

Densité mammaire : mécanismes biologiques et implications cliniques

I. THOMASSIN-NAGGARA *¹, J. CHOPIER¹, N. CHABBERT-BUFFET²,
M. BALLESTER², E. DARAI², S. UZAN²
(Paris)

Résumé

La densité mammaire est depuis quelques années au cœur de multiples controverses quant à sa qualité de facteur de risque indépendant de cancer du sein.

Cet exposé tentera de définir le terme de densité mammaire, d'étudier les facteurs influant sur ce paramètre, d'exposer les différentes techniques disponibles pour la quantifier ainsi que les études suggérant une corrélation avec le sur-risque de cancer du sein.

Mots clés : cancer du sein, mammographie, densité mammaire

Institut universitaire de cancérologie Pierre et Marie Curie (UPMC) - Assistance publique des hôpitaux de Paris - Groupe hospitalier Paris-Est - Hôpital Tenon - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

1 - Service de radiologie

2 - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction

* Correspondance : isabelle.thomassin@tnn.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt n'est à déclarer par les auteurs en rapport avec ce texte.

INTRODUCTION

Entre 2009 et 2013, 5 états aux États-Unis (Connecticut, État de New York, Virginie, Texas et plus récemment la Californie) ont voté une loi rendant obligatoire l'information qu'être porteuse de seins denses en mammographie entraîne une plus grande difficulté d'interprétation (cette information met en exergue la possible nécessité d'examens complémentaires tels que l'échographie et l'IRM mammaire) ainsi que le potentiel sur-risque de cancer du sein. Entre 1995 et 2006, plusieurs études ont montré une augmentation du risque relatif de cancer du sein liée à la densité mammaire comme facteur intrinsèque, indépendamment d'une diminution de la sensibilité de la mammographie en cas de seins denses [1, 2]. Ainsi le risque de cancer du sein à 10 ans serait multiplié par 4 à 6 entre des femmes avec des seins clairs (type 1) et des femmes avec des seins très denses (type 4) [1, 3, 4].

Aujourd'hui ces lois font grand débat outre-Atlantique car l'hypothèse d'un sur-risque de cancer du sein induit exclusivement par le facteur densité mammaire est remise en question. Par ailleurs, la réalisation systématique d'examens complémentaires tels que l'échographie ou l'IRM mammaire augmentent de façon très significative le risque de faux positifs. Ainsi dans cet exposé, nous tenterons de répondre aux questions suivantes : qu'appelle-t-on la densité mammaire ? Comment mesure-t-on la densité mammaire ? Y-a-t-il une élévation du risque réel de cancer du sein ?

I. QU'APPELLE-T-ON DENSITÉ MAMMAIRE ?

La densité mammaire est un facteur défini au départ sur les données mammographiques correspondant à la proportion de tissu épithélial et conjonctif dans la glande mammaire. Il s'agit d'un critère variable fonction de multiples facteurs.

- **L'âge** est bien sûr le premier d'entre eux avec une relation inverse à la densité mammaire. Cependant, il est observé une proportion de 7 % de femmes de plus de 80 ans présentant une densité mammaire de type 4. Cette notion ne doit pas être négligée car elle diminue clairement la sensibilité de la mammographie [5].
- **La parité** et **le statut hormonal** sont des facteurs bien connus impactant la densité mammaire avec des variations entre 20-30 % [6]. Interviennent également des **facteurs génétiques** puisque dans deux études portant sur des jumelles, 50 à 60 % de variations de densité mammaire étaient imputées à l'expression de certains gènes [7] responsables de la prolifération de l'unité ductulo-terminale et qui agirait en transformant le tissu graisseux, mais l'imprégnation œstrogénique et l'allaitement sont également impliqués [8].
- **L'alcool** entraîne une augmentation de 13 % en moyenne de la densité mammaire [9].
- **L'imprégnation hormonale œstrogéno-progestative** augmente la densité mammaire, ce que ne fait pas l'imprégnation œstrogénique seule [10, 11]. Elle est également associée à une augmentation du risque de cancer du sein [12]. En revanche, la prise de tamoxifène engendre une diminution de cette dernière de plus de 10 % après 12-18 mois de traitement. [13] Cette diminution s'accompagnerait selon Cuzick *et al.* d'une diminution de plus de 50 % du risque de cancer du sein [14]. La densité mammaire constitue donc un excellent facteur prédictif de l'effet protecteur du traitement adjuvant. De plus, chez les femmes aux antécédents de cancer du sein, une diminution de plus de 20 % de la densité mammaire conduisait à une réduction de moitié du taux de décès selon Li, Humphreys *et al.* [13].
- **L'obésité** est également reconnue comme un facteur de risque indépendant de cancer du sein. Il existe une relation inverse entre la densité mammaire, le poids et l'IMC (indice de masse corporelle). Les patientes de plus de 80 kg présentent un risque multiplié par 1,7 par rapport aux femmes de moins de 63 kg mais par 2,1 quand le risque lié au poids est ajusté sur la densité

