

Quantification du risque individuel de cancer du sein chez la femme jeune:

Dr Odile Cohen-Haguenauer

Société Française de Sénologie et de

Pathologie Mammaire

Strasbourg, Novembre 2010

Cancer du sein: facteurs de risque établis

Established Breast Cancer Risk Factors

Risk Factor	Magnitude of Risk Factor	Notes	Reference
Age ≥ 50 vs < 50	6.5	The strongest risk factor. Graphs in Figures 1 & 2 show risk increases with age.	3, 70
Number of first-degree relatives with breast cancer	1.4–13.6	Family history is the second strongest risk factor after age.	3, 4, 71
Age at menarche < 12 vs ≥ 14	1.2–1.5	Menarche at ages 12–13 has a smaller effect on breast cancer risk and is not listed.	3
Age at menopause (≥ 55 vs < 55)	1.5–2.0	Years from menarche measures long-term estrogen exposure.	3, 72
Age at first live birth > 30 vs < 20	1.3–2.2	First live birth at ages 20–30 has a smaller effect and is not listed.	3, 72
Previous breast biopsy (whether positive or negative)	1.5–1.8		3
Lobular carcinoma in situ	5.4–11 X general population; 18% after 20 years	A risk factor and nonobligate precursor for invasive or intraductal carcinoma.	73,74
At least 1 biopsy with atypical hyperplasia	4.0–4.4		3
Hormone replacement therapy	1.5		48
Radiation to chest area	Up to 20-fold increase at age 32	Data from A-bomb survivors. Radiation for Hodgkin's also increases risk.	45, 47, 75
High mammographic breast density	1.8- to 6-fold	May be hereditary, a Claus risk assessment may be worthwhile.	76
Alcohol use 15 g/day	2.5-fold		38
Alcohol 1.5 drinks per day	1.3		38
Postmenopausal body mass index (BMI)	1.19 for each 5 kg/m ² rise in BMI	Perhaps attributed to associated increase in estrogen, especially bioavailable estradiol	77

Objectif des scores de risque de cancer du sein :

mieux cerner risques individuels

- certes au cas par cas
- mais à partir caractéristiques communes à tranches de population
 - chez lesquelles mesures spécifiques avantageusement préconisées.

Score de risque : modèle Gail-NCI

1. Antécédent personnel cancer du sein ou *in situ*
2. Age de la femme : non-pertinent si < 35 ans
3. Age ménarque
4. Age de la première maternité
 - non pertinent chez les femmes mutées BRCA
5. Nombre d'apparentées au premier degré* avec cancer du sein (*mère, filles, sœurs)
6. Antécédent personnel de biopsie mammaire ?
 - combien au total
 - Y'en a t'il eu au moins une avec hyperplasie atypique ?
7. Origine de la femme : race/ethnie

<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>: BCRAT



National Cancer Institute

U.S. National Institutes of Health | www.cancer.gov

Breast Cancer Risk Assessment Tool

An Interactive Tool For Measuring the Risk
of Invasive Breast Cancer



Risk Calculator

(Click a question number for a brief explanation, or [read all explanations.](#))

1. Does the woman have a medical history of any breast cancer or of ductal carcinoma in situ (DCIS) or lobular carcinoma in situ (LCIS)? Select
2. What is the woman's age?
This tool only calculates risk for women 35 years of age or older. Select
3. What was the woman's age at the time of her first menstrual period? Select
4. What was the woman's age at the time of her first live birth of a child? Select
5. How many of the woman's first-degree relatives - mother, sisters, daughters - have had breast cancer? Select
6. Has the woman ever had a breast biopsy? Select
 - 6a. How many breast biopsies (positive or negative) has the woman had? Select
 - 6b. Has the woman had at least one breast biopsy with atypical hyperplasia? Select
7. What is the woman's race/ethnicity? Select

Calculate Risk >

Scores de risque : des progrès ?

Breast Cancer Prevention Collaborative Group (BCPCG)
Consensus sur indication suffisante pour poursuivre
investigations basé sur analyse multivariée :

1. Mesure quantifiée de la densité mammaire
2. Dosage plasmatique des oestrogènes et androgènes
3. Antécédent de fracture
4. Diminution de la taille
5. Indice de masse corporelle
6. Rapport hanches/taille

Approche pragmatique: incorporation au modèle mis en
place par Tyrer-Cuzick (IBIS) qui inclut déjà les
facteurs retenus par Claus & Gail *Ingles & al, 2007*

Scores de risque : et encore ?

Données additionnelles : Women's Health Initiative

- **Statut récepteurs hormonaux**
 - In postmenopausal women, the Gail model identified populations at increased risk for ER-positive but not ER-negative breast cancers: *Chlebowski et al, 2007*
- **Densité osseuse de la hanche élevée**
 - also significant risk factor for BK
 - Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: *Chlebowski et al, 2008.*

= Pas de valeur chez la femme jeune avant 35-40 ans

Scores de risque : un bilan

**Chez la femme jeune,
Retenir essentiellement :**

- la densité mammaire
- des antécédents d'exposition aux RI*
- antécédents de biopsie + hyperplasie
 - et les facteurs génétiques

Syndromes prédisposition Sein (or BRCA)

Syndrome (alpha)	Gene	Name	Location	Syndrome prevalence ^b	Estimated breast cancer risk
Cowden syndrome	PTEN	Phosphatase and tensin homologue	10q23.3	1-9/1 000 000	30-50% risk by the age of 70 years
Hereditary diffuse gastric cancer/familial lobular breast cancer	CDH1	Cadherin 1, E-cadherin	16q22.1	-	52% risk by the age of 75 years for 2398delC
Li-Fraumeni syndrome 1	TP53	Transformation-related protein 53	17p13.1	1-9/100 000	50-60% risk by the age of 45 years
Neurofibromatosis type I	NF1	Neurofibromin	17q11.2	1-5/10 000	SIR: 3.5
Nijmegen breakage Syndrome	NBN <i>ex NBS1</i>	Nibrin	8q21-24	Exceptional	OR: 2.8 for 657del5
Peutz-Jeghers Syndrome	STK11 <i>ex LKB1</i>	Serine/threonine protein kinase 11	19p13.3	1-9/100 000	45% risk by the age of 70 years

OR: odds ratio; SIR: standardized incidence ratio.

