



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

Indications des mastectomies de réduction de risque en dehors du risque avéré de prédisposition héréditaire : recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)



Non-genetic indications for risk reducing mastectomies: Guidelines of the National College of French Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)

Carole Mathelin^{a,*}, Emmanuel Barranger^c, Martine Boissierie-Lacroix^d, Gérard Boutet^e, Susie Brousse^f, Nathalie Chabbert-Bufferet^g, Charles Coutant^h, Emile Daraï^g, Yann Delpechⁱ, Martha Duraes^j, Marc Espié^k, Luc Fornecker^l, François Golfier^m, Pascale Grosclaudeⁿ, Anne Sophie Hamy^o, Edith Kermarrec^p, Vincent Lavoué^q, Massimo Lodi^a, Élisabeth Luporsi^r, Christine M. Maugard^s, Sébastien Molière^t, Jean-Yves Seror^u, Nicolas Taris^v, Catherine Uzan^w, Charlotte Vaysse^x, Xavier Fritel^y

^a CHRU, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France^b ICANS, 17, rue Albert-Calmette, 67033 Strasbourg cedex, France^c Centre Antoine-Lacassagne, 6, avenue de Valombrose, 06189 Nice, France^d Institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France^e AGREGA, service de chirurgie gynécologique et médecine de la reproduction, centre Aliénor d'Aquitaine, centre hospitalier universitaire de Bordeaux, groupe hospitalier Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France^f CHU de Rennes, 2, rue Henri-le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 9, France^g Hôpital Tenon, service de gynécologie-obstétrique, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France^h Département d'oncologie chirurgicale, centre Georges-François-Leclerc, 1, rue du Pr-Marion, 21079 Dijon cedex, Franceⁱ Centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrose, 06189 Nice, France^j CHU de Montpellier, 191, avenue du Doyen-Giraud, 34295 Montpellier cedex, France^k Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France^l Département d'onco-hématologie, ICANS, 17, rue Albert-Calmette, 67033 Strasbourg cedex, France^m Centre hospitalier Lyon Sud, bâtiment 3B, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, Franceⁿ CERPOP, Inserm, université Toulouse III, 31059 Toulouse, France^o Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris, France^p Hôpital Tenon, service de radiologie, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France^q CHU, service de gynécologie, 16, boulevard de Bulgarie, 35200 Rennes, France^r Oncologie médicale et oncogénétique, CHR Metz-Thionville, hôpital de Mercy, 1, allée du Château, 57085 Metz, France^s Service de génétique oncologique clinique, unité de génétique oncologique moléculaire, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France^t Imagerie du Sein, CHRU, avenue Molière, 67200 Strasbourg, France^u 9 ter, boulevard Montparnasse, 75006 Paris, France^v Oncogénétique, ICANS, 17, rue Albert-Calmette, 67033 Strasbourg, France^w Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France^x Service de chirurgie oncologique, CHU Toulouse, institut universitaire du cancer de Toulouse-Oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France^y Centre hospitalo-universitaire de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : c.mathelin@icans.eu (C. Mathelin), emmanuel.barranger@nice.unicancer.fr (E. Barranger), m.boissierie-lacroix@bordeaux.unicancer.fr (M. Boissierie-Lacroix), gboutetpourgof@yahoo.fr (G. Boutet), susie.brousse@gmail.com (S. Brousse), ncbpro@gmail.com (N. Chabbert-Bufferet), CCoutant@cgfl.fr (C. Coutant), emile.darai@aphp.fr (E. Daraï), yann.delpech@nice.unicancer.fr (Y. Delpech), m-duraes@chu-montpellier.fr (M. Duraes), marc.espie@sls.aphp.fr (M. Espié), L.fornecker@icans.eu (L. Fornecker), francois.golfier@chu-lyon.fr (F. Golfier), pascale.grosclaude@inserm.fr (P. Grosclaude), hamyannesophie@gmail.com (A.S. Hamy), edithlefrapper@yahoo.fr (E. Kermarrec), Vincent.LAVOUE@chu-rennes.fr (V. Lavoué), massimo.lodi@chru-strasbourg.fr (M. Lodi), e.luporsi@chr-metz-thionville.fr (É. Luporsi), christine.maugard@chru-strasbourg.fr (C.M. Maugard), sebastien.molier@chru-strasbourg.fr (S. Molière), seror.jeanyves@gmail.com (J.-Y. Seror), n.taris@icans.eu (N. Taris), catherine.uzan@aphp.fr (C. Uzan), vaysse.charlotte@iuct-oncopole.fr (C. Vaysse), xavier.fritel@univ-poitiers.fr (X. Fritel).

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.12.005>

2468-7189/© 2022 CNGOF. Publié par Elsevier Masson. Tous droits réservés.

I N F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 14 décembre 2021

Mots clés :

Cancer du sein
Mastectomie de réduction de risque
Mastectomie préventive
Chirurgie
Prévention

Keywords:

Breast cancer
Surgery
Prevention
Risk reducing mastectomy
Prophylactic mastectomy

R É S U M É

Objectif. – Déterminer l'intérêt ou non de la réalisation d'une mastectomie de réduction de risque (MRR) en dehors de la présence d'un variant délétère d'un gène de susceptibilité au cancer du sein, devant 4 situations cliniques à risque de cancer mammaire.

Conception. – La Commission de sénologie (CS) du CNGOF, constituée de 26 experts, a élaboré ces recommandations. Une politique de déclaration et de suivi des liens d'intérêts a été appliquée durant tout le processus de réalisation des recommandations. De même, l'élaboration de ces recommandations n'a bénéficié d'aucun financement provenant d'une entreprise commercialisant un produit de santé. La CS a respecté les critères AGREE II (Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare) et a suivi la méthode *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) pour évaluer la qualité des données factuelles sur lesquelles étaient fondées les recommandations. Les inconvénients potentiels de faire des recommandations en présence de données factuelles de mauvaise qualité ou insuffisantes ont été soulignés.

Méthodes. – La CS a étudié 8 questions concernant 4 thématiques, ciblées sur le risque histologique, familial (sans anomalie génétique identifiée), radiologique (de méconnaître un cancer) et radique (antécédent de lymphome de Hodgkin). Pour chaque situation, il a été déterminé si la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permettait de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie.

Résultats. – Le travail de synthèse de la CS et l'application de la méthode GRADE ont abouti à 11 recommandations, 6 ayant un niveau de preuve élevé (GRADE 1±) et 5 un niveau de preuve faible (GRADE 2±).

Conclusion. – Un accord important a existé parmi les membres de la CS sur des recommandations dans le but de d'améliorer les pratiques pour la réalisation ou non des MRR selon le contexte clinique.

© 2022 CNGOF. Publié par Elsevier Masson. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Objective. – To determine the value of performing a risk-reducing mastectomy (RRM) in the absence of a deleterious variant of a breast cancer susceptibility gene, in 4 clinical situations at risk of breast cancer.

Design. – The CNGOF Commission of Senology, composed of 26 experts, developed these recommendations. A policy of declaration and monitoring of links of interest was applied throughout the process of making the recommendations. Similarly, the development of these recommendations did not benefit from any funding from a company marketing a health product. The Commission of Senology adhered to the AGREE II (Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare) criteria and followed the *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) method to assess the quality of the evidence on which the recommendations were based. The potential drawbacks of making recommendations in the presence of poor quality or insufficient evidence were highlighted.

Methods. – The Commission of Senology considered 8 questions on 4 topics, focusing on histological, familial (no identified genetic abnormality), radiological (of unrecognized cancer), and radiation (history of Hodgkin's disease) risk. For each situation, it was determined whether performing RRM compared with surveillance would decrease the risk of developing breast cancer and/or increase survival.

Results. – The Commission of Senology synthesis and application of the GRADE method resulted in 11 recommendations, 6 with a high level of evidence (GRADE 1±) and 5 with a low level of evidence (GRADE 2±).

Conclusion. – There was significant agreement among the Commission of Senology members on recommendations to improve practice for performing or not performing RRM in the clinical setting.

© 2022 CNGOF. Publié par Elsevier Masson. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les femmes présentant un risque augmenté de cancer mammaire en comparaison avec la population générale doivent bénéficier d'une stratégie de prise en charge spécifique, basée le plus souvent sur une surveillance adaptée (clinique et imagerie) et plus rarement sur une chirurgie mammaire prophylactique, actuellement dénommée « mastectomie de réduction de risque (MRR) » [1]. La tendance de ces dernières années a été marquée par une augmentation constante du nombre des MRR [2]. C'est à partir de 2013 que la forte médiatisation de l'intervention chirurgicale prophylactique d'Angelina Jolie avait renforcé ce phénomène, à la fois pour le risque génétique avéré et en l'absence de celui-ci [3]. Alors que les indications et la balance bénéfiques-risques des MRR sont connues en présence d'un variant délétère d'un gène de

susceptibilité aux cancers du sein, de nombreuses questions restent non résolues quant à la réalisation de ce type de chirurgie en dehors du contexte génétique avéré.

La question des MRR se pose en effet devant des sur-risques de cancer du sein, tels que le risque histologique (présence d'un cancer controlatéral ou d'une lésion frontière/atypique) ou bien encore un antécédent de lymphome de Hodgkin. De plus, une femme peut présenter un sur-risque de cancer du sein associé à son histoire familiale de cancers bien qu'aucun variant délétère n'ait pu être identifié sur les gènes de prédisposition actuellement connus : on parle alors de risque « familial ». Il existe également des situations où des examens d'imagerie mammaire sont difficiles à interpréter avec le risque de méconnaître un cancer sous-jacent. Enfin, certaines femmes sont demandeuses d'une prise en charge chirurgicale en raison de la peur qu'elles ont de développer un

cancer alors qu'aucun sur-risque n'a été identifié. Ces différents contextes conduisent certaines femmes à demander une MRR.

Ces situations de demande de MRR constituent pour les gynécologues un véritable dilemme, car celles-ci vont à l'encontre de la désescalade thérapeutique actuelle, tendant vers des chirurgies mammaires les plus conservatrices possibles pour des cancers avérés, alors que la demande vise à réaliser une chirurgie radicale pour retirer un organe « sain ». De plus, même si ces MRR peuvent soulager la détresse psychologique de certaines femmes « à haut risque » de cancer mammaire qui choisissent l'ablation de leurs seins, leurs répercussions psychiques, variables d'une femme à l'autre, peuvent entraîner des perturbations plus ou moins profondes de leur féminité, de leur sexualité et de leur bien-être. Même en cas de reconstruction mammaire immédiate (RMI), cette dernière ne dispense pas de la question du deuil des seins perdus et de l'appropriation des seins reconstruits [4].

De plus, des craintes persistent concernant la sécurité oncologique des MRR, laissant persister parfois une fine lame de tissu mammaire sous l'étui cutané ou en arrière de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM), pouvant être à l'origine d'une cancérisation ultérieure. Dans le domaine curatif, les mastectomies sont souvent précédées ou suivies de traitements complémentaires (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie ou thérapies ciblées) visant à diminuer les risques de récurrence. En revanche, en cas de MRR, aucun traitement complémentaire n'est réalisé à l'issue de la chirurgie et peu d'études ont le recul suffisant pour s'assurer de la sécurité oncologique des MRR. Pourtant, la connaissance de ce risque est capitale, car ces MRR ont pour but d'éviter la survenue d'un cancer mammaire.

Au vu de ces problématiques, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a jugé utile, à partir d'une revue actualisée de la littérature internationale, d'établir des recommandations concernant les indications (texte 1), les techniques chirurgicales actuelles et les morbidités (texte 2) des MRR en dehors du contexte génétique avéré.

2. Matériel et méthodes

Dans un premier temps, la commission de sénologie du CNGOF a défini les questions à traiter et a désigné les experts en charge de chacune d'entre elles. Les questions ont été formulées selon le format *Patients, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO) [5]. Une recherche bibliographique extensive en langue anglaise ou française depuis 2000 a été réalisée à partir des bases de données PubMed et Cochrane.