mammaire, en faisant de l'obésité un facteur de risque indépendant [15]. Boyd *et al.* retrouvaient les mêmes résultats et soulignaient que leur corrélation inverse peut d'ailleurs faire sous-estimer les effets de chacun d'entre eux [16].

- **Le taux d'insuline** et notamment IGF-1 plasmatique et tissulaire est également un facteur corrélé positivement à la densité mammaire chez les patientes en période d'activité génitale et ménopausée [17].
- **Les taux d'hormones de croissance** impactent également sur la densité mammaire chez la patiente entre 15 et 30 ans.

Les hypothèses avancées pour expliquer la relation entre densité mammaire et risque de cancer mammaire sont multiples : on connaît bien le rôle majeur de la matrice extracellulaire dans la carcinogénèse. Ainsi concernant la pathogénèse du cancer du sein en cas d'obésité, des travaux récents ont montré que les adipocytes recrutent les macrophages qui sont activés selon la voie CCL2/IL-1 β /CXCL12 [18]. Les macrophages ainsi activés induisent une hypervascularisation stromale favorisant la néo-angiogénèse tumorale. Par ailleurs, d'autres chercheurs font l'hypothèse que le tissu mammaire épithélial et conjonctif renferme des cellules dormantes qui pourraient être activées suite à l'imprégnation hormonale du stroma et de l'épithélium avec une quantité de cellules dormantes directement proportionnelle à la densité mammaire.

II. COMMENT MESURE-T-ON LA DENSITÉ MAMMAIRE ?

Il existe plusieurs méthodes de mesure qui se sont largement développées avec l'apport du numérique et l'apparition des techniques d'imagerie mammaire en coupes telles que la tomosynthèse et l'IRM mammaire.