Odile Cohen-Hag, CMS St Louis

Panorama prédisposition génétique KS

3 classes de gènes de susceptibilité

La contribution de chaque gène dépend :

- Du risque de cancer du sein associé aux mutations dans ce gène
- De la prévalence des variants de prédisposition dans ce gène au sein de la population générale

Panorama prédisposition génétique KS

- Rare (~1:1000 population) et RR élevé : 5-20 mutations inactivatrices, diagnostics précoces : BRCA1/2, TP53, PTEN, STK11, CDH1, NF1;
- Rare (~1:1000 population) RR modéré : 2-3 : mutations inactivatrices, diagnostics précoces : BRIP1, ATM, PALB2, NBN, CHEK2
- Commun (1:10...8:10 popul.) RR faible : 1-1,3 mutations activatrices possibles ; pas de diagnostics précoces : variants identifiés par études association génome entier (GWAS);

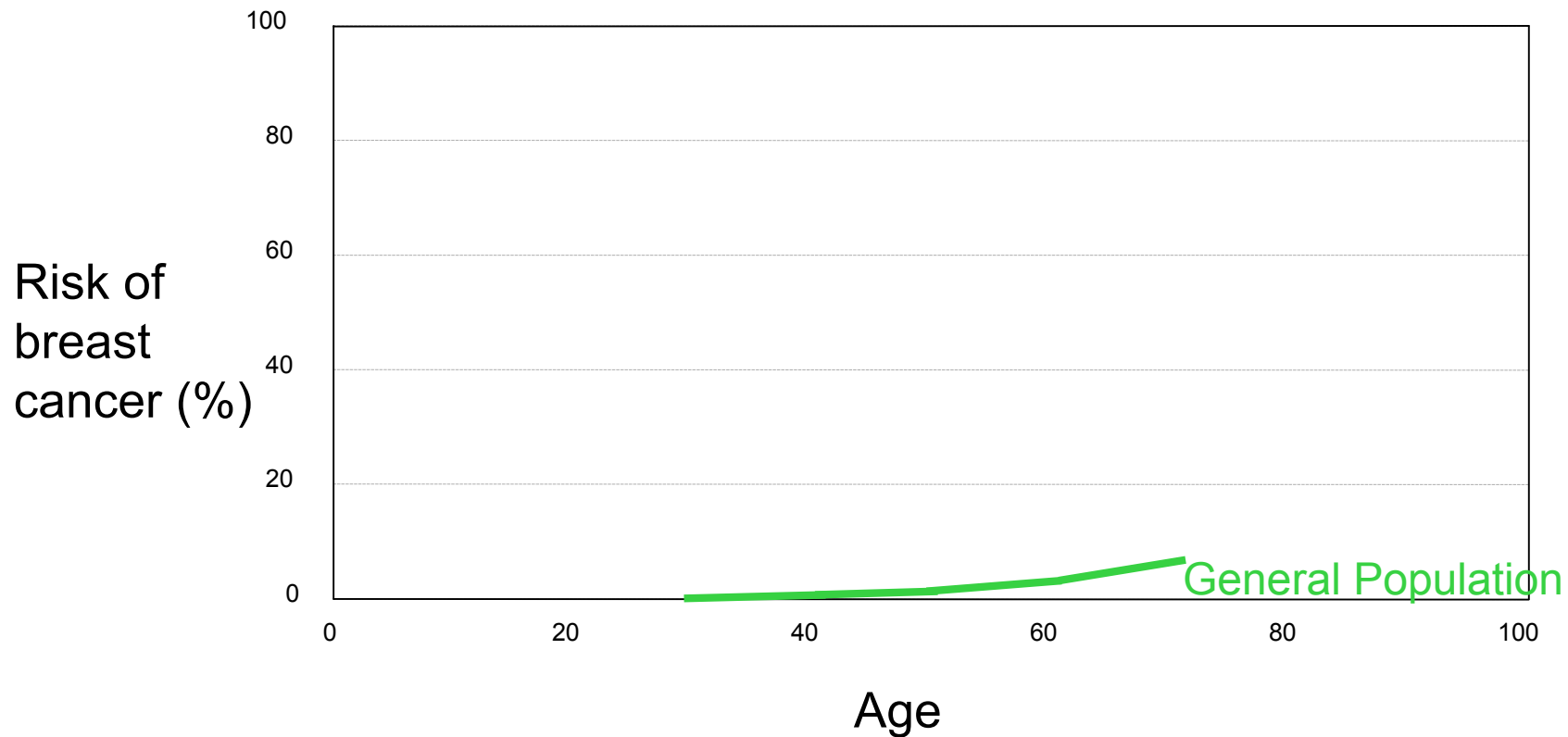
GWAS: Principaux loci confirmés

Single nucleotide polymorphisms: SNPs

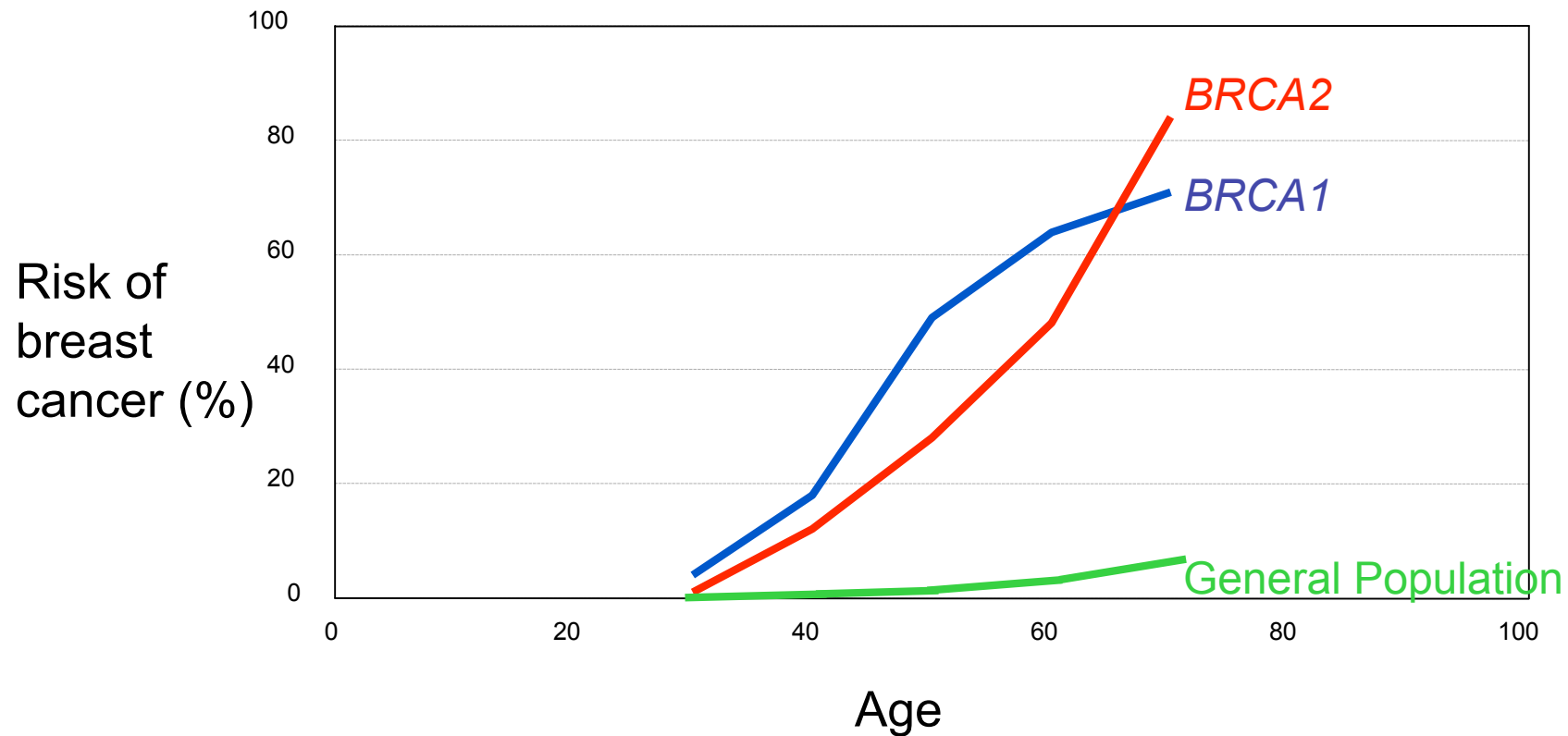
- *FGFR2*
- *LSP1*
- *TGFB1*
- *TOX3* (*ex* : *TNRC9*)
- *MAP3K1*
- *TNP1/IGFBP5*
- 2q35*
- 8q*