2.1. Introduction générale sur la méthode GRADE®

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations a été la méthode GRADE® (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Cette méthode permet, après une analyse systématique de la littérature, de déterminer séparément la qualité des preuves, et donc de donner une estimation de la confiance que l'on peut avoir de l'analyse quantitative et un niveau de recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- haute : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;
- modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même ;
- basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même ;

- très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves a été réalisée pour chaque critère de jugement puis un niveau global de preuve a été défini à partir de la qualité des preuves des critères cruciaux. La formulation finale des recommandations a toujours été binaire : soit positive soit négative et soit forte soit faible :

- forte : il est recommandé de faire ou ne pas faire (GRADE 1+ ou 1-);
- faible : il est probablement recommandé de faire ou de ne pas faire (GRADE 2+ ou 2-).

2.2. Éléments de pondération (méthode GRADE Grid)

Au-delà de la qualité de la preuve scientifique sont entrés en jeu plusieurs critères de pondération pour établir la force de la recommandation :

- l'importance de la pathologie ;
- les valeurs et les préférences des soignants et des patientes : en cas d'incertitude ou de grande variabilité, plus probablement la recommandation sera faible ; ces valeurs et préférences doivent être obtenues au mieux auprès des personnes concernées (patiente, médecin) ;
- la balance bénéfices/risques : plus celle-ci est favorable, plus probablement la recommandation sera forte ;
- l'acceptabilité et la faisabilité ;
- le coût : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus probablement la force de la recommandation sera dégradée.

2.3. Champs des recommandations

Dans le texte 1 portant sur les indications de la MRR, la commission de sénologie a choisi de traiter 8 questions réparties en 4 champs ciblés sur le risque histologique, le risque familial sans anomalie génétique identifiée, le risque radiologique de méconnaître un cancer et enfin l'antécédent de lymphome de Hodgkin.

1. La MRR chez les femmes ayant un risque histologique de développer un cancer du sein

Question 1 : Chez une femme présentant une lésion frontière du sein, est-ce que la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ? (PICO 1)

Question 2 : Chez une femme présentant un cancer du sein unilatéral, est-ce que la réalisation d'une MRR controlatérale comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ? (PICO 2)

2. La MRR chez les femmes ayant un risque familial élevé de développer un cancer du sein sans variant délétère identifié d'un gène de prédisposition au cancer du sein

Question 3 : Chez une femme sans variant délétère identifié d'un gène de prédisposition héréditaire au cancer du sein, quels modèles peut-on utiliser pour estimer le risque de développer un cancer du sein ? (PICO 3)

Question 4 : Chez une femme sans variant délétère identifié d'un gène de prédisposition héréditaire au cancer du sein mais avec un risque familial élevé, est-ce que la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ? (PICO 4)

3. La MRR chez les femmes ayant une imagerie mammaire difficile à interpréter

Question 5 : Chez une femme ayant un cancer du sein et présentant un sein de densité « de base » élevée, est-ce que la

réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ? (PICO 5)

Question 6 : Chez une femme ayant un cancer du sein chez qui on note une augmentation de la densité mammaire au cours de la surveillance, est-ce qu'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ? (PICO 6)

Question 7 : Chez une femme présentant des microcalcifications diffuses et/ou atypiques, est-ce que la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ? (PICO 7)

4. La MRR chez les femmes ayant un antécédent de lymphome de Hodgkin

Question 8 : Chez une femme présentant un antécédent de lymphome de Hodgkin, est-ce que la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ? (PICO 8)

3. Résultats et recommandations

3.1. La MRR chez les femmes ayant un risque histologique de développer un cancer du sein

3.1.1. Question 1 : Chez une femme présentant une lésion frontière du sein, est-ce que la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ?

Les lésions frontières (LF) du sein constituent un groupe hétérogène de lésions épithéliales mammaires bénignes, à risque de cancérisation, comportant, d'une part, les carcinomes lobulaires in situ (CLIS) et les hyperplasies lobulaires atypiques (HLA), et d'autre part, les lésions canalaire avec atypies (métaplasie cylindrique atypique [MCA] et hyperplasie canalaire atypique [HCA]) [6].

Le CLIS est défini par la classification OMS 2019 comme une prolifération néoplasique in situ de cellules non cohésives, avec comblement et distension de plus de la moitié des acini dans un lobule [7]. Le CLIS comprend les anciennes dénominations LIN2 (Lobular Intraepithelial Neoplasia) et LIN3 de la classification de Tavassoli de 2003 [8]. Il en existe 3 sous-types : classique, pléomorphe et floride (anciennement nommé « avec nécrose ») [7]. Alors que le CLIS classique est souvent multicentrique (80 %) et bilatéral (30–67 %), les CLIS pléomorphes et florides sont généralement unifocaux et peuvent être associés à du carcinome lobulaire invasif ou du CLIS classique [7]. L'incidence des CLIS est variable, correspondant à 0,5 à 4 % des biopsies de lésions bénignes [9]. Celle-ci a connu des variations ces dernières décennies : elle a augmenté après la généralisation des mammographies de dépistage permettant son diagnostic lors de l'exploration de foyers de microcalcifications.

L'HLA (anciennement dénommée LIN 1) est définie dans la classification OMS 2019 comme une prolifération néoplasique in situ avec comblement et distension de moins de la moitié des unités terminales ducto-lobulaires [7]. Il s'agit en fait déjà d'une prolifération carcinomateuse in situ de type lobulaire au sens biologique du terme, mais au tout premier stade de son développement. Dans les études de biologie moléculaire, l'HLA ainsi que le CLIS révèlent, tout comme le carcinome lobulaire invasif, une délétion du gène de la E-cadhérine.

L'HCA correspond à la multiplication de cellules épithéliales cohésives entre elles, comblant plus ou moins les lumières des ductules terminaux des lobules et celle des petits galactophores pré-lobulaires. D'un point de vue purement morphologique, l'image est intermédiaire entre celle de l'hyperplasie canalaire simple (HCS, ou épithéliose), dont elle imite l'apparence, mais pas entièrement, et celle du carcinome canalaire in situ (CCIS) de bas grade dont elle

prend beaucoup d'aspects, mais pas tous. Les pathologistes disposent de moyens immunohistochimiques pour affiner les diagnostics. À la différence de l'HCS qui exprime fortement la cytokératine (CK) 5-6, et peu les récepteurs aux estrogènes, l'HCA, tout comme le CCIS de bas grade, n'exprime pas la CK 5-6 mais exprime de façon intense et clonale les récepteurs aux estrogènes. Un tel profil moléculaire rapproche l'HCA du CCIS de bas grade et la sépare clairement de l'HCS. Il ressort de ces données que l'on peut donc considérer l'HCA comme un état précancéreux ou la phase débutante du CCIS de bas grade [7,10]. Pour certains, les lésions dont l'image est typique de CCIS de bas grade mais dont la taille n'excède pas 2 ou 3 mm méritent d'être intégrées dans le groupe des HCA. Dans la classification de Tavassoli, encore utilisée par certaines équipes, le terme d'HCA est remplacé par celui de DIN1b (pour *ductal in situ neoplasia* de type 1b) [8].

Dans la MCA, les atypies épithéliales apparaissent dans des cellules cylindriques bordant en une ou peu de couches des ductules terminaux dont les lumières dilatées sont parsemées de microcalcifications. L'étude immunohistochimique n'est pas contributive pour distinguer la métaplasie cylindrique simple (c'est-à-dire sans atypies) de la MCA et le distinguo repose encore sur la seule coloration hématoxyline & éosine, avec les variations intra et inter-observateurs qui en découlent. Pour certains auteurs comme Moynihan [11], la MCA est une « atypie plane » de bas grade nucléaire avec un risque de cancérisation mal connu mais probablement faible. À l'inverse, quand l'« atypie plane » est de grade nucléaire intermédiaire ou élevé, elle correspond au *clinging carcinoma* décrit par Azzopardi en 1979 [12], c'est-à-dire à un CCIS de grade intermédiaire ou de haut grade.

L'incidence des lésions atypiques (MCA, HCA, HLA) est plus importante que celle du CLIS puisqu'on la retrouve dans environ 10 % des biopsies mammaires sans malignité [13]. Les LF traduisent un risque relatif de cancer du sein de 3 à 10 fois supérieur en comparaison à une absence de ces lésions [14,15]. En effet, il est estimé que les femmes avec une lésion atypique ont un risque relatif multiplié par 4-5 de développer un cancer du sein invasif ou in situ [13,15], alors que ce risque est de 3 à 10 fois supérieur en cas de CLIS [16]. En cas de lésions atypiques, ce risque est d'environ 30 % [IC95 % : 23,7 %–37,0 %] à 25 ans [15,17], alors que les femmes ayant un CLIS ont un risque estimé à 1-2 %/an [9,18] de développer un cancer du sein, avec un risque cumulé à 10 % [IC95 % : 8 %–12 %] à 5 ans [9].

Il est donc clairement démontré que les LF sont associées à un sur-risque de cancer mammaire (qualité de preuve haute). Doit-on pour autant accepter une MRR pour contrecarrer ce risque ? La revue de la littérature correspondant à la recherche suivante sur PubMed (« "risk reducing mastectomy" OR "prophylactic mastectomy") AND (« "lobular carcinoma in situ" OR "lobular neoplasia" OR "atypical hyperplasia" ») a donné 48 résultats, dont 6 ont été retenus (Tableau 1).

Concernant le CLIS, une étude [9] a comparé, sur une cohorte prospective observationnelle de 1060 patientes ayant été diagnostiquées avec un CLIS, la MRR bilatérale (56 patientes, 5 %) à une surveillance avec hormonothérapie (173 patientes, 17 %) ou une surveillance simple (831 patientes, 78 %). Il n'y a pas eu d'apparition de cancers lors du suivi du groupe MRR ; toutefois dans 6 cas (11 %), un cancer occulte (in situ ou invasif) avait été diagnostiqué lors de la chirurgie initiale. Avec un suivi médian de 81 mois, 150 patientes (14 %) ont présenté un cancer du sein dans le groupe surveillance. Le risque de développer un cancer à 10 ans était diminué avec l'hormonothérapie (7 % versus 21 %, $p < 0,001$). À partir des données disponibles dans l'article, nous avons réalisé des tables de contingence avec des analyses statistiques (tests non paramétriques de Fisher) afin d'évaluer l'impact de la chirurgie. Ainsi, le bénéfice de la chirurgie a été démontré dans cette étude, en comparaison à la surveillance ($p < 0,001$), cette chirurgie permettant le diagnostic d'un cancer occulte. Cette chirurgie n'a cependant

pas besoin d'être radicale pour traiter un cancer occulte. Ainsi, après exclusion des cancers occultes, le bénéfice de la MRR n'était plus significatif ($p = 0,55$), étant dû au risque de sous-estimation à la biopsie et à la présence d'un cancer occulte non diagnostiqué initialement dans le groupe surveillance (qualité de preuve basse).

Deux autres études rétrospectives de faible qualité de preuve, comportant de petits effectifs, ont inclus des patientes ayant un CLIS traitées par MRR sans comparaison à une surveillance ou à un groupe contrôlé [19,20]. La première portait sur 136 femmes ayant eu une MRR bilatérale dont 10 pour CLIS. Le suivi médian était de 36,8 mois et aucun cas de cancer n'a été rapporté [20]. Dans la deuxième étude, les auteurs ont analysé 912 patientes ayant eu une MRR dont 29 pour CLIS. Après un suivi moyen de 53 mois, il n'y avait pas de cas de cancer du sein [19].

Concernant la survie, une série rétrospective américaine de 5964 patientes comparant la mastectomie partielle à la MRR bilatérale pour CLIS n'a pas montré de différences en termes de survie globale ($p = 0,86$) ou spécifique ($p = 0,5$), et ceci même après ajustement sur les facteurs confondants ($HR = 2,25$, $IC95\% [0,45-11,2]$) [21] (qualité de preuve intermédiaire).