II.1. Méthode 2D

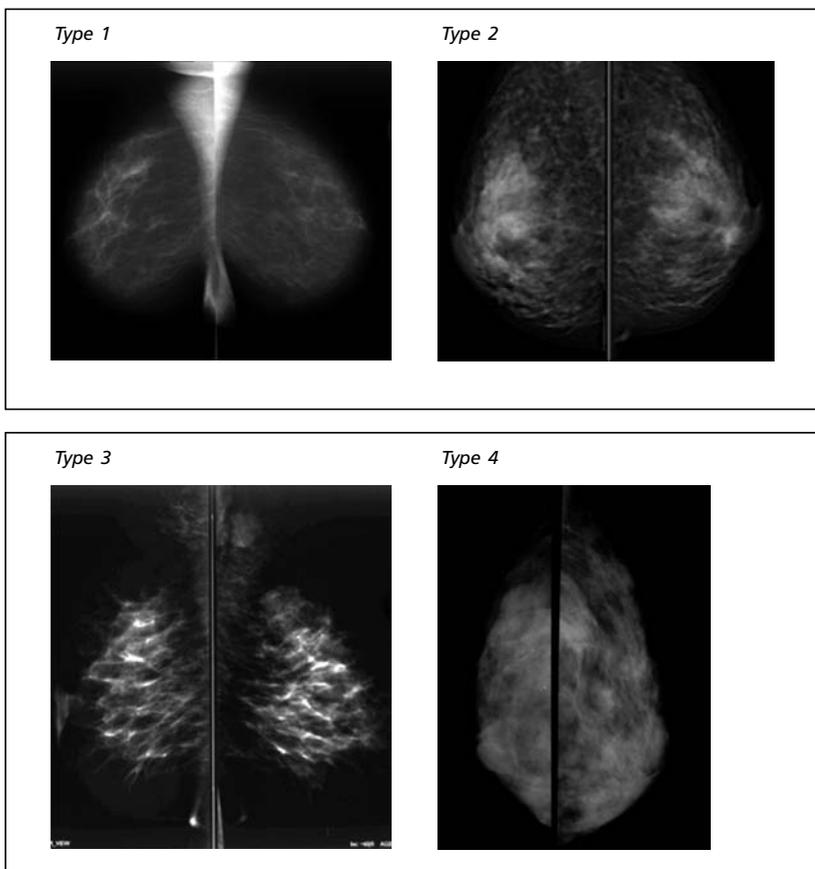
II.1.a. Méthode qualitative

Depuis plusieurs années, l'*American College of Radiology* a introduit dans le BI-RADS la densité mammaire comme critère devant apparaître systématiquement dans tout compte rendu mammographique. Il s'agit donc de la méthode la plus communément diffusée pour l'appréciation de la densité mammaire et qui a été basée sur les publications princeps de Wolfe *et al.* [19, 20].

Classification ACR-BIRADS

Type 1 - Le sein est presque entièrement graisseux (graisseux homogène), correspondant à moins de 25 % de la glande mammaire (Figure 1).
Type 2 - Il y a des opacités fibroglandulaires éparées (graisseux hétérogène) (approximativement 25 à 50 % de glande) (Figure 2).
Type 3 - Le tissu mammaire est dense et hétérogène, ce qui rend difficile la détection des petites masses (approximativement 51 à 75 % de glande) (Figure 3).
Type 4 - Le tissu mammaire est extrêmement dense (dense homogène). Ceci peut diminuer la sensibilité de la mammographie (> 75 % de glande) (Figure 4).

Figures 1 à 4 - Classification ACR-BIRADS



Ainsi, on distingue 4 catégories dont les fréquences ne sont pas équivalentes dans la population générale. Ainsi, seules 10 % des patientes présentent des seins très denses de type IV, 40 % des patientes présentent des seins de type I, et 50 % des patientes présentent des seins de type II ou III.

Ces catégories renseignent principalement sur la perte de sensibilité de la mammographie plus que sur des données objectives liées à la densité mammaire. En effet, le taux de concordance inter- et intra-observateurs est faible ($\kappa = 0,43$) car l'aspect de la glande peut varier ne serait-ce qu'en fonction de l'incidence analysée [21].

C'est ainsi qu'ont été développées des méthodes semi-quantitatives de segmentation des images afin de pallier cet écueil.

II.1.b. Méthode semi-quantitative

Wolfe *et al.* ont développé les premières méthodes de segmentation en acquisition analogique appelées planimétrie. Les contours externes de la glande et sa partie fibroglandulaire étaient tracés manuellement puis en utilisant un planimètre (*compensating polar planimeter*), la densité radiologique était évaluée sur une incidence mammographique.

Avec l'avènement du numérique, des méthodes plus précises et moins consommatrices de temps ont été diffusées. Basées sur des techniques de seuillage sur une échelle de gris, les régions de même brillance sont assimilées au tissu mammaire dense. Le niveau du seuil est déterminé au cas par cas en fonction des conditions d'acquisition [22]. Selon Olson *et al.*, la densité était inversement corrélée à l'épaisseur du sein ($r = -0,27$), à la force de compression ($r = -0,16$) et à la dose ($r = -0,06$). Aucune corrélation n'était par contre retrouvée avec l'exposition du cliché (kVp) [23]. La quantification est obtenue automatiquement par comptage de pixels dans les régions considérées regroupés sous forme d'histogrammes [24].

II.2. Méthode 3D

La tomosynthèse mammaire et l'IRM mammaire sont des techniques d'imagerie actuellement à l'étude pour l'évaluation de la densité mammaire. Les méthodes d'évaluation quantitative développées en mammographie 2D sont plus reproductibles sur les coupes de tomosynthèse mammaire. De plus, la tomosynthèse permet d'étudier d'autres facteurs qui seraient plus précis que la densité mammaire tels que sont les critères de texture du parenchyme mammaire (l'asymétrie, le caractère granuleux, le contraste, l'énergie, l'homogénéité) [25]. Ces

paramètres sont calculés à partir de l'analyse des différents niveaux de gris de l'image au moyen de modèles mathématiques appliqués sur des régions d'intérêt sélectionnées. Elles seraient plus précises et reproductibles et permettraient une quantification fiable de la densité mammaire.