Intérêt principal : modificateurs risque cancer
chez BRCA1/2 mutés

Risk of breast cancer in carriers of predisposition genes

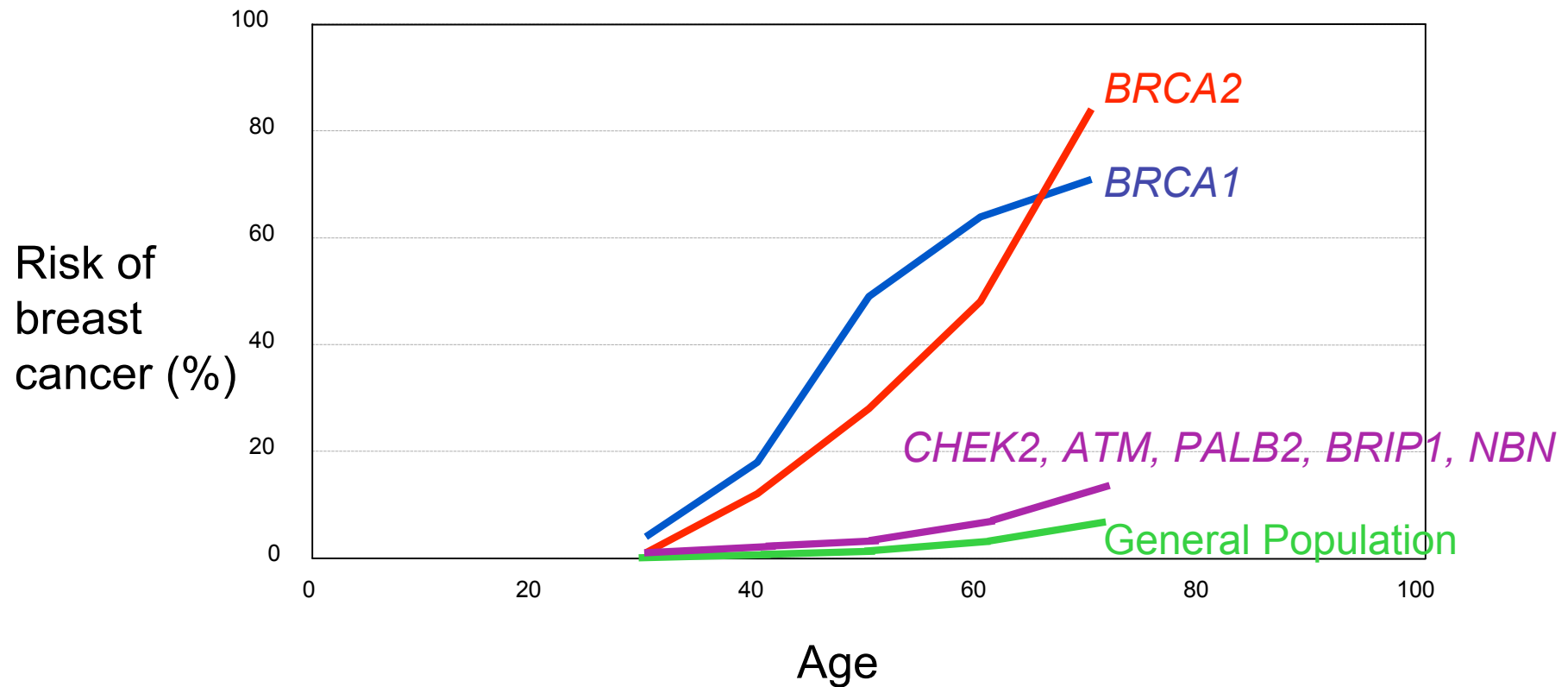


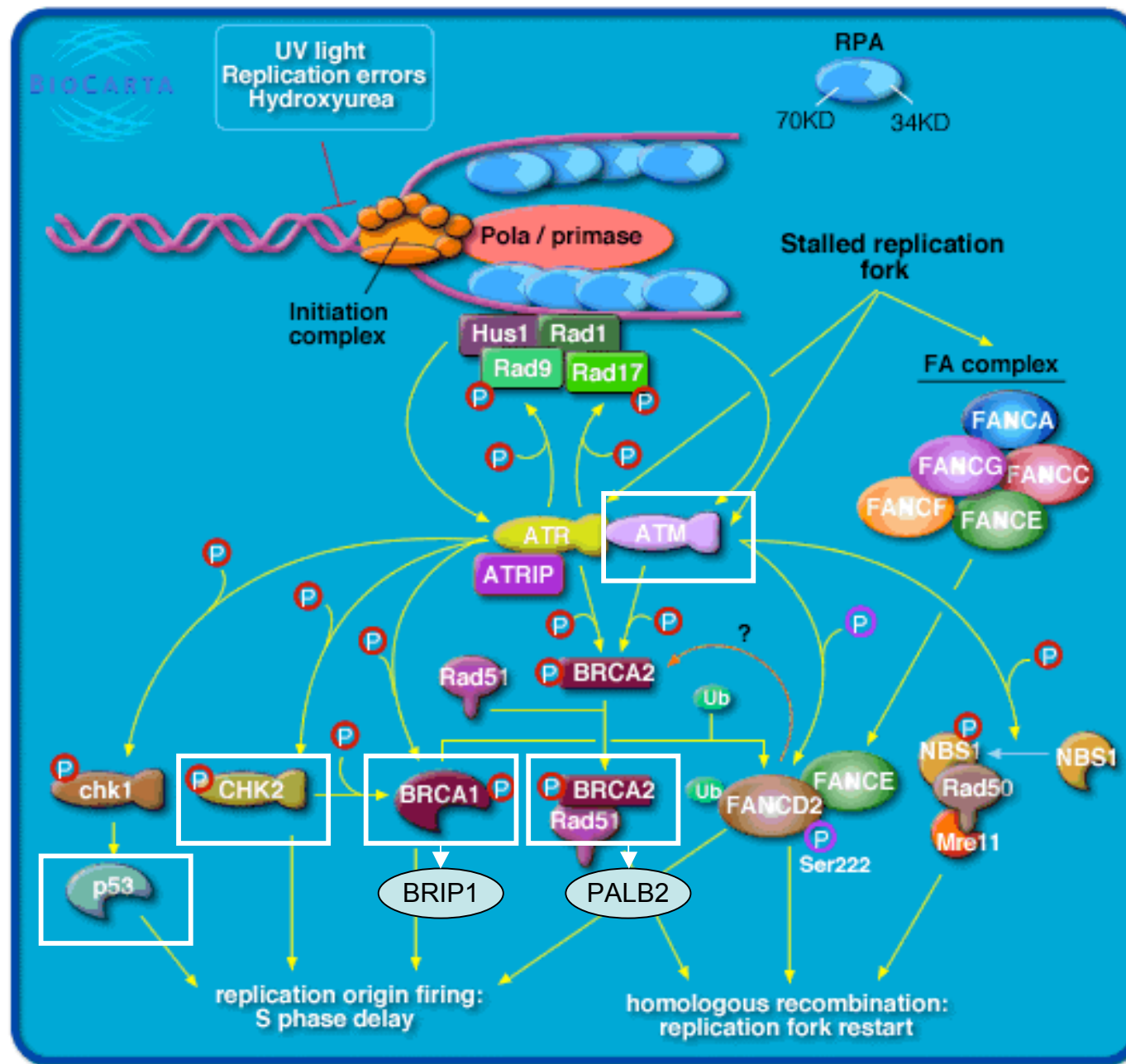
Risk of breast cancer in carriers of predisposition genes