Enfin, une autre équipe [16] a développé un modèle statistique de gain moyen d'espérance de vie ajustée à la qualité de vie pour des cohortes hypothétiques de femmes chez qui un CLIS a été diagnostiqué à différents âges, dans le cadre de différentes stratégies de réduction des risques (hormonothérapie et MRR) à une surveillance. En se basant sur les données épidémiologiques et les risques calculés à partir de la base de données du programme *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) et d'une revue de la littérature, les auteurs ont pu prédire le gain pour une femme diagnostiquée avec un CLIS à 50 ans. Ils ont trouvé que, comparé à une espérance de vie moyenne de 32,8 ans pour le groupe surveillance, la MRR apportait un gain non ajusté de 0,25 ans et l'hormonothérapie de 0,13 ans. En ajustant sur la qualité de vie, la MRR présentait une valeur négative ($-3,69$ à 40 ans et $-1,91$ à 65 ans) en comparaison à la surveillance, traduisant ainsi une perte d'espérance de vie en bonne santé (qualité de preuve moyenne). Concernant l'hormonothérapie, il existait un bénéfice très modéré (0,13 ans à 50 ans) en termes d'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie, absent après 60 ans ($-0,02$) [16].

Concernant les lésions atypiques, une seule série rétrospective comparant la MRR à une surveillance a été publiée. Celle-ci avait inclus 10 patientes avec lésions atypiques sur 276 au total. Parmi ces 10 patientes, 8 ont eu une MRR bilatérale et 2 une surveillance. Aucune de ces patientes n'a développé de cancer invasif ou in situ après un suivi moyen de 10,3 ans. Toutefois, les auteurs ont décrit 12 cancers occultes dans le groupe MRR (4,3 %), les auteurs ne précisant pas si ces cas concernaient les patientes avec lésions atypiques [22] (qualité de preuve très basse).

Au total, lorsqu'une femme présente une LF diagnostiquée sur une image focale, une résection chirurgicale conservatrice est le plus souvent retenue (en comparaison avec une surveillance active) afin de ne pas méconnaître un cancer de voisinage, du fait du risque de sous-estimation de la biopsie (3,1 % de cancers diagnostiqués lors d'une chirurgie pour LF selon une méta-analyse récente [23] [qualité de preuve haute]). Le CNGOF avait d'ailleurs recommandé en 2015 de réaliser une exérèse conservatrice en cas de LF diagnostiquée sur un prélèvement biopsique percutané (et non une MRR) [24]. De même, les recommandations américaines du NCCN « Breast cancer Risk Reduction » publiées en mars 2021 ne recommandent pas la MRR en cas de LF [25].

Il existe également des situations où une surveillance active est possible (notamment en cas de disparition totale du signal radiologique après macrobiopsie et à l'exclusion du CLIS pléomorphe ou floride [24]). Des modèles ont d'ailleurs été développés récemment afin d'aider à la décision opératoire chez les femmes avec une lésion focale radiologique et atypique à la biopsie,

notamment à partir d'une cohorte prospective française [26]. Dans le choix entre surveillance et exérèse chirurgicale, il est aussi important de prendre en compte le niveau d'anxiété des patientes et d'adopter une décision partagée [27].

Toutefois, lorsque la LF se présente sous la forme d'une lésion diffuse l'exérèse chirurgicale focale n'est pas réalisable afin de ne pas méconnaître un cancer occulte de voisinage. En effet, lorsqu'il s'agit d'un CLIS pléomorphe ou floride multicentrique voire diffus à l'ensemble du sein, ou associé à une imagerie complexe ou à d'autres facteurs de risque, l'exérèse chirurgicale en berges saines par un traitement conservateur peut ne pas être réalisable. C'est dans ce contexte, notamment chez la femme jeune (< 40 ans), qu'une prise en charge par MRR peut être envisagée après discussion en RCP.

Synthèse : les lésions histologiques frontières du sein couvrent un vaste éventail d'entités (MCA, HCA, HLA, CLIS classique, pléomorphe et floride). Toutes ces lésions comportent un risque d'être sous-estimées par une biopsie percutanée ou d'évoluer vers une cancérisation ultérieure. Dans la grande majorité des cas, la MRR n'a pas montré de bénéfice en termes de survie ou de qualité de vie dans cette situation (qualité de preuve basse). Toutefois, en cas de CLIS pléomorphe ou floride multicentrique ou diffus, associé à une imagerie complexe et/ou à d'autres facteurs de risque, la MRR pourrait permettre de diminuer le risque de méconnaître un cancer occulte de voisinage (qualité de preuve basse). Dans ce contexte, la MRR n'a pas montré de bénéfice en termes de survie (qualité de preuve basse), notamment après 40 ans (qualité de preuve basse).

Recommandation : en raison de l'absence de bénéfice démontré sur la survie et la qualité de vie, il n'est pas recommandé de réaliser une mastectomie de réduction du risque en cas de lésion histologique frontière du sein (recommandation forte), à l'exception des cas de CLIS pléomorphes ou florides, multicentriques ou diffus, associés à une imagerie complexe ou d'autres facteurs de risque chez une femme jeune (< 40 ans) (recommandation faible).

Encadré : conduite à tenir en cas de lésion frontière hors MRR

La prise en charge des lésions frontières fait l'objet de recommandations pour la pratique clinique publiées en 2015 [24]. On présente ci-dessous un rappel des recommandations résumé dans la Fig. 1 comprenant également les indications de MRR. Une surveillance active des HLA et des CLIS classiques peut être proposée s'il n'y a pas de discordance radio/histologique et pas d'association à d'autres lésions atypiques. Si une chirurgie est réalisée, il n'y a pas d'indication de reprise chirurgicale si les berges ne sont pas saines (Fig. 1). Une exérèse chirurgicale, suivie d'une surveillance, doit être proposée pour les CLIS pléomorphes ou florides ou en cas de discordance radio/histologique ou d'association à d'autres lésions atypiques. En cas de CLIS pléomorphe ou floride, l'obtention de berges saines est souhaitable (Fig. 1). Une exérèse chirurgicale, suivie d'une surveillance, est généralement proposée pour les HCA ou en cas de discordance radio/histologique ou d'association à d'autres lésions atypiques. Si une chirurgie est réalisée, il n'y a pas d'indication de reprise chirurgicale si les berges ne sont pas saines (Fig. 1). Une surveillance active des MCA doit être proposée s'il n'y a pas de discordance radio/histologique et pas d'association à d'autres lésions atypiques. Si une chirurgie est réalisée, il n'y a pas d'indication de reprise chirurgicale si les berges ne sont pas saines (Fig. 1). En cas de CLIS pléomorphe ou floride (avec des berges non saines) ou de lésions atypiques multicentriques associées à une imagerie complexe et/ou d'autres facteurs de risque, le recours à une RCP est conseillé afin de valider l'indication d'une surveillance simple ou d'une MRR, après information des patientes sur le ratio bénéfice/risque des 2 options (Fig. 1).

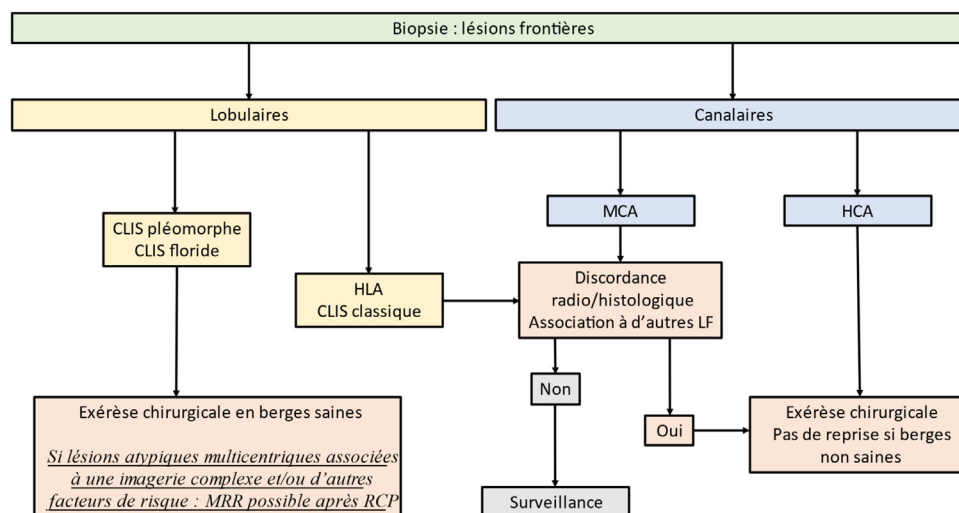


Fig. 1. Algorithme décisionnel devant une LF. CLIS : carcinome lobulaire in situ ; HLA : hyperplasie lobulaire atypique ; MCA : métaplasie cylindrique atypique ; HCA : hyperplasie canalaire atypique ; MRR : mastectomie de réduction de risque ; RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire ; LF : lésion frontière.

3.1.2. Question 2 : Chez une femme présentant un cancer du sein unilatéral, est-ce que la réalisation d'une MRR controlatérale comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ?

En l'absence de contexte familial, le risque de développer un cancer du sein controlatéral était estimé à 0,5 % par an dans les années 1980 [28,29]. Ce risque est moindre pour les cancers exprimant les récepteurs hormonaux et il varie selon l'âge au diagnostic [30]. De plus, l'incidence des cancers controlatéraux varie selon le sous-type histologique : en effet l'atteinte controlatérale est un peu plus fréquente pour les cancers lobulaires invasifs (CLI) que pour les autres cancers invasifs [31,32].

L'incidence du cancer controlatéral est en diminution depuis les années 1980, probablement en raison de la généralisation de l'utilisation des traitements adjuvants, notamment l'hormonothérapie et la chimiothérapie (−3,18 % [IC95 % : −4,2 à −2,2] par an) [30].

Concernant le pronostic des patientes ayant un cancer controlatéral, il est globalement moins bon que celui des patientes ayant un cancer unilatéral. En effet, une étude rétrospective danoise a retrouvé un risque de décès par cancer du sein multiplié par deux en cas de cancer controlatéral en comparaison avec les patientes ayant un cancer unilatéral [33]. Un intervalle court entre les deux cancers (< 5 ans) est associé à un taux de mortalité par cancer du sein plus important. Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études au Royaume-Uni [34] et en Suède [35].

C'est pourquoi l'hypothèse que la MRR en cas de cancer unilatéral non métastatique permettrait d'améliorer le pronostic de ces patientes en évitant le développement d'un cancer controlatéral a été évoquée. Ainsi, alors que l'incidence du cancer controlatéral diminue, on note de manière paradoxale une augmentation du taux de MRR controlatérales en cas de mastectomie unilatérale pour cancer. À titre d'exemple, les données épidémiologiques du programme SEER aux États-Unis montrent que pour les patientes ayant eu une mastectomie unilatérale pour un cancer du sein, le taux de MRR controlatérale est en augmentation, passant de 1,8 % en 1998 [36] à 4,5 % en 2003 [36] puis à 12,7 % en 2012 [2]. Les données du National Cancer Data Base sont similaires, montrant que le taux de mastectomies bilatérales (associant une mastectomie curatrice et une MRR) pour

cancer du sein unilatéral était passé de 1,9 % en 1998 à 11,2 % en 2011 [37].

Deux études se sont intéressées aux caractéristiques cliniques et sociétales des femmes demandeuses d'une MRR controlatérale aux États-Unis. Les auteurs ont retrouvé qu'il s'agissait plus souvent de femmes blanches, âgées de moins de 50 ans, avec un niveau éducatif plus élevé, ayant bénéficié d'une IRM préopératoire, ayant la possibilité d'une reconstruction mammaire immédiate (RMI), ou bien encore ayant des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire [38,39]. Concernant l'IRM mammaire préopératoire, d'autres auteurs ont retrouvé une association entre la réalisation de cet examen et un taux plus important de MRR controlatérale [40–42]. Une méta-analyse publiée en 2017 concluait à un risque accru de MRR controlatérale estimé à 1,91 [43], sans bénéfice prouvé en termes de survie sans récurrence ou globale.

Tous sous-types histologiques confondus et en dehors des patientes métastatiques, les données publiées dans la littérature sont discordantes quant au bénéfice de la MRR controlatérale (Tableau 2). Une série américaine ancienne publiée à partir d'une base de données de 50 000 patientes traitées entre 1979 et 1999 avait mis en évidence un bénéfice de la MRR controlatérale en termes de réduction des cancers controlatéraux (HR = 0,03 [IC95 % = 0,006–0,13]), de mortalité spécifique (HR = 0,57 [IC95 % = 0,45–0,72]) et de mortalité globale (HR 0,60 [IC95 % = 0,50–0,72]) [44] (qualité de preuve intermédiaire). Il faut cependant noter que la prise en charge des patientes incluses dans cette série ancienne était très éloignée des standards thérapeutiques actuels.