III. DENSITÉ MAMMAIRE : FACTEUR DE RISQUE INDÉPENDANT DE CANCER DU SEIN

Dans une méta-analyse portant sur 240 000 femmes étudiées dans 42 études, McCormack et Dos Santos Saliva ont montré qu'une corrélation existait entre la densité mammaire et le risque de cancer du sein, et ce, plutôt dans la population asymptomatique que symptomatique, et en se basant sur des pourcentages de densité (calculés de façon semi-quantitative) plutôt que sur une classification en 4 catégories [4]. Selon Yaghjyan *et al.*, les femmes présentant une densité mammaire > 50 % ont un risque 3,39 fois supérieur aux femmes présentant un sein de type grasseux (< 10 %) de développer un cancer du sein. L'association à une densité élevée était retrouvée de façon plus significative dans les tumeurs de haut grade, de plus de 2 cm et présentant une absence de récepteurs aux œstrogènes donc globalement des tumeurs de moins bon pronostic et plus agressives [26]. Sur une cohorte de plus de 42 000 femmes avec 1 359 patientes ayant développé un cancer, Tice *et al.* ont montré que les patientes ayant des seins de densité type IV avaient 7,7 fois plus de risque de faire des cancers d'intervalle par rapport aux patientes ayant une densité mammaire de type I. Cette observation pouvait être également en partie expliquée par la perte de sensibilité bien connue de la mammographie dans les seins très denses qui peut conduire à rater des petites lésions débutantes beaucoup plus facilement identifiées dans des seins grasseux [27]. Enfin, une étude intéressante a montré l'effet cumulatif de la densité mammaire avec d'autres facteurs de risque. Ainsi en cas de seins très denses, il existe une augmentation significative du taux de cancer du sein quand la biopsie montre des anomalies prolifératives avec atypies [28].

Cependant, aucune étude n'a mis en évidence un impact de la densité mammaire sur la survie globale des patientes. Une étude récemment publiée dans le JNCI (2012) a démontré sur 9 232 femmes avec un suivi de 6,6 ans qu'il n'existait pas d'augmentation de la mortalité par cancer du sein ou pour une autre cause chez les patientes présentant des seins denses [29]. Ainsi, la réalisation d'examens

complémentaires à la mammographie reste discutable et discutée sur le seul argument d'une densité mammaire élevée.

CONCLUSION

La densité mammaire est un sujet complexe car aujourd'hui on ne dispose pas d'outil réel fiable et reproductible de calcul de la densité mammaire. Pourtant, ce critère a été utilisé de façon prospective dans de grandes études. De plus, considérer la densité mammaire comme facteur de risque intermédiaire de cancer du sein pose un certain nombre de problèmes et notamment quant à la surveillance adéquate en imagerie de ces patientes. Certains états des États-Unis comme le Connecticut ont écrit dans leur loi que le radiologue avait le devoir d'informer la patiente avec des seins denses sur les limites de la mammographie et la possible nécessité d'examen tels que l'échographie mammaire ou l'IRM mammaire. La réalisation d'échographie mammaire systématique est défendue par certains auteurs [30] mais la majorité des sociétés savantes et accords d'experts sont réticents sur le sujet en raison d'un nombre trop élevé de faux positifs. Quant à l'IRM mammaire, certains groupes la recommandent et d'autres non (Tableau 1). Un groupe de travail à la HAS (Haute Autorité de santé) sur les facteurs de risque intermédiaire de cancer du sein est actuellement constitué pour tenter de répondre à cette question en France.