Odile Cohen-Hag, CMS St Louis

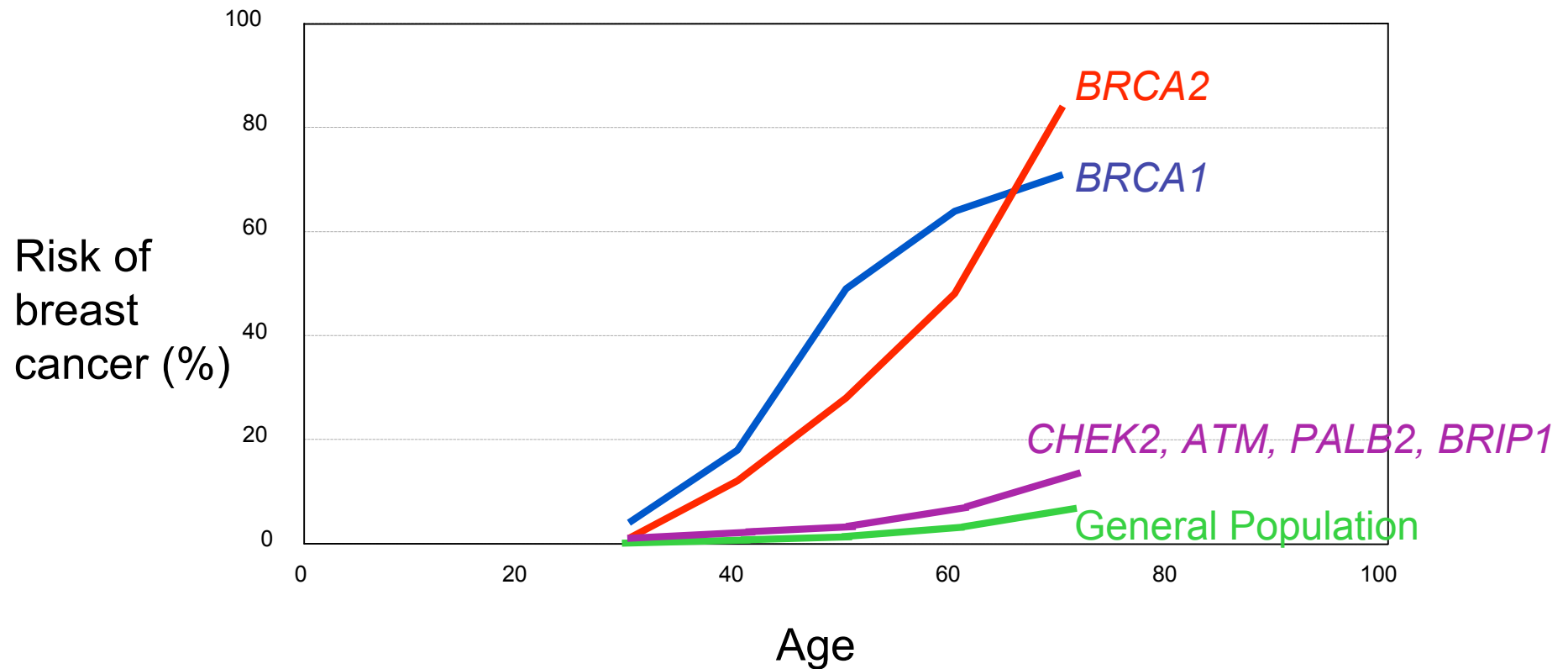
Risk of breast cancer in carriers of predisposition genes