Une étude plus récente réalisée à partir de la base de données du programme SEER incluant des femmes entre 1998 et 2015 et comparant la mastectomie unilatérale avec ou sans MRR controlatérale a mis en évidence une réduction significative du risque de survenue d'un cancer controlatéral après ajustement en analyse multivariée (0,2 % dans le groupe MRR contre 3,2 % dans le groupe surveillance, durée médiane de suivi à 6,7 ans) [45]. En revanche, cette étude ainsi qu'une autre, également réalisée à partir du programme SEER, n'ont pas mis en évidence de différence en termes de survie globale ou spécifique [2,45] (qualité de preuve intermédiaire).

Une autre équipe s'est intéressée spécifiquement au CLI chez 10 226 patientes incluses à partir de la base de données du

programme SEER entre 1998 et 2010 [46]. Après ajustement sur les biais de sélection des 2 groupes, les auteurs ont démontré qu'il n'existait pas de différence de survie entre les patientes ayant eu une mastectomie unilatérale ou une mastectomie bilatérale [46] (qualité de preuve intermédiaire).

Enfin, une mise à jour de la méta-analyse *Cochrane* (qualité de preuve haute) a été publiée en 2018 et visait à évaluer le bénéfice de la MRR controlatérale sur le risque de survenue d'un cancer, sur la survie globale et/ou spécifique chez les patientes ayant un risque génétique avéré ou non [47]. Alors que la grande majorité des articles inclus montrait une diminution de l'incidence du cancer controlatéral, les résultats n'étaient pas constants quant au bénéfice en survie. Dans sept études, une analyse ajustée sur les facteurs confondants (âge de réalisation, comorbidités, etc.) a été réalisée. Ces études n'ont pas mis en évidence d'avantage sur la survie globale pour la MRR controlatérale [47]. Les auteurs soulignaient cependant que les biais étaient très nombreux dans les travaux publiés.

Parmi les articles inclus dans la méta-analyse, après exclusion de ceux qui portaient sur les femmes ayant un variant délétère BRCA1/2 identifié, et après inclusion de ceux publiés après cette méta-analyse, nous avons retrouvé 14 articles [38,42,44,46,48–58] qui détaillent la mortalité et le taux de récurrence après MRR controlatérale, dont les résultats sont résumés dans le **Tableau 2**. Il semblerait qu'il existe un bénéfice modéré à réaliser une MRR controlatérale en termes de survie globale, spécifique et sans récurrence, à condition que ce geste soit effectué chez des femmes jeunes, en bonne santé et ayant un cancer de bon pronostic (qualité de preuve intermédiaire).

En ce qui concerne les femmes ayant un CCIS, on note également une tendance à l'augmentation de la pratique de la MRR controlatérale [59]. À partir d'une base de données prospective de 2759 patientes ayant eu une chirurgie conservatrice unilatérale pour un CCIS entre 1978 et 2011, Miller et al. [60] ont retrouvé un taux de cancers controlatéraux 2,5 fois moins élevés que le taux de récurrence homolatérale, estimé à 5,8 % à 10 ans (contre 14,5 % de récurrence homolatérale). Par conséquent, le bénéfice de la MRR controlatérale serait moindre par rapport à la mastectomie unilatérale pour CCIS, celle-ci étant de moins en moins réalisée dans le contexte actuel de désescalade chirurgicale pour le CCIS. Dans une autre étude rétrospective portant sur 24 766 mastectomies bilatérales réalisées pour un CCIS unilatéral, les auteurs ont montré que cette pratique était en constante augmentation depuis 2005, entraînant un coût médical, psychologique, social et financier considérable sans augmentation de la survie globale des patientes [61].

En ce qui concerne les femmes ayant un cancer du sein métastatique, la question est différente puisque le pronostic est défavorable à court ou moyen terme, lié à la généralisation de la maladie. De plus, l'intérêt d'une chirurgie au niveau du sein atteint est discutable puisqu'elle peut augmenter le risque de progression à distance (HR : 1,42 [IC95 % : 1,08–1,86] ; niveau de preuve intermédiaire) tout en diminuant le risque de progression locale (HR : 0,22 [IC95 % : 0,08–0,57] ; niveau de preuve haut) d'après une méta-analyse *Cochrane* publiée en 2018 [62].

Synthèse : chez une femme ayant un cancer du sein unilatéral, on retrouve des situations cliniques différentes dans lesquelles l'indication de la MRR peut se discuter : le cancer in situ, le cancer infiltrant de bon pronostic et le cancer infiltrant de mauvais pronostic ou métastatique.

En cas de cancer invasif, la plupart des études publiées ne montrent pas de bénéfice en termes de survie spécifique et globale de la MRR chez les patientes âgées ou ayant des comorbidités ou dont le cancer initial est de mauvais pronostic ou métastatique (qualité de preuve intermédiaire). De même,

aucun bénéfice en termes de survie spécifique ou globale de la MRR n'a été démontré en cas de CCIS unilatéral (qualité de preuve haute).

Un bénéfice a été retrouvé dans 10 études sur 15 chez des femmes jeunes sans comorbidités ayant un cancer invasif de bon pronostic. Toutefois, ces études sont souvent anciennes (les traitements n'étant pas conformes aux pratiques actuelles) et ne comprennent pas toujours l'IRM mammaire dans la stratégie thérapeutique (qualité de preuve faible).

Recommandation : en cas de cancer du sein unilatéral, il n'est pas recommandé de proposer une mastectomie controlatérale de réduction du risque (recommandation faible). Elle pourrait être acceptée si la patiente en formule la demande en cas de cancer invasif unilatéral de bon pronostic chez une femme jeune sans comorbidités (recommandation faible).

Si une femme est demandeuse d'une MRR controlatérale, il est nécessaire de l'informer que la réduction du risque de cancer controlatéral est démontrée mais que la MRR n'a pas d'impact en termes de survie globale dans de nombreux cas (patientes âgées ou ayant des comorbidités ou dont le cancer initial est de mauvais pronostic ou métastatique ou lorsqu'il s'agit d'un CCIS). Par ailleurs, même dans les situations où un bénéfice sur la survie est démontré (femmes jeunes sans comorbidités, ayant un cancer de bon pronostic), la MRR n'est pas dénuée de complications parfois graves (décrites dans le texte 2). De plus, sur le plan psychologique, la diminution de l'anxiété d'un deuxième cancer est à contrebalancer avec les impacts de la MRR sur l'image corporelle et la sexualité.

L'IRM mammaire est nécessaire dans le bilan pré-thérapeutique si une MRR controlatérale est envisagée. Le recours à une RCP est conseillé afin de valider ce geste chirurgical si la patiente en fait la demande, en tenant compte de son âge, ses comorbidités ainsi que du pronostic du cancer unilatéral. Des modèles d'estimation de risque de cancer du sein (développés dans le champ 2) peuvent être utilisés par la RCP pour aider à la décision de MRR controlatérale [63].

3.2. La MRR chez les femmes ayant un risque familial élevé de développer un cancer du sein sans variant délétère identifié d'un gène de prédisposition au cancer du sein

On estime communément qu'environ 5 à 10 % des cancers du sein sont associés à une prédisposition héréditaire avérée [64]. En France, en 2019, le taux moyen de détection d'une altération génétique délétère chez un cas index dans un contexte de suspicion de syndrome seins-ovaires était de 8,0 % [65]. En cas de suspicion d'une origine héréditaire, une consultation de génétique oncologique [65] est indiquée de manière plus ou moins consensuelle et ajustable sur la base d'un compromis associant critères familiaux et/ou individuels, s'il existe ainsi :

- au moins 3 cas de cancer du sein chez des apparentés au 1^{er} ou 2^e degré, quel que soit l'âge au diagnostic ;
- au moins 2 cas de cancer du sein, si l'un des deux a été diagnostiqué à moins de 50 ans, ou un cancer du sein masculin ou un cancer de l'ovaire chez les apparentés proches ;
- lorsqu'il n'existe qu'un seul cas de cancer du sein diagnostiqué à moins de 40 ans, s'il s'agit d'un cancer du sein bilatéral, s'il est associé à un cancer de l'ovaire, s'il a été diagnostiqué chez un homme ou s'il s'agit d'un cancer du sein triple négatif diagnostiqué avant 60 ans ;
- s'il s'agit de certains sous-types histologiques de cancer du sein tel que le carcinome médullaire.

Le score de Manchester est un score familial d'analyse de l'arbre généalogique, pouvant également être utilisé pour valider

l'indication de la consultation [66]. Avec le développement des tests génétiques à visée théranostique, permettant de choisir le traitement le plus adapté (notamment en cas d'utilisation d'inhibiteur de poly-ADP-ribose-polymérase-1 [PARP]), l'indication de la consultation est amenée à évoluer et modifiera ainsi les critères jusqu'ici utilisés.

3.2.1. Question 3 : Chez une femme sans variant délétère identifié d'un gène de prédisposition au cancer du sein dans sa famille, quels modèles peut-on utiliser pour estimer son risque de développer un cancer du sein ?

En cas de suspicion d'une origine héréditaire, un panel de 13 gènes, dénommé panel Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) est actuellement recommandé depuis 2018 par le Groupe Génétique et Cancer. Les 13 gènes sont les suivants : *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* [67]. La présence d'au moins un variant délétère d'un des gènes de prédisposition au cancer du sein permet de définir le très haut niveau de risque de cancer du sein chez une femme, indemne de cancer ou non. Cette stratification du risque a des implications thérapeutiques et de suivi, notamment pour la réalisation d'une MRR et la surveillance mammaire [68]. Toutefois, la présence d'au moins un variant pathogène d'un gène de prédisposition héréditaire au cancer du sein actuellement connu n'explique que 45 % des formes familiales observées [69]. En effet, certaines femmes ont des antécédents familiaux multiples de cancers du sein ou d'autres localisations (telles que l'ovaire ou la prostate) sans variant délétère identifié par les analyses moléculaires constitutionnelles : on parle alors de risque familial.

Chez une femme présentant un risque familial sans qu'un variant délétère n'ait pu être identifié, il est nécessaire d'estimer ce risque de développer un cancer du sein afin de lui proposer une prise en charge adaptée. Pour cela, différents modèles statistiques de calcul de risque ont été développés et peuvent être utilisés actuellement en pratique clinique, tels que le modèle CANrisk qui intègre la nouvelle version Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm model (BOADICEA), BRCAPROB™, le Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT), et l'International Breast Cancer Intervention Study model (IBIS). Ces modèles incluent parfois les scores de risque polygénique ainsi que d'autres facteurs de risque non génétiques telles que l'exposition hormonale et parfois les caractéristiques pathologiques tumorales en cas d'antécédent personnel de cancer du sein (Tableau 3).

Lorsqu'on s'intéresse aux femmes ayant eu une analyse génétique négative pour *BRCA1/2*, 2 études ont été retenues (Tableau 4). La concordance du risque à 10 ans est meilleure pour les modèles incluant le risque familial sur plusieurs générations (BOADICEA et IBIS, respectivement 1,02 [0,93–1,12] et 1,00 [0,92–1,10] [70]), en comparaison à ceux qui n'utilisent qu'une seule génération [70]. Dans une étude britannique, les auteurs ont comparé les performances de BOADICEA et IBIS sur le risque à 5 ans de développer un cancer du sein selon l'âge de la femme. Si l'âge était inférieur à 50 ans, le ratio attendus/observés était meilleur pour BOADICEA (0,97 [0,51–1,86]) en comparaison à IBIS qui surestimait ce risque (1,54 [0,81–2,92]) [71]. En cas d'âge supérieur ou égal à 50 ans, cette différence était encore plus marquée (1,09 [0,66–1,80] et 1,73 [1,03–2,90]) [71].

Selon les données épidémiologiques actuelles, le risque de développer un cancer du sein dans la population générale féminine est d'environ 11 % sur toute une vie en France [72]. Le seuil pour considérer une femme à « très haut risque » de développer un cancer sur toute la vie n'est pas consensuel en France. En effet, les rapports de la Haute Autorité de Santé de 2014 et de l'Institut National du Cancer de 2017 précisent que le seuil dépend de la méthode d'estimation choisie [67], alors que les recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence de 2011 retiennent

un seuil de 30 % de risque cumulé [73]. Ce dernier seuil est le même au Royaume-Uni [74] ainsi que dans d'autres pays européens [75].

