèles existant a montré leur capacité à augmenter le pouvoir discriminant de ces modèles dans la détermination du risque²⁶.

Entre autre, le projet PROCAS mené par l'Université de Manchester a démontré l'utilité clinique, en termes de prédictibilité du risque, de l'utilisation combinée du modèle de Tyrer-Cuzik, incluant la densité mammaire et des scores polygéniques.

Nous disposons donc aujourd'hui d'un outil validé d'évaluation du risque de cancer du sein prenant en compte, au-delà de l'âge, un ensemble de paramètres qui lui confèrent un pouvoir discriminant plus important.

LE PROJET MYPEBS

Le projet My PeBS (*My Personal Breast Screening*), est une étude randomisée de phase III visant à comparer la stratégie de dépistage standard " *one size fits all* " actuellement recommandée, à une stratégie de dépistage différencié par strate de risque, dans la population des femmes de 40 à 70 ans. Ce projet, financé par l'Union européenne (H2020-EU.3.1.3)²⁷ à concurrence de 12 millions d'euros⁶, est mené dans 5 pays (France, Italie, Royaume-Uni, Belgique et Israël) et est coordonné par UNICANCER à Paris.

L'objectif de recrutement est de 85.000 femmes, randomisées à parts égales. La période de recrutement s'étend sur 2,5 ans. Le suivi des femmes recrutées dure 4 ans. Par comparaison avec la stratégie actuelle, le projet évalue la capacité d'un dépistage basé sur le risque, à réduire l'incidence cumulative des stades avancés des cancers du sein (stades II à IV). MyPeBS évalue également si une stratégie de dépistage fondée sur le risque individuel réduit les préjudices (biopsies inutiles, surdiagnostics) et les cancers d'intervalle. Enfin, le projet mesure le rapport coût-efficacité d'une telle stratégie, ainsi que son acceptabilité auprès des femmes et sa capacité à garantir une plus grande couverture de dépistage. Après l'analyse de toutes ces composantes, l'objectif final de MyPeBS est de fournir des recommandations pour améliorer la stratégie de dépistage des cancers du sein en Europe.

Le protocole consiste à proposer aux femmes randomisées dans le groupe interventionnel une évaluation de leur risque individuel, sur base des critères généraux (antécédents personnels et familiaux), histologique (densité mammaire) et génétique (SNP's). En fonction de leur niveau de risque (exprimé en % de risque de cancer du sein sur 5 ans),

ces participantes auront un protocole de dépistage spécifique : pas de mammographie mais un simple conseil d'auto-examen des seins chez les femmes avec un risque bas (< 1 %), mammographie tous les deux ans chez les femmes avec un risque moyen (1 à 1,66 %), mammographie annuelle chez les femmes avec un risque élevé (1,66 à 5,99 %) mammographie et résonance magnétique nucléaire en alternance tous les six mois chez les femmes avec un risque très élevé (³ 6 %). Les mammographies seront accompagnées d'une échographie en cas de densité mammaire élevée (BI-RADS 3 et 4). Les participantes assignées au groupe témoin suivront le standard actuel (une mammographie tous les deux ans dès l'âge de 50 ans).

CONCLUSION

cancer du sein est un enjeu de santé publique. La tendance observée sur les 15 dernières années montre une stabilité de l'incidence standardisée pour l'âge et une diminution de la mortalité spécifique d'environ 2 % par an. La stratégie de dépistage mise en place dans les pays européens progressivement depuis la fin des années '80 est basée sur la seule prise en compte de l'âge comme facteur de risque. Cette stratégie est aujourd'hui débattue parce que son impact sur la mortalité est incertain et parce qu'elle est accompagnée d'effets délétères (surdiagnostics, faux positifs). Une approche tenant compte d'autres facteurs de risque, estimés au niveau individuel, pourrait en améliorer l'efficacité et en diminuer les effets dommageables. Nous disposons aujourd'hui d'outils validés pour tester une telle approche. C'est ce que propose l'étude MyPeBS.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer burden in Belgium 2004-2013. (Consulté le 20/04/18). Belgian Cancer Registry. 2015. [Internet]. https://www.cancer.be/sites/default/files/bcr_publicatiecancerburden2015.pdf
2. Renard F, Van Eycken L, Arbyn M. High burden of breast cancer in Belgium: recent trends in incidence (1999-2006) and historical trends in mortality (1954-2006). *Arch Public Health*. 2011;69(1):2.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H *et al*. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403.
4. EUREF. (Consulté le 20/04/18). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis, and fourth supplement edition. [Internet] <http://www.euref.org/european-Guidelines>
5. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet*. 2012;380(9855):1778-86.
6. IMA-AIM. (Consulté le 20/04/18). Agence Inter Mutualiste. Atlas. [Internet]. <http://atlas.aim-ima.be/base-de-donnees>
7. Herrmann C, Vounatsou P, Thürlimann B, Probst-Hensch N, Rothermundt C, Ess S. Impact of mammography screening programmes on breast cancer mortality in Switzerland, a country with different regional screening policies. *BMJ Open*. 2018;8(3):e017806.

8. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA*. 2009;302(15):1685-92.
9. Autier P, Boniol M, Middleton R, Dore JF, Hery C, Zheng T *et al*. Advanced breast cancer incidence following populationbased mammographic screening. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1726-35.
10. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm L, Ghate S *et al*. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(15):1615-34
11. Autier P, Boniol M. Mammography screening: A major issue in medicine. *Eur J Cancer*. 2018;90:34-62.
12. Miglioretti DL, Lange J, van den Broek JJ, Lee CI, van Ravesteyn NT, Ritley D *et al*. Radiation-Induced Breast Cancer Incidence and Mortality From Digital Mammography Screening: A Modeling Study. *Ann Intern Med*. 2016;164:205-14.
13. Saadatmand S, Obdeijn IM, Rutgers EJ, Oosterwijk JC, Tollenaar RA, Woldringh GH *et al*. Survival benefit in women with BRCA1 mutation or familial risk in the MRI screening study (MRISC). *Int J Cancer*. 2015;137(7):1729-38.
14. Couch FJ, Nathanson KL, Offit K. Two decades after BRCA: setting paradigms in personalized cancer care and prevention. *Science*. 2014;343(6178):1466-70.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). (Consulté le 20/04/18). Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2017-June 2, 2017. [Internet]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
16. Verleye L, Desomer A, Gailly J, Robays J. Dépistage du cancer du sein: comment identifier les femmes exposées à un risque accru – Quelles techniques d'imagerie utiliser? Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE). KCE Reports. 2011;172B. D/2011/10.273/91.
17. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, Duffy SW, Evans DG, Garcia-Closas M *et al*. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014;16(5):446.
18. National Cancer Institut. (Consulté le 20/04/18). Breast Cancer Risk Assessment Tool. [Internet]. <https://www.cancer.gov/bcrisktool/>
19. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. (Consulté le 20/04/18). [Internet]. <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/>
20. BCSC. (Consulté le 20/04/18). Risk Calculator V2. [Internet]. <http://tools.bcscc.org/BC5yearRisk/calculator.htm>
21. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L *et al*. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5). pii:dju078.
22. Brentnall AR, Harkness EF, Astley SM, Donnelly LS, Stavrinou P, Sampson S *et al*. Mammographic density adds accuracy to both the Tyrer-Cuzick and Gail breast cancer risk models in a prospective UK screening cohort. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):147.
23. Ragusa S, Gauthier E, Dartois L, Tice J, Dancourt V, Arveux P *et al*. Development and validation of a new non-parametric breast cancer risk assessment model on US and European screening populations. *Eur J Cancer*. 2018 (in press).
24. Shieh Y, Hu D, Ma L, Huntsman S, Gard CC, Leung JW *et al*. Breast cancer risk prediction using a clinical risk model and polygenic risk score. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(3):513-25.
25. Mavaddat N, Pharoah PD, Michailidou K, Tyrer J, Brook MN, Bolla MK *et al*. Prediction of breast cancer risk based on profiling with common genetic variants. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(5). pii: djv036.
26. van Veen EM, Brentnall AR, Byers H, Harkness EF, Astley SM, Sampson S *et al*. Use of Single-Nucleotide Polymorphisms and Mammographic Density Plus Classic Risk Factors for Breast Cancer Risk Prediction. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):476-82.
27. European Commission. Cordis. (Consulté le 20/04/18). Randomized, Comparison Of Risk-Stratified versus Standard Breast Cancer Screening In European Women Aged 40-74. [Internet]. https://cordis.europa.eu/project/rcn/212694_en.html

Correspondance :

J.-B. BURRION
 Institut Jules Bordet
 Prévention et Dépistage
 Rue Héger Bordet, 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : jeanbenoit.burrion@bordet.be

Travail reçu le 3 mai 2018 ; accepté dans sa version définitive le 28 juin 2018.