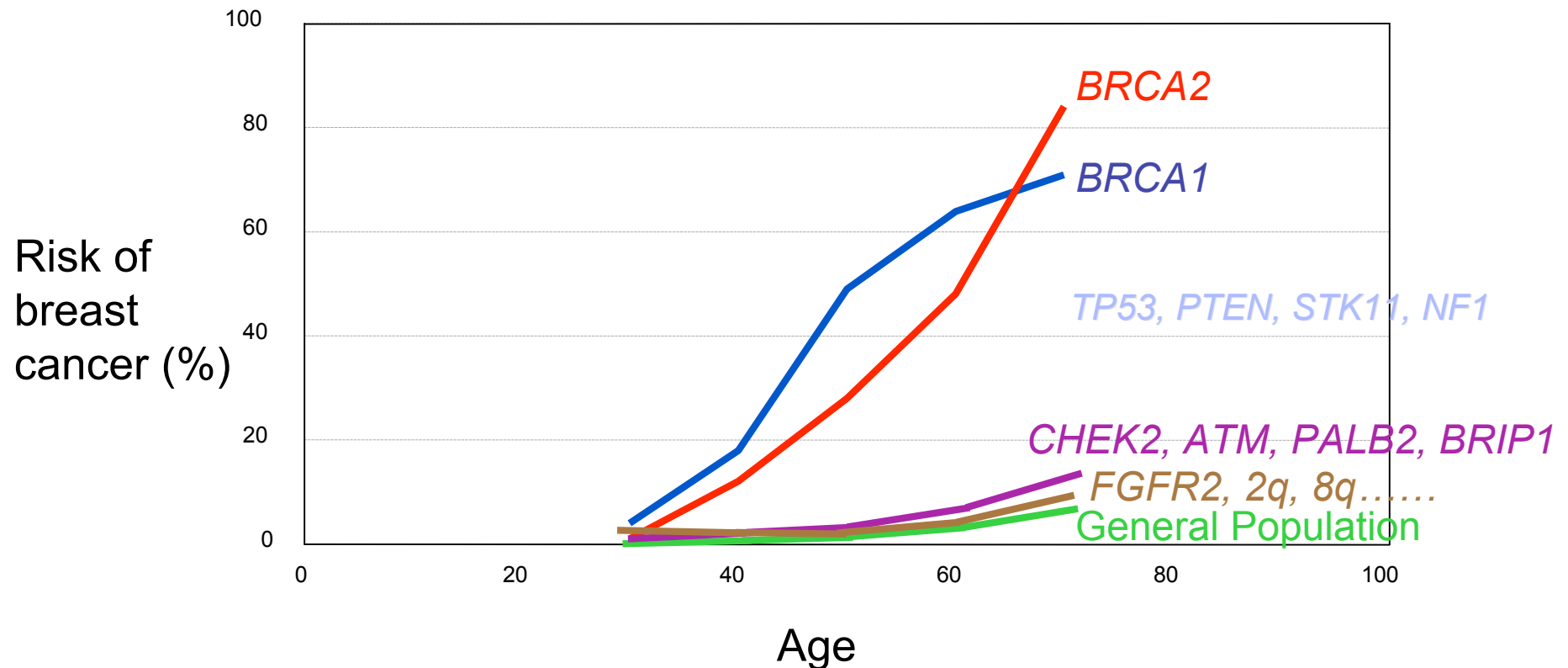


© 2005 Curie Center, Curie St Louis
http://www.biocarta.com/pathfiles/h_atrbrcaPathway.asp#history

Risk of breast cancer in carriers of predisposition genes



Risk of breast cancer in carriers of predisposition genes



Facteurs modificateurs risque mutées BRCA1/2

Association	Locus/ SN P	Effet	Phénotype Tumeurs
BRCA2	FGFR2	Multiplicatif	RE positives
	MAP3K1	Risque cumulé à 70 ans moyen : 50% passe de 41% à 70% selon variants SNPs	
	TOX3		
	LSP1		
	2q35/ TNP1		
BRCA1	TOX3		RE négatives
	2q35/ TNP1		
Pas d'association	8q24/ FAM84B	N/A	

Facteurs de risque individuel et familiaux pris en compte dans différents scores

	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS	IBIS mod BCPCG [8]
Facteurs de risque individuels						
Âge de la patiente	X	X	X	X	X	X
Âge aux premières règles	X				X	X
Âge à la ménopause					X	X
Parité	X				X	X
Âge à la première naissance	X				X	X
Indice de masse corporelle					X	X
Biopsie mammaire	X					
Antécédent d'hyperplasie atypique	X				X	X
Antécédent de carcinome lobulaire in situ	X				X	X
Densité mammaire à la mammographie						X
Taux circulants d'estrogènes et d'androgènes						X
Antécédent de fracture						X
Diminution de la taille						X
Rapport entre le tour de taille et le tour de hanche						X
Densité de l'os de hanche (Chen et coll [11])						
Facteurs de risque familiaux						
Cancer du sein, âge au diagnostic		X	X	X	X	X
Nombres d'apparentés atteints de cancer du sein	X	X	X	X	X	X
Premiers degrés atteints, âge au diagnostic		X	X	X	X	X
Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic		X	X	X	X	X
Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic				X	X	X
Âges des apparentés indemnes			X	X	X	X
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic			X	X	X	X
Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic	X		X	X		
Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic			X	X	X	X
Cancers multiples (sein et ovaire chez même cas index)			X	X	X	X
Cancer de la prostate, âge au diagnostic				X		
Cancer du pancréas, âge au diagnostic				X		
Effet cohorte (année de naissance)				X		
Origine ashkénaze			X	X	X	X
Présence/absence d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2				X	X	X

Scores de risque : Discussion

- A titre individuel : **prudence**
 - pas de valeur booléenne “oui/non”
- Contexte sporadique: Population concernée ?
 - Intérêt à peser
- Contexte familial/héréditaire:
 - Test négatif faussement perçu comme rassurant ;
- Formalisation risque
 - Aide éventuelle pour praticien : risque “quantifié”

Objectif des scores de risque de cancer du sein :

mieux cerner risques individuels = guère

- certes au cas par cas
- mais à partir caractéristiques communes à tranches de population chez lesquelles mesures spécifiques avantageusement préconisées.

**Valeur indicative professionnels :
orientation prise en charge**

**mais aucun calcul théorique ne remplace
un praticien chevronné et à l'écoute**

Equipe Multidisciplinaire, Centre des Maladies du Sein, Hôpital Saint-Louis

Responsable(s)

- ✓ Sénologie & cancéro
- ✓ Oncogénétique
- ✓ Chirurgie

- ✓ Anatomo-pathologie
- ✓ Psychologues
- ✓ Radiologie
- ✓ Radiothérapie

Marc Espié
O. Cohen-Haguenauer
E Bournstyn, J Masson,
L Cahen-Doidy
A de Roquancourt
N Girard, K Mebrak
M. Albiter, C. de Bazelaire
C. Maylin, L. Quero

Odile Cohen-Hag, CMS St Louis



**A model and software for genetic counseling
of women at high risk of hereditary breast and ovarian cancer**

BRCAPRO est un modèle statistique, associé à un logiciel destiné à déterminer la probabilité qu'un individu soit porteur d'une mutation constitutionnelle délétère des gènes BRCA1 and BRCA2 genes, sur les bases suivantes:

- La connaissance générale des histoires familiales de cancer du sein et/ou de l'ovaire
- Cas particulier de l'histoire familiale, incluant le cancer du sein chez l'homme
- Diagnostics bilatéraux synchrones & asynchrones
- Mode héréditaire supposé : Mendélien autos. dominant
- Pénétrances & Prévalences dépendentes de l'âge : données intégrées sur la base de la littérature