Les femmes ayant un risque cumulé sur la vie supérieur à 17–20 % doivent bénéficier d'une surveillance mammaire accrue [67]. De manière similaire, aux États-Unis il est préconisé par le National Comprehensive Cancer Network de débiter une surveillance rapprochée à partir d'un risque de 20 % [76]. Au Royaume-Uni, la surveillance accrue est préconisée pour un risque supérieur à 17 % [74].

Synthèse : différents modèles sont actuellement disponibles pour estimer le risque de développer un cancer du sein chez les femmes à risque familial ayant une analyse génétique non informative. Ces modèles prennent en compte non seulement la structure familiale (type de cancers, âge au diagnostic, résultat de l'analyse génétique ou parfois d'autres facteurs de risques : parité, récepteurs hormonaux, type histologique...). L'utilisation de ces outils rend possible une estimation du risque de développer un cancer du sein sur toute une vie, permettant ainsi un conseil génétique et une prise en charge adaptée selon le niveau de risque. Les seuils ne sont pas consensuels en France et devraient être définis à la lueur des nouveaux outils disponibles d'évaluation du risque et de diagnostic génétique. Le modèle le plus utilisé en France est CANRisk. Ce dernier définit différents groupes : le « haut risque » (> 30 %) et le risque modéré (17–30 %). La MRR peut être acceptée à partir de 30 % dans cet outil, le risque de la population générale étant d'environ 10 %. Toutefois, l'utilisation de ces modèles expose parfois à un risque de surestimation. Des études évaluant l'utilisation combinée de plusieurs modèles sont en cours.

Recommandations : en cas de risque familial, il est recommandé de proposer une consultation de génétique oncologique débouchant sur une prise en charge individuelle (recommandation forte). Chez une femme présentant un risque familial sans variant causal authentifié, il est recommandé de proposer l'utilisation d'un modèle d'estimation de risque de développer un cancer du sein afin de pouvoir adapter la surveillance et la prise en charge (recommandation forte). Il n'existe pas d'argument pour recommander un modèle en particulier par rapport à un autre. La discussion de la MRR ainsi que de la surveillance doit tenir compte de cette estimation de risque.

3.2.2. Question 4 : Chez une femme sans variant délétère identifié d'un gène de prédisposition au cancer du sein mais avec un risque familial élevé, est-ce que la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ?

Plusieurs études ont évalué l'intérêt des MRR en cas de risque familial élevé, et notamment les modifications des risques de développer un cancer du sein et le gain potentiel de survie en comparaison avec une surveillance (Tableau 5). À notre connaissance, il n'y a pas d'étude publiée sur la mortalité globale après MRR en cas d'absence de variant délétère identifié. En ce qui concerne la mortalité spécifique, une première série rétrospective a été publiée en 1999 et portait sur 639 patientes ayant eu une MRR entre 1960 et 1993 [77], avec une durée médiane de suivi de 14 ans. Les auteurs ont stratifié ces patientes en deux groupes de risque : élevé (214 femmes) et intermédiaire (425 femmes). Le risque élevé était défini par la présence de plusieurs membres de la famille atteints d'un cancer du sein, la survenue d'un cancer dans la famille à un âge précoce, la présence d'un cancer bilatéral chez les apparentés, ou la présence d'antécédents familiaux de cancer de l'ovaire. Le risque intermédiaire était défini par la présence d'au moins un cas de cancer du sein chez une apparentée au 1^{er} degré. Les 214 femmes à risque élevé ayant eu une MRR ont été comparées à leurs sœurs ($n = 403$). On notait la survenue de 156 cancers (38,7 %) dans le

groupe contrôle, contre 3 cas (1,4 %) dans le groupe MRR, soit une réduction d'incidence d'au moins 90 %. Chez les 425 femmes à risque intermédiaire, 4 cas de cancer ont été diagnostiqués, contre 37,4 attendus par le modèle de prédiction de risque (Gail), soit une réduction de risque de 89,5 % ($p < 0,001$). Selon le modèle statistique utilisé, l'étude faisait état d'une réduction de 81 % à 94 % du risque de décès par cancer du sein à la suite d'une MRR. Toutefois, cette étude ne détaillait pas la notion d'enquête oncogénétique et d'autre part elle se basait sur des données anciennes et difficilement comparables aux pratiques actuelles.

De même, une étude publiée en 2002 portant sur 79 femmes ayant eu une MRR et ayant soit un variant délétère de BRCA1/2 soit un risque estimé d'au moins 50 % d'être porteuses de ce variant, incluses entre 1993 et 1999, ne montrait pas de survenue de cancer après un suivi médian de 2,5 ans [78]. Une autre équipe a publié en 2005 une série rétrospective incluant 276 femmes entre 1979 et 1998 avec un risque familial et ayant eu une MRR, et les a comparées à un groupe contrôle apparié de 196 femmes issues d'une cohorte de 666 800 femmes. Les auteurs ont noté 1 cas de cancer (0,4 %) dans le groupe MRR contre 4 % dans le reste de la cohorte (196 femmes sans MRR). Après stratification sur les différents facteurs confondants, le risque de cancer du sein après MRR était de 0,005 (IC95 % : 0,001–0,044) en comparaison à une surveillance. De plus, les données sur la mortalité étaient disponibles : il n'y avait pas de décès par cancer dans le groupe MRR, alors que le taux de mortalité calculé était à 0,2 % dans le groupe sans MRR [22], et ceci malgré le fait que 65 % des femmes ayant eu une MRR présentaient de multiples facteurs de risque de cancer du sein contre 12 % des témoins.

Enfin, une étude rétrospective brésilienne plus récente a inclus 62 patientes ayant eu une analyse génétique n'ayant pas identifié de variant causal de 2004 à 2018 et ayant bénéficié d'une MRR [79]. Après un suivi moyen de 50 mois, aucun cas de cancer n'a été diagnostiqué chez les 22 patientes dont l'analyse génétique n'a pas été informative. Toutefois, lors de l'analyse des 124 pièces de mastectomie, 4 cancers occultes (3 in situ et un infiltrant) ont été mis en évidence, sans précision si ceux-ci étaient survenus chez des femmes ayant ou non un variant délétère identifié.

Synthèse : la réalisation d'une MRR en cas de haut risque familial diminue de manière significative les risques de cancer du sein (qualité de preuve haute). Cependant, il y a peu d'études publiées sur la diminution de la mortalité après MRR en cas d'absence de variant délétère identifié (qualité de preuve basse).

Recommandations : chez une femme considérée comme à très haut risque (≥ 30 %) de développer un cancer du sein au cours de sa vie, il pourrait être envisagé de réaliser une MRR bilatérale si la femme le demande (recommandation faible).

Un délai de réflexion et un recours à une consultation onco-psychologique sont conseillés avant de réaliser cette chirurgie qui ne présente aucun caractère d'urgence.

Pour les femmes ayant une estimation de risque comprise entre 17 et 30 %, il semble légitime de proposer une surveillance adaptée par imagerie mammaire (développée dans le champ 3).

3.3. La MRR chez les femmes ayant un suivi radiologique difficile à réaliser

3.3.1. *Question 5 : Chez une femme ayant un sein de densité « de base » élevée, est-ce que la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ?*

Le système BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System de l'ACR [American College of Radiology]) permet de classer la

densité mammaire en 4 catégories, de A à D, la densité augmentant en fonction du rang de la lettre [80]. Les catégories A, B, C et D sont retrouvées environ chez 10 %, 40 %, 40 % et 10 % des mammographies [81].

Une étude de cohorte de plus de 1,2 millions de mammographies a montré que la densité de classe C et D était un facteur prédictif de non-détection de cancer (homo- ou controlatéral, récidive) [82]. La densité mammaire élevée constitue par ailleurs un facteur de risque de développer un cancer du sein [83] ainsi qu'un facteur de risque de récidive après un premier cancer [84–87]. Les femmes indemnes de cancer du sein qui ont une densité élevée ont donc un risque accru de développer un cancer du sein et de non-détection de celui-ci (qualité de preuve haute). À notre connaissance, aucune étude n'a été publiée évaluant le bénéfice d'une MRR chez une femme sans antécédent personnel de cancer du sein et sans risque élevé, ayant une densité mammaire élevée. Chez ces femmes chez qui le dépistage mammographique est peu performant, la mammographie numérique a montré son intérêt en cas de seins denses type C et D et des techniques de dépistage supplémentaires peuvent être associées afin d'augmenter les performances de cet examen. L'examen clinique, l'échographie, l'IRM mammaire et la tomosynthèse peuvent pallier en partie les insuffisances de la mammographie.

Tout d'abord, dans l'étude de cohorte précédemment citée [82], les performances de la mammographie (> 1,2 millions d'examens) ont été comparées à la tomosynthèse (environ 400 000 examens) en stratifiant les patientes selon l'âge et leur densité mammaire. Les auteurs ont montré qu'en cas de densité mammaire très élevée (D), les performances de la tomosynthèse n'étaient pas meilleures que la mammographie.

L'IRM mammaire utilise des chélates de gadolinium comme agent de contraste, ce qui permet la détection des tumeurs via l'angiogenèse tumorale, à la différence de la mammographie et de la tomosynthèse qui détectent les modifications morphologiques induites par les tumeurs. La place de l'IRM mammaire en tant qu'examen de dépistage en population générale pour les femmes ayant une densité mammaire très élevée a été évaluée dans l'essai contrôlé randomisé DENSE [88] publié en 2019. Les auteurs ont évalué la performance de l'IRM mammaire de dépistage chez les femmes aux seins extrêmement denses (type D) de 50 à 75 ans après une mammographie de dépistage normale avec un taux de détection de cancer de 16,5/1000 au prix de 8 % de faux positifs et avec 2 fois moins de cancers de l'intervalle par rapport au groupe mammographie seule tous les 2 ans [88]. Dans l'étude randomisée ECOG-ACRIN-1141 réalisée chez 1516 femmes aux seins extrêmement denses ou denses de manière hétérogène (type D ou C), le taux de détection tumorale de l'IRM en protocole abrégé (durée d'acquisition inférieure à 10 minutes) était significativement supérieur à celui de la tomosynthèse (11,8/1000 vs 4,8/1000, soit 10 cancers supplémentaires détectés uniquement en IRM) [89].

Parmi les limites de l'IRM, le rehaussement glandulaire matriciel (RGM), lié à l'injection de produit de contraste, peut avoir un effet masquant indépendamment de la densité mammaire [90,91] et, en fonction de son aspect et de son importance, dégrader les performances de l'IRM.

Le RGM est évalué visuellement par le radiologue en quatre catégories selon le lexique BI-RADS : minime, faible, modéré et important [80]. Le RGM, qui est indépendant de la densité mammaire, est en partie le reflet d'une exposition hormonale endogène et exogène du tissu glandulaire mammaire [92,93] et son état de base peut être modifié par la présence d'un cancer du sein. Le RGM varie selon le cycle chez les femmes non ménopausées (c'est pourquoi il est recommandé de réaliser cet examen entre le 7^e et 14^e jour du cycle [94–97]) et il est plus faible chez les femmes ménopausées [95,98–100] (et augmente en cas de traitement

hormonal de la ménopause combinant œstrogènes et progestatifs [101]).

Selon plusieurs études, un RGM modéré à élevé serait associé à un risque relatif de 1,8 à 4 fois supérieur de cancer du sein qu'un RGM minime ou faible, et ceci indépendamment de la densité mammaire [102–104]. En revanche, un article plus récent [105] a montré, sur une cohorte rétrospective de 1533 femmes à haut risque, qu'un RGM important et un tissu fibro-glandulaire (TFG) abondant ne sont pas prédictifs de la survenue d'un cancer du sein mais sont responsables de biopsies inutiles [105]. Enfin, une méta-analyse publiée en 2019 incluant 18 études (1910 femmes au total) a montré que chez les femmes à haut risque, le RGM élevé était associé à la présence d'un cancer, alors que chez les femmes à risque intermédiaire cette association n'était pas significative [106].