Tableau 1 - Résumé des recommandations sur le suivi en imagerie des femmes présentant des seins denses

	Date	Risque élevé	Indication IRM mammaire	Grade
American Cancer Society Breast Cancer	2010	Oui	Oui	Accord experts
American College of Obstetrics and Gynecologists	2003/2009	-	Non	Revue littérature
AHRQ	2005/2009	Non	Non	
American College of Physicians	2007	Non	Non	Revue littérature
American College of Radiology	2010	Oui	Non	Revue littérature + accord expert
National Comprehensive Cancer Network - Breast Cancer	2010	Non	Non	Non décrite
NICE	2006	-	Oui	Revue systématique - modèle économique

Bibliographie

- [1] Boyd NF *et al.* Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1995;87(9):670-5.
- [2] Warner E *et al.* The risk of breast cancer associated with mammographic parenchymal patterns: a meta-analysis of the published literature to examine the effect of method of classification. *Cancer Detection and Prevention* 1992; 16(1):67-72.
- [3] Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology* 2004;230(1):29-41.
- [4] McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006;15(6): 1159-69.
- [5] Checka CM *et al.* The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. *American Journal of Roentgenology* 2012;198(3):W292-5.
- [6] Vachon CM *et al.* Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes & Control* 2000;11(7):653-62.
- [7] Lindstrom S *et al.* Common variants in ZNF365 are associated with both mammographic density and breast cancer risk. *Nature Genetics* 2011;43(3):185-7.
- [8] Boyd NF *et al.* Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *The Lancet Oncology* 2005;6(10): 798-808.
- [9] Cabanes A *et al.* Alcohol, tobacco, and mammographic density: a population-based study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011;129(1):135-47.
- [10] Greendale GA *et al.* Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(1):30-7.
- [11] Rutter CM *et al.* Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA* 2001;285(2):171-6.
- [12] Chlebowski RT *et al.* Influence of estrogen plus progesterin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289(24):3243-53.
- [13] Li J *et al.* Mammographic density reduction is a prognostic marker of response to adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(18):2249-56.
- [14] Cuzick J *et al.* Tamoxifen-induced reduction in mammographic density and breast cancer risk reduction: a nested case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(9):744-52.
- [15] Lam PB *et al.* The association of increased weight, body mass index, and tissue density with the risk of breast carcinoma in Vermont. *Cancer* 2000;89(2):369-75.
- [16] Boyd NF *et al.* Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006;15(11):2086-92.
- [17] Boyd N *et al.* Breast-tissue composition and other risk factors for breast cancer in young women: a cross-sectional study. *The Lancet Oncology* 2009;10(6):569-80.
- [18] Arendt LM *et al.* Obesity promotes breast cancer by CCL2-mediated macrophage recruitment and angiogenesis. *Cancer Research* 2013 Oct 1;73(19):6080-6093.
- [19] Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976;37(5):2486-92.
- [20] Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *American Journal of Roentgenology* 1976;126(6):1130-7.
- [21] Berg WA *et al.* Breast Imaging Reporting and Data System: inter- and intraobserver variability in feature analysis and final assessment. *American Journal of Roentgenology*

2000;174(6):1769-77.

[22] Yaffe MJ. Mammographic density. Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Research* 2008;10(3):209.

[23] Olson JE *et al.* The influence of mammogram acquisition on the mammographic density and breast cancer association in the Mayo mammography health study cohort. *Breast Cancer Research* 2012;14(6):R147.

[24] Byng JW *et al.* The quantitative analysis of mammographic densities. *Physics in Medicine and Biology* 1994;39(10):1629-38.

[25] Kontos D *et al.* Analysis of parenchymal texture with digital breast tomosynthesis: comparison with digital mammography and implications for cancer risk assessment. *Radiology* 2011;261(1):80-91.

[26] Yaghjian L *et al.* Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor

characteristics. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(15):1179-89.

[27] Pollan M *et al.* Mammographic density and risk of breast cancer according to tumor characteristics and mode of detection: a Spanish population-based case-control study. *Breast Cancer Research* 2013;15(1):R9.

[28] Tice JA *et al.* Benign Breast Disease, mammographic breast density, and the risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2013;105(14):1043-1049.

[29] Gierach GL *et al.* Relationship between mammographic density and breast cancer death in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 2012;104(16):1218-27.

[30] Hooley RJ *et al.* Screening US in patients with mammographically dense breasts: initial experience with Connecticut Public Act 09-41. *Radiology* 2012;265(1):59-69.