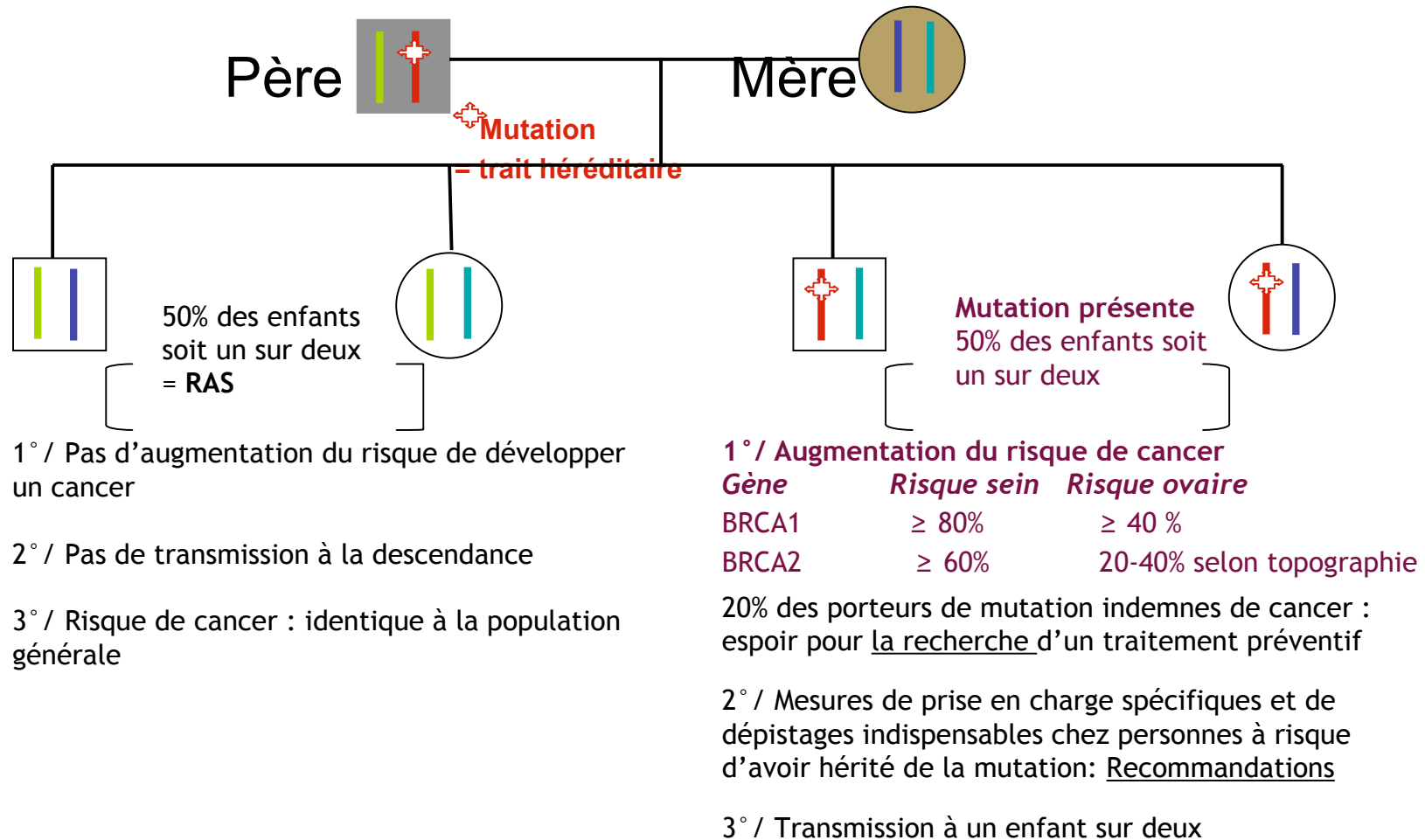
A model and software for genetic counseling
of women at high risk of hereditary breast and ovarian cancer

Mises à jour récentes du logiciel BRCAPRO :

- Possibilité d'inclure des Pedigrees de taille quelconque, avec mention d'apparentés de tous degrés
- Les risques de développer des cancers autres que sein et ovaire inclus dans calcul de probabilité d'être porteur
- Mise à jour de l'estimation de pénétrance des cancers du sein et de l'ovaire
- L'antécédent d'oophorectomie peut être introduit dans le modèle
- L'information relative aux marqueurs moléculaires peut être incluse dans le modèle

BRCAPRO was originally developed as part of the Duke SPORC in breast cancer from 1995 to 1999, with Don Berry and Giovanni Parmigiani as project leaders.

Hérédité au cancer du sein/ovaire : autosomie dominante



Odile Cohen-Hag, CMS St Louis

Variables Used in Different Models for Breast Cancer Risk Prediction

	Gail-NCI	Claus	BRCAPRO	Feuer and Wun
Reference	3	4	7	10
Personal information				
Age	+	+	+	+
Body mass index				
Hormonal factors				
Age at menarche	+			
Age at first live birth	+			
Age at menopause	+			
Personal history				
Breast biopsy	+			
Atypical hyperplasia	+			
LCIS				
Family history				
Number of first-degree relatives affected	+	+	+	
Number of second-degree relatives affected		+	+	
Age of onset of breast cancer in first- and second-degree relatives		+	+	
Bilateral breast cancer			+	
Ovarian cancer			+	
Male breast cancer			+	
Race/ethnicity	+			
Ashkenazi Jewish			+	
Population-based risk factors				
Breast cancer incidence in the population				+
Breast cancer mortality				+

MedGenMed. 2004; 6(1): 8.

Published online 2004 January 15.