La présence d'un RGM diffus important dégraderait les performances de l'IRM notamment pour la détection de petites lésions ou des carcinomes *in situ* [107–109].

Un RGM diffus important serait également responsable d'une utilisation plus importante de la classification ACR 3 IRM indiquant une surveillance rapprochée [110,111] et d'une majoration du taux de biopsie sans amélioration du taux de détection [105,112].

En cas de RGM élevé focal, une échographie de 2^e intention doit être réalisée [113] ainsi qu'un prélèvement à visée histologique s'il existe une image suspecte.

Synthèse : chez une femme ayant une densité mammaire extrêmement élevée, la mammographie de dépistage peut être mise en défaut (risque de non-détection d'un cancer du sein, qualité de preuve haute). D'autres examens peuvent être réalisés, tels que l'IRM. Cet examen permettrait de diminuer le taux de non-détection de cancers au prix d'un taux de biopsies inutiles accru. Toutefois, l'IRM a également des limites, notamment l'accessibilité des machines, le coût des procédures (en particulier en cas de biopsies sous IRM), la présence d'un RGM diffus important ou bien encore l'existence d'un CCIS. Nous n'avons pas retrouvé de données sur la MRR en cas de densité mammaire élevée ou de RGM diffus important.

Recommandations : en l'absence de données, chez une femme sans antécédent personnel de cancer du sein ni de risque très élevé de développer un cancer du sein, et ayant une densité mammaire très élevée (type D selon BIRADS), il n'est pas recommandé de réaliser de MRR (recommandation forte).

3.3.2. *Question 6* : Chez une femme chez qui on note une augmentation de la densité mammaire au cours du suivi, est-ce qu'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ?

Comme vu précédemment, la densité mammaire élevée est un facteur de risque de développer un cancer du sein [83] ainsi qu'un facteur de risque de récurrence après un premier cancer [84]. Le changement de densité mammaire peut être à l'origine de difficultés de suivi, de biopsies inutiles, d'anxiété ou de non-détection d'un cancer ou d'une récurrence. Deux études ont étudié l'impact de l'augmentation de la densité mammaire sur le risque de survenue d'un cancer du sein (Tableau 6).

En ce qui concerne l'augmentation de la densité mammaire chez une femme indemne de cancer, une étude de cohorte suédoise incluant 43 810 femmes a montré qu'une augmentation de la densité mammaire ($\geq 10\%$) entre 2 examens de suivi n'était pas associée à une augmentation du risque de développer un cancer (HR = 0,98 [IC95 % : 0,80–1,22], *p*-valeur = 0,90) (qualité de preuve haute).

Par ailleurs, chez les femmes ayant un antécédent personnel de cancer du sein, une étude cas-témoins publiée en 2013 a comparé

les mammographies de 422 patientes ayant eu un cancer du sein unilatéral et ayant par la suite développé (groupe cas) ou non (groupe contrôle) un cancer du sein controlatéral [114]. Les auteurs ont retrouvé que chez les femmes chez qui la densité mammaire restait stable ou augmentait, il n'y avait pas d'impact sur le risque de développer un cancer du sein controlatéral (OR = 0,83, [IC95 % : 0,24–2,87]) (qualité de preuve intermédiaire). Ces résultats étaient indépendants de l'âge, de la période d'inclusion lors du premier cancer, des thérapies adjuvantes notamment anti-estrogéniques, du statut ménopausique et de la longueur du suivi.

Synthèse : l'augmentation de la densité mammaire n'est pas associée à un sur-risque de développer un cancer (qualité de preuve haute) ou une récurrence (qualité de preuve intermédiaire).

Recommandations : chez une patiente sans antécédent personnel de cancer du sein, chez qui lors du suivi on note une augmentation de la densité mammaire, il est recommandé de ne pas réaliser une MRR (recommandation forte). En cas d'antécédent personnel de cancer du sein, il n'est également pas recommandé de réaliser une MRR (recommandation faible).

3.3.3. *Question 7* : Chez une femme présentant des microcalcifications diffuses et/ou atypiques, est-ce que la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ?

En présence de microcalcifications, le caractère diffus est rare et compte pour 2–3 % de l'ensemble des présentations de cette anomalie radiologique [115]. Dans une étude rétrospective portant sur 1076 mammographies avec microcalcifications issues de 2 cohortes coréennes, une équipe s'est intéressée à la valeur prédictive de la distribution et de l'aspect des microcalcifications. De manière intéressante, les calcifications diffuses avaient une valeur prédictive positive de cancer de seulement 2,6 %, et lorsqu'elles étaient détectées chez les femmes âgées de 50 ans et plus, sans antécédent personnel de cancer du sein, la valeur prédictive était inférieure à 2 % [115]. De même, dans une autre étude prospective portant sur 849 femmes ayant eu une biopsie pour des microcalcifications classées ACR4 ou 5, le taux de cancers diagnostiqués en cas de microcalcifications diffuses était de 0 % [116]. Par conséquent, en cas de présence de microcalcifications diffuses, un ou plusieurs prélèvements histologiques peuvent être nécessaires s'il existe des critères radiologiques de malignité classant la ou les lésions ACR4-5 (Tableau 7).

En cas de bénignité, il n'existe pas d'étude évaluant la MRR ; toutefois, au vu du faible risque de méconnaître un cancer occulte, cette prise en charge ne peut être acceptée. D'un autre côté, si une LF est diagnostiquée, le caractère diffus des microcalcifications peut traduire un sur-risque de méconnaître un cancer occulte. Dans ce contexte, les recommandations du champ 2 s'appliquent.

Synthèse : les microcalcifications diffuses, non suspectes, sont rarement associées à la présence d'un cancer sous-jacent, notamment chez les femmes âgées de plus de 50 ans et sans antécédents de cancer du sein (qualité de preuve intermédiaire).

Recommandations : en présence de microcalcifications diffuses dont la ou les biopsies concluent à une pathologie bénigne, il est recommandé de ne pas réaliser de MRR (recommandation forte).

3.4. La MRR chez les femmes ayant un antécédent de lymphome de Hodgkin (LH)

3.4.1. Question 8 : Chez une femme présentant un antécédent de lymphome de Hodgkin, est-ce que la réalisation d'une MRR comparée à une surveillance permet de diminuer le risque de développer un cancer du sein et/ou d'augmenter la survie ?

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une pathologie maligne du tissu lymphoïde appartenant aux syndromes lymphoprolifératifs survenant le plus souvent chez l'adulte jeune. L'atteinte est principalement ganglionnaire avec extension possible aux territoires adjacents et dissémination à des organes non lymphoïdes. Les localisations ganglionnaires les plus fréquentes sont intrathoraciques, cervicales et inguino-crurales. Son traitement de première ligne repose sur la polychimiothérapie et la radiothérapie (traitements combinés) pour les formes localisées et la polychimiothérapie exclusive pour les formes disséminées. Les stratégies actuelles, basées sur une évaluation précoce de la réponse par TEP-scanner (tomographie par émission de positrons), permettent une désescalade thérapeutique en termes d'intensité de chimiothérapie ou de recours à la radiothérapie. Les progrès de la radiothérapie ces 20 dernières années (utilisation du scanner dosimétrique et développement de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) ont permis de limiter la toxicité en épargnant au maximum les tissus sains sans compromettre le contrôle de la maladie. Ces progrès thérapeutiques dans le LH ont permis une amélioration considérable de la survie [117,118]. Ces résultats sont cependant contrebalancés par une incidence augmentée des néoplasies secondaires.

Les cancers du sein représentent 6,3 à 9 % des néoplasies secondaires après LH [117]. Basu et al. [118] ont rapporté un surrisque de 37 fois celui de la population générale avec un risque actuariel d'environ 35 % à 40 ans. Travis et al. [119] ont décrit pour des patientes traitées pour un LH par irradiation thoracique à un âge moyen de 25 ans, un risque cumulé absolu de cancer du sein de 1,4 % à 35 ans, 11,1 % à 45 ans et 29 % à 55 ans. Les résultats de la Childhood cancer Survivor Study ont confirmé que le risque de développer un cancer du sein après une irradiation en mantelet pour un LH est à peu près identique à celui d'une femme présentant un variant délétère de *BRCA1* et de l'ordre de 30 % à l'âge de 50 ans [120].

L'âge moyen de survenue des cancers du sein après LH se situe le plus souvent dans la quatrième décennie [118,121]. Le pic d'apparition des cancers du sein se situe en moyenne 5 à 20 ans après le dernier traitement administré pour le LH [122–124]. Les caractéristiques anatomopathologiques, les stades de découverte et le pronostic des cancers mammaires survenant après LH sont semblables à ceux des cancers mammaires de la population générale de même âge [121]. Les cancers du sein après LH, sont cependant plus souvent bilatéraux (environ 20 %) [117,121], de façon synchrone et surtout métachrone [117,118]. L'étude cas-témoins de Elkin et al. [125] a retrouvé qu'après LH, les patientes avaient un risque de cancer du sein controlatéral métachrone multiplié par 4 (HR = 4,3 IC : 1,7–11) par rapport aux patientes ayant eu un cancer du sein « sporadique », avec un risque de 18 % à 5 ans.

La radiothérapie thoracique à une dose seuil supérieure à 40 Grays induirait un RR de cancer du sein de 6,2 versus un RR de 2,6 pour une dose inférieure à 40 Grays [121]. Par ailleurs, la modalité d'administration des rayons influencerait également ce résultat avec un risque accru en cas d'irradiation antérieure seule et/ou d'irradiation axillaire [121]. Les chimiothérapies comportant des agents alkylants dont les effets potentiellement délétères ou protecteurs sur le risque de cancer du sein font encore débat [119,121,123]. Les effets délétères seraient liés à des mécanismes de carcinogenèse classiques, alors que les effets protecteurs

pourraient être liés à une mise au repos de l'axe gonado-hypophysaire (avec ménopause précoce). Actuellement, les traitements du LH continuent d'évoluer dans le sens d'une désescalade thérapeutique en faveur d'une réduction des indications et des doses de radiothérapie. Les risques de néoplasie secondaire à un LH diminuent donc actuellement.

Un stade initial précoce de LH serait un facteur de risque de cancer du sein en augmentant l'espérance de vie des patientes traitées. Chez Basu et al. [118], 28 des 29 patientes présentant un cancer du sein après LH avaient été diagnostiquées à un stade précoce. Hancock et al. [126] ont retrouvé un RR de 19 avant 24 ans, de 56 avant 20 ans et de 136 avant 15 ans. Le risque de cancer du sein augmente d'autant que les traitements sont survenus à un âge jeune [126], à l'exception des LH survenant dans l'enfance [118].

Même si la MRR n'a pas prouvé son impact sur l'amélioration de la survie des femmes traitées pour un LH, celle-ci peut être acceptée pour les femmes qui en font la demande dans les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [127]. La MRR paraît d'autant plus légitime que les femmes ont été traitées à un âge jeune (< 25 ans) par radiothérapie incluant la zone mammaire et axillaire, que la dose d'irradiation a été élevée, que le traitement du LH remonte à moins de trois décennies, et enfin en cas de facteurs de risque associés (familiaux, génétiques, histologiques, seins « difficiles » à analyser en imagerie). En l'absence de MRR, les moyens à mettre en œuvre pour la surveillance d'une patiente antérieurement traitée pour un LH font débat. Il paraît nécessaire au vu des données épidémiologiques, de débiter tôt cette surveillance (dès la huitième ou la dixième année après la fin des traitements) [121,122]. Celle-ci consiste avant tout en un examen clinique annuel, qui peut être complété par l'auto-examen des seins. Pour la HAS (2014) et l'INCa (2015), un examen clinique des seins à partir de 20 ans et une imagerie comportant une mammographie (incidence oblique) éventuellement associée à une échographie et une IRM annuelle à partir de 30 ans sont indiqués [128–132].

Synthèse : les femmes ayant un antécédent de lymphome de Hodgkin (LH) ayant été irradiées au niveau des zones mammaires et axillaires sont considérées à très haut risque de développer un cancer du sein, ce risque étant à peu près identique à celui d'une femme présentant un variant délétère de *BRCA1* (30 % à 50 ans). Ce risque est d'autant plus élevé que le traitement a eu lieu à un âge jeune (< 25 ans) par radiothérapie incluant la zone mammaire et axillaire, qu'il remonte à moins de trois décennies, que la dose d'irradiation a été élevée, et enfin en cas de facteurs de risque associés. Il n'existe pas de données publiées sur l'impact de la MRR sur la survie des femmes traitées pour un LH. Pour ces femmes, la HAS (2014) et l'INCa (2015) recommandent actuellement une surveillance « type BRCA » à partir de l'âge de 20 ans.

Recommandation : en l'absence de données, nous n'avons pas pu établir de recommandation sur le sujet. La réalisation d'une MRR quand elle est souhaitée par une patiente antérieurement traitée par radiothérapie incluant la zone mammaire et axillaire pour un LH doit faire l'objet d'un passage en RCP avant acceptation.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions très chaleureusement la commission Hodgkin du Lymphoma Study Association (LYSA) pour sa relecture du chapitre 4.

Nous remercions également Madame Fanchon Gillmann, coordinatrice adjointe du programme GENEAL, pour la relecture du champ 2.

Annexe A. Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire (Tableaux 1 à 7) accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.12.005>.

Références

- [1] Baildam AD. Current knowledge of risk reducing mastectomy: indications, techniques, results, benefits, harms. *Breast* 2019;46:48–51.
- [2] Wong SM, Freedman RA, Sagara Y, Aydogan F, Barry WT, Golshan M. Growing use of contralateral prophylactic mastectomy despite no improvement in long-term survival for invasive breast cancer. *Ann Surg* 2017;265(3):581–9.
- [3] Liede A, Cai M, Crouter TF, Niepel D, Callaghan F, Evans DG. Risk-reducing mastectomy rates in the US: a closer examination of the Angelina Jolie effect. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171(2):435–42.
- [4] Brullmann F. Du traumatisme de l'ablation d'un sein après cancer à la reconstruction réparatrice : une traversée. *Carnet PSY* 2007;119(6):46–51.
- [5] Schmitz T, Senat MV, Sentilhes L, Azria E, Deneux-Tharaux C, Huchon C, et al. [CNGOF Guidelines for clinical practice: revision of the methodology]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2020;48(1):3–11.
- [6] Lavoue V, Fritel X, Antoine M, Beltjens F, Bendifallah S, Boissierie-Lacroix M, et al. Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF): benign breast tumors – short text. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;200:16–23.
- [7] Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020;77(2):181–5.
- [8] Bratthauer GL, Tavassoli FA. Lobular intraepithelial neoplasia: previously unexplored aspects assessed in 775 cases and their clinical implications. *Virchows Arch* 2002;440(2):134–8.
- [9] King TA, Pilewskie M, Muhsen S, Patil S, Mautner SK, Park A, et al. Lobular carcinoma in situ: a 29-year longitudinal experience evaluating clinicopathologic features and breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3945–52.
- [10] Kader T, Hill P, Rakha EA, Campbell IG, Gorringer KL. Atypical ductal hyperplasia: update on diagnosis, management, and molecular landscape. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):39.
- [11] Moïnfar F. Flat ductal intraepithelial neoplasia of the breast: a review of diagnostic criteria, differential diagnoses, molecular-genetic findings, and clinical relevance - it is time to appreciate the Azzopardi concept! *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(6):879–92.
- [12] Azzopardi JG, Ahmed A, Millis RR. Problems in breast pathology. *Major Probl Pathol* 1979;11:i–xvi [1–466].
- [13] Simpson JF. Update on atypical epithelial hyperplasia and ductal carcinoma in situ. *Pathology* 2009;41(1):36–9.
- [14] Thomas PS. Diagnosis and management of high-risk breast lesions. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1391–6.
- [15] Hartmann LC, Degnim AC, Santen RJ, Dupont WD, Ghosh K. Atypical hyperplasia of the breast – risk assessment and management options. *N Engl J Med* 2015;372(1):78–89.
- [16] Wong SM, Stout NK, Punglia RS, Prakash I, Sagara Y, Golshan M. Breast cancer prevention strategies in lobular carcinoma in situ: a decision analysis. *Cancer* 2017;123(14):2609–17.
- [17] Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant RA, Benetti LL, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7(2):211–7.
- [18] Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Long-term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996;78(5):1024–34.
- [19] Valero MG, Moo TA, Muhsen S, Zabor EC, Stempel M, Pusic A, et al. Use of bilateral prophylactic nipple-sparing mastectomy in patients with high risk of breast cancer. *Br J Surg* 2020;107(10):1307–12.
- [20] Grobmyer SR, Pederson HJ, Valente SA, Al-Hilli Z, Radford D, Djohan R, et al. Evolving indications and long-term oncological outcomes of risk-reducing bilateral nipple-sparing mastectomy. *BJS Open* 2019;3(2):169–73.
- [21] Xie ZM, Sun J, Hu ZY, Wu YP, Liu P, Tang J, et al. Survival outcomes of patients with lobular carcinoma in situ who underwent bilateral mastectomy or partial mastectomy. *Eur J Cancer* 2017;82:6–15.
- [22] Geiger AM, Yu O, Herrinton LJ, Barlow WE, Harris EL, Rolnick S, et al. A population-based study of bilateral prophylactic mastectomy efficacy in women at elevated risk for breast cancer in community practices. *Arch Intern Med* 2005;165(5):516–20.
- [23] Shehata MN, Rahbar H, Flanagan MR, Kilgore MR, Lee CI, Ryser MD, et al. Risk for upgrade to malignancy after breast core needle biopsy diagnosis of lobular neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020;17(10):1207–19.
- [24] Lavoue V, Fritel X, Antoine M, Beltjens F, Bendifallah S, Boissierie-Lacroix M, et al. [Benign breast tumors: recommendations of Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) – Short text]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015;44(10):1049–64.
- [25] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast Cancer Risk Reduction* version 1.2021. National Comprehensive Cancer Network; 2021 [Available at nccn.org].
- [26] Uzan C, Mazouni C, Rossoni C, De Korvin B, de Lara CT, Cohen M, et al. Prospective multicenter study validate a prediction model for surgery uptake among women with atypical breast lesions. *Ann Surg Oncol* 2021;28(4):2138–45.
- [27] Favier A, Diane B, Salviat F, Mazouni C, De Korvin B, Tunon C, et al. Opérer ou non une lésion atypique du sein ? Prise en compte de l'anxiété dans l'aide à la décision partagée. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2021.09.010>.
- [28] Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;352(9132):930–42.
- [29] Gao X, Fisher SG, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1038–45.
- [30] Nichols HB, Berrington de González A, Lacey Jr JV, Rosenberg PS, Anderson WF. Declining incidence of contralateral breast cancer in the United States from 1975 to 2006. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1564–9.
- [31] Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res* 2004;6(3):R149–56.
- [32] Thomas M, Kelly ED, Abraham J, Kruse M. Invasive lobular breast cancer: a review of pathogenesis, diagnosis, management, and future directions of early stage disease. *Semin Oncol* 2019;46(2):121–32.
- [33] Langballe R, Frederiksen K, Jensen MB, Andersson M, Cronin-Fenton D, Ejlersten B, et al. Mortality after contralateral breast cancer in Denmark. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171(2):489–99.
- [34] Vichapat V, Garmo H, Holmqvist M, Liljegren G, Wärnberg F, Lambe M, et al. Tumor stage affects risk and prognosis of contralateral breast cancer: results from a large Swedish-population-based study. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3478–85.
- [35] Vichapat V, Garmo H, Holmberg L, Fentiman IS, Tutt A, Gillett C, et al. Prognosis of metachronous contralateral breast cancer: importance of stage, age and interval time between the two diagnoses. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130(2):609–18.
- [36] Tuttle TM, Habermann EB, Grund EH, Morris TJ, Virnig BA. Increasing use of contralateral prophylactic mastectomy for breast cancer patients: a trend toward more aggressive surgical treatment. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5203–9.
- [37] Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg* 2015;150(1):9–16.
- [38] King TA, Sakr R, Patil S, Gurevich I, Stempel M, Sampson M, et al. Clinical management factors contribute to the decision for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2158–64.
- [39] Hawley ST, Jaggi R, Morrow M, Janz NK, Hamilton A, Graff JJ, et al. Social and clinical determinants of contralateral prophylactic mastectomy. *JAMA Surg* 2014;149(6):582–9.
- [40] Stucky CC, Gray RJ, Wasif N, Dueck AC, Pockaj BA. Increase in contralateral prophylactic mastectomy: echoes of a bygone era? *Surgical trends for unilateral breast cancer*. *Ann Surg Oncol* 2010;17(Suppl. 3):330–7.
- [41] Sorbero ME, Dick AW, Beckjord EB, Ahrendt G. Diagnostic breast magnetic resonance imaging and contralateral prophylactic mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(6):1597–605.
- [42] Chung A, Huynh K, Lawrence C, Sim MS, Giuliano A. Comparison of patient characteristics and outcomes of contralateral prophylactic mastectomy and unilateral total mastectomy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(8):2600–6.
- [43] Houssami N, Turner RM, Morrow M. Meta-analysis of pre-operative magnetic resonance imaging (MRI) and surgical treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165(2):273–83.
- [44] Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4275–86.
- [45] Kurian AW, Canchola AJ, Ma CS, Clarke CA, Gomez SL. Magnitude of reduction in risk of second contralateral breast cancer with bilateral mastectomy in patients with breast cancer: data from California, 1998 through 2015. *Cancer* 2020;126(5):958–70.
- [46] Yu TJ, Liu YY, Hu X, Di GH. No survival improvement of contralateral prophylactic mastectomy among women with invasive lobular carcinoma. *J Surg Oncol* 2018;118(6):928–35.
- [47] Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;4:CD002748.
- [48] Bedrosian I, Hu C-Y, Chang GJ. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(6):401–9.
- [49] Boughey JC, Hoskin TL, Degnim AC, Sellers TA, Johnson JL, Kasner MJ, et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(10):2702–9.
- [50] Brewster AM, Bedrosian I, Parker PA, Dong W, Peterson SK, Cantor SB, et al. Association between contralateral prophylactic mastectomy and breast cancer outcomes by hormone receptor status. *Cancer* 2012;118(22):5637–43.