Assessing and Managing Breast Cancer Risk: Clinical Tools for Advising Patients, *Bernard Friedenson, MedGenMed. 2004; 6(1): 8.*

Risk Assessment, Surveillance, and Reduction

Version of Breast Cancer	Initial Risk Assessment	Follow-up Assessment	Surveillance	Proposed Risk Reduction
Hereditary	Ask about family history of breast/ovarian cancer in both maternal and paternal sides. Use Claus assessment if multiple first- or second-degree relatives affected and age of onset known. Prescreen for <i>BRCA</i> gene mutations based on family history.	Myriad genetics tables, then counseling and genetic testing for <i>BRCA1/2</i> mutations	Minimum recommendations are a physical exam every 6 months between ages 25–35 with monthly BSE at age 20. Screen for ovarian cancer. Mammograms may be ineffective or unreliable in some carriers. Deficit in repairing radiation damage may also complicate mammograms. If mammograms are inadequate, consider adding to standard surveillance MRI with serial comparison to baseline for changes. Consider ductoscopy and ductal lavage to decide on tamoxifen if <i>BRCA2</i> carrier or on prophylactic surgery.	If <i>BRCA2</i> mutation, offer tamoxifen. If <i>BRCA1</i> or 2, avoid radiation and oral contraceptives. General methods of risk reduction in text. Counseling. Consider mastectomy and salpingo-oophorectomy
Sporadic	Ask about family history of breast/ovarian cancer in both maternal and paternal sides. Use Gail-NCI if first- or second-degree relative not affected. Either Claus or Gail-NCI applies if only first-degree relatives, but answers will differ.	Risk < 5%: mammography and clinical breast exam. Risk > 5%: initial mammography and clinical breast exam.	Mammogram every 1–2 years, with or without clinical breast exam. Mammogram every 1–2 years, with or without clinical breast exam. Consider serial MRI for high risk.	General methods of risk reduction in text. Offer tamoxifen. Offer ductoscopy, ductal lavage as decision aid. General methods of risk reduction in text.
Familial	Ask about family history of breast/ovarian cancer in both maternal and paternal sides. Use Claus method	Myriad genetics tables, then counseling and other related genetic testing as available.	MRI serial comparison to baseline for changes. (High breast density raises risk 1.8- to 6-fold and may make mammograms unreadable.)	Offer tamoxifen. Use ductoscopy, ductal lavage as decision aid. Avoid radiation and oral contraceptives. General methods of risk reduction in text.

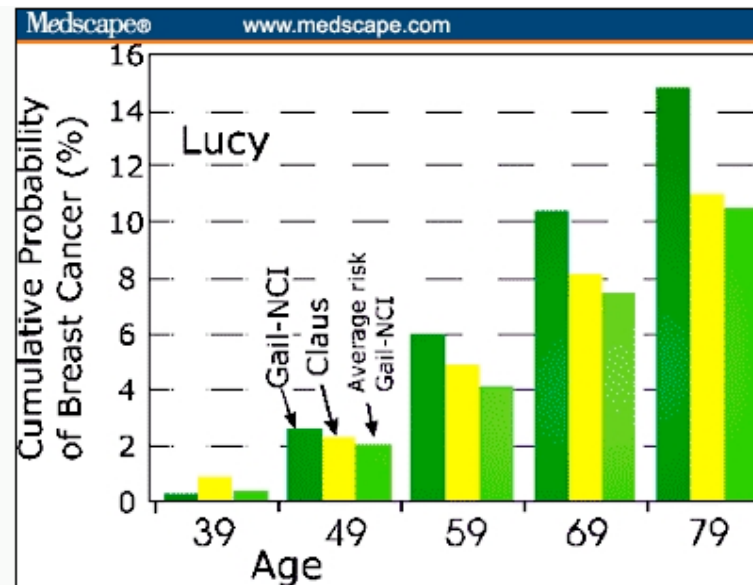


Figure 1

Simultaneous Gail-NCI and Claus risk assessment for Lucy (34 years old with 1 first-degree relative with breast cancer). Risk is graphed as calculated by the 2 models for Lucy at 10-year increments. The last vertical bar at each age is the Gail-NCI calculation for a woman at “average” risk

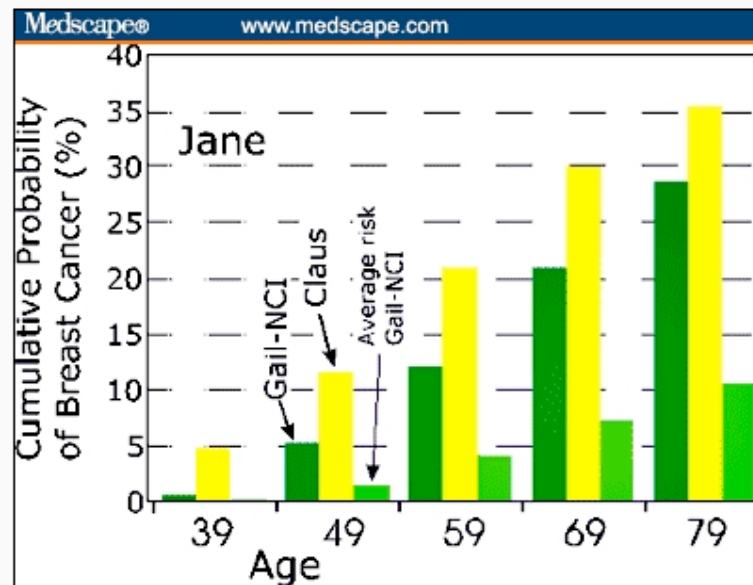


Figure 2

Simultaneous Gail-NCI and Claus risk assessment for Jane (36 years old with 2 first-degree relatives with breast cancer). Risk is plotted after calculation according to the 2 models for Jane at 10-year increments. The last vertical bar at each age is the Gail-NCI calculation for a woman at “average” risk

Syndrome prédisposition Sein/ovaires

1. Site/ Sphère spécifique

Syndrome Sein / Ovaires : RR majeur 10-20

- tumeur prédominante voire exclusive dans une famille donnée
- atteintes Bilatérales / Préménopausiques
- BRCA 1 / BRCA 2
- autosomique dominante
- pénétrance incomplète
 - » Majorée pour BRCA1 (risque sein = 80%)
 - » Minorée pour BRCA2 (risque sein = 60%)