- [51] Jatoi I, Parsons HM. Contralateral prophylactic mastectomy and its association with reduced mortality: evidence for selection bias. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(2):389–96.
- [52] Kiely BE, Jenkins MA, McKinley JM, Friedlander ML, Weideman P, Milne RL, et al. Contralateral risk-reducing mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and other high-risk women in the Kathleen Cunningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer (kConFab). *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(3):715–23.
- [53] Kruper L, Kauffmann RM, Smith DD, Nelson RA. Survival analysis of contralateral prophylactic mastectomy: a question of selection bias. *Ann Surg Oncol* 2014;21(11):3448–56.
- [54] McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(19):3938–43.
- [55] Pesce C, Liederbach E, Wang C, Lapin B, Winchester DJ, Yao K. Contralateral prophylactic mastectomy provides no survival benefit in young women with estrogen receptor-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21(10):3231–9.
- [56] Zeichner SB, Zeichner SB, Ruiz AL, Markward NJ, Rodriguez E. Improved long-term survival with contralateral prophylactic mastectomy among young women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(3):1155–62.
- [57] Bouchard-Fortier A, Baxter NN, Sutradhar R, Fernandes K, Camacho X, Graham P, et al. Contralateral prophylactic mastectomy in young women with breast cancer: a population-based analysis of predictive factors and clinical impact. *Curr Oncol* 2018;25(6):e562–8.
- [58] Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagus A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2000;180(6):439–45.
- [59] Yao K, Stewart AK, Winchester DJ, Winchester DP. Trends in contralateral prophylactic mastectomy for unilateral cancer: a report from the National Cancer Data Base, 1998–2007. *Ann Surg Oncol* 2010;17(10):2554–62.
- [60] Miller ME, Muhsen S, Olcese C, Patil S, Morrow M, Van Zee KJ. Contralateral breast cancer risk in women with ductal carcinoma in situ: is it high enough to justify bilateral mastectomy? *Ann Surg Oncol* 2017;24(10):2889–97.
- [61] Malapati SJ, Singh SR, Kumar R, Mouabbi J, Abdalla A, Dul C, et al. Abstract P2-08-04: Bilateral mastectomy in ductal carcinoma in situ: 10-year analysis of national inpatient sample database. *Cancer Res* 2020;80(4 Supplement) [P2-08-4-P2-4].
- [62] Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3(3):Cd011276.
- [63] de Silva TS, Russell VR, Henry FP, Thiruchelvam PTR, Hadjiminas DJ, Al-Mufti R, et al. Streamlining decision making in contralateral risk-reducing mastectomy: impact of PREDICT and BOADICEA computations. *Ann Surg Oncol* 2018;25(10):3057–63.
- [64] Economopoulou P, Dimitriadis G, Pysyri A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev* 2015;41(1):1–8.
- [65] Institut national du cancer (INCa). © Oncogénétique en 2019/consultations & laboratoires. Collection Appui à la décision; 2019.
- [66] Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, et al. [Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004)]. *Bull Cancer* 2004;91(3):219–37.
- [67] Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Hagueneau O, Colas C, et al. [The French Genetic and Cancer Consortium guidelines for multigene panel analysis in hereditary breast and ovarian cancer predisposition]. *Bull Cancer* 2018;105(10):907–17.
- [68] INCa. Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2/Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque; 2017.
- [69] Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 2019;21(8):1708–18.
- [70] Terry MB, Liao Y, Whittemore AS, Leoce N, Buchsbaum R, Zeinomar N, et al. 10-year performance of four models of breast cancer risk: a validation study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):504–17.
- [71] Pal Choudhury P, Brook MN, Hurson AN, Lee A, Mulder CV, Coulson P, et al. Comparative validation of the BOADICEA and Tyrer-Cuzick breast cancer risk models incorporating classical risk factors and polygenic risk in a population-based prospective cohort of women of European ancestry. *Breast Cancer Res Treat* 2021;23(1):22.
- [72] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, editors. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (France): Santé publique France; 2019 [372 p. Disponible à partir des URL : <http://www.santepubliquefrance.fr/>].
- [73] Cohen M, Jacquemier J, Maestro C, Pujol P, Saada E. Femmes à risque. *Oncologie* 2011;13(10):618–44.
- [74] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer (CG164); 2013 [updated in November 2019].
- [75] Armstrong AC, Evans GD. Management of women at high risk of breast cancer. *BMJ* 2014;348:g2756.
- [76] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic (version 1.2022); 2021.
- [77] Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340(2):77–84.
- [78] Contant CM, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Verhoog LC, et al. Clinical experience of prophylactic mastectomy followed by immediate breast reconstruction in women at hereditary risk of breast cancer (HB(O)C) or a proven BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(6):627–32.
- [79] Frasson AL, Lichtenfels M, de Souza AAB, Vollbrecht B, Falcone AB, Frasson M, et al. Risk-reducing mastectomy: a case series of 124 procedures in Brazilian patients. *Breast Cancer Res Treat* 2020;181(1):69–75.
- [80] Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, Dryden MJ, Dogan BE. BI-RADS(R) fifth edition: a summary of changes. *Diagn Interv Imaging* 2017;98(3):179–90.
- [81] Sprague BL, Gangnon RE, Burt V, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Wellman RD, et al. Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10):dju255. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju255>.
- [82] Lowry KP, Coley RY, Miglioretti DL, Kerlikowske K, Henderson LM, Onega T, et al. Screening performance of digital breast tomosynthesis vs. digital mammography in community practice by patient age, screening round, and breast density. *JAMA Netw Open* 2020;3(7):e2011792.
- [83] McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1159–69.
- [84] Cil T, Fishell E, Hanna W, Sun P, Rawlinson E, Narod SA, et al. Mammographic density and the risk of breast cancer recurrence after breast-conserving surgery. *Cancer* 2009;115(24):5780–7.
- [85] Yeom YK, Chae EY, Kim HH, Cha JH, Shin HJ, Choi WJ. Screening mammography for second breast cancers in women with history of early-stage breast cancer: factors and causes associated with non-detection. *BMC Med Imaging* 2019;19(1):2.
- [86] Chowdhury M, Euhus D, O'Donnell M, Onega T, Choudhary PK, Biswas S. Dose-dependent effect of mammographic breast density on the risk of contralateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;170(1):143–8.
- [87] Knight JA, Blackmore KM, Fan J, Malone KE, John EM, Lynch CF, et al. The association of mammographic density with risk of contralateral breast cancer and change in density with treatment in the WECARE study. *Breast Cancer Res* 2018;20(1):23.
- [88] Bakker MF, de Lange SV, Pijnappel RM, Mann RM, Peeters PHM, Monnikhof EM, et al. Supplemental MRI Screening for women with extremely dense breast tissue. *N Engl J Med* 2019;381(22):2091–102.
- [89] Comstock CE, Gatsonis C, Newstead GM, Snyder BS, Gareen IF, Bergin JT, et al. Comparison of abbreviated breast MRI vs. digital breast tomosynthesis for breast cancer detection among women with dense breasts undergoing screening. *JAMA* 2020;323(8):746–56.
- [90] Kim MY, Choi N, Yang JH, Yoo YB, Park KS. Background parenchymal enhancement on breast MRI and mammographic breast density: correlation with tumour characteristics. *Clin Radiol* 2015;70(7):706–10.
- [91] Hansen NL, Kuhl CK, Barabasch A, Strobel K, Schradling S. Does MRI breast "density" (degree of background enhancement) correlate with mammographic breast density? *J Magn Reson Imaging* 2014;40(2):483–9.
- [92] Söderqvist G, Isaksson E, von Schoultz B, Carlström K, Tani E, Skoog L. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(1 Pt 1):123–8.
- [93] Sung JS, Corben AD, Brooks JD, Edelweiss M, Keating DM, Lin C, et al. Histopathologic characteristics of background parenchymal enhancement (BPE) on breast MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2018;172(2):487–96.
- [94] Amarosa AR, McKellop J, Klautau Leite AP, Moccaldi M, Clendenen TV, Babb JS, et al. Evaluation of the kinetic properties of background parenchymal enhancement throughout the phases of the menstrual cycle. *Radiology* 2013;268(2):356–65.
- [95] Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, Kreft BP, Sommer T, Lutterbey G, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997;203(1):137–44.
- [96] Muller-Schimpfle M, Ohmenhauser K, Claussen CD. [Effect of age and menstrual cycle on mammography and MR mammography]. *Radiologe* 1997;37(9):718–25.
- [97] Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Should breast MRI be performed with adjustment for the phase in patients' menstrual cycle? Correlation between mammographic density, age, and background enhancement on breast MRI without adjusting for the phase in patients' menstrual cycle. *Eur J Radiol* 2012;81(7):1539–42.
- [98] Kajihara M, Goto M, Hirayama Y, Okunishi S, Kaoku S, Konishi E, et al. Effect of the menstrual cycle on background parenchymal enhancement in breast MR imaging. *Magn Reson Med Sci* 2013;12(1):39–45.
- [99] Cubuk R, Tasali N, Narin B, Keskiner F, Celik L, Guney S. Correlation between breast density in mammography and background enhancement in MR mammography. *Radiol Med* 2010;115(3):434–41.
- [100] Ellis RL. Optimal timing of breast MRI examinations for premenopausal women who do not have a normal menstrual cycle. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(6):1738–40.
- [101] Giess CS, Yeh ED, Raza S, Birdwell RL. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging: normal patterns, diagnostic challenges, and potential for false-positive and false-negative interpretation. *Radiographics* 2014;34(1):234–47.

- [102] Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, Korde LA, Lam DL, Scheel JR, et al. Are qualitative assessments of background parenchymal enhancement, amount of fibroglandular tissue on MR images, and mammographic density associated with breast cancer risk? *Radiology* 2015;276(2):371–80.
- [103] King V, Brooks JD, Bernstein JL, Reiner AS, Pike MC, Morris EA. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging and breast cancer risk. *Radiology* 2011;260(1):50–60.
- [104] Arasu VA, Miglioretti DL, Sprague BL, Alsheik NH, Buist DSM, Henderson LM, et al. Population-based assessment of the association between magnetic resonance imaging background parenchymal enhancement and future primary breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2019;37(12):954–63.
- [105] Vreemann S, Dalmis MU, Bult P, Karssemeijer N, Broeders MJM, Gubern-Merida A, et al. Amount of fibroglandular tissue FGT and background parenchymal enhancement BPE in relation to breast cancer risk and false positives in a breast MRI screening program: a retrospective cohort study. *Eur Radiol* 2019;29(9):4678–90.
- [106] Thompson CM, Mallawaarachchi I, Dwivedi DK, Ayyappan AP, Shokar NK, Lakshmanaswamy R, et al. The association of background parenchymal enhancement at breast MRI with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2019;292(3):552–61.
- [107] Shimauchi A, Jansen SA, Abe H, Jaskowiak N, Schmidt RA, Newstead GM. Breast cancers not detected at MRI: review of false-negative lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194(6):1674–9.
- [108] Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, Werner Vomweg T, Schadmand S, Schmidt M, et al. Undetected malignancies of the breast: dynamic contrast-enhanced MR imaging at 1.0T. *Radiology* 2002;224(3):881–8.
- [109] Uematsu T, Kasami M, Watanabe J. Does the degree of background enhancement in breast MRI affect the detection and staging of breast cancer? *Eur Radiol* 2011;21(11):2261–7.
- [110] Hambly NM, Liberman L, Dershaw DD, Brennan S, Morris EA. Background parenchymal enhancement on baseline screening breast MRI: impact on biopsy rate and short-interval follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(1):218–24.
- [111] Abramovici G, Mainiero MB. Screening breast MR imaging: comparison of interpretation of baseline and annual follow-up studies. *Radiology* 2011;259(1):85–91.
- [112] DeMartini WB, Liu F, Peacock S, Eby PR, Gutierrez RL, Lehman CD. Background parenchymal enhancement on breast MRI: impact on diagnostic performance. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198(4):W373–80.
- [113] Park SY, Han BK, Ko ES, Ko EY, Cho EY. Additional lesions seen in magnetic resonance imaging of breast cancer patients: the role of second-look ultrasound and imaging-guided interventions. *Ultrasonography* 2019;38(1):76–82.
- [114] Sandberg ME, Li J, Hall P, Hartman M, dos-Santos-Silva I, Humphreys K, et al. Change of mammographic density predicts the risk of contralateral breast cancer – a case-control study. *Breast Cancer Res* 2013;15(4):R57.
- [115] Choi WJ, Han K, Shin HJ, Lee J, Kim EK, Yoon JH. Calcifications with suspicious morphology at mammography: should they all be considered with the same clinical significance? *Eur Radiol* 2021;31(4):2529–38.
- [116] Kaltenbach B, Brandenbusch V, Möbus V, Mall G, Falk S, van den Bergh M, et al. A matrix of morphology and distribution of calcifications in the breast: analysis of 849 vacuum-assisted biopsies. *Eur J Radiol* 2017;86:221–6.
- [117] Cutuli B, de La Rochefordière A, Dhermain F, Borel C, Graic Y, de Lafontan B, et al. [Bilateral breast cancer after Hodgkin disease. Clinical and pathological characteristics and therapeutic possibilities: an analysis of 13 cases]. *Cancer Radiother* 1997;1(4):300–6.
- [118] Basu SK, Schwartz C, Fisher SG, Hudson MM, Tarbell N, Muhs A, et al. Unilateral and bilateral breast cancer in women surviving pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(1):34–40.
- [119] Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1428–37.
- [120] Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2217–23.
- [121] Deniz K, O'Mahony S, Ross G, Purushotham A. Breast cancer in women after treatment for Hodgkin's disease. *Lancet Oncol* 2003;4(4):207–14.
- [122] Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, Betts KA, Yock TI, Tarbell NJ, et al. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: risk factors that really matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):69–74.
- [123] Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290(4):465–75.
- [124] Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2000;18(4):765–72.
- [125] Elkin EB, Klem ML, Gonzales AM, Ishill NM, Hodgson D, Ng AK, et al. Characteristics and outcomes of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2466–73.
- [126] Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(1):25–31.
- [127] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma version 4.2021. National Comprehensive Cancer Network; 2021 [Available at nccn.org].
- [128] Sung JS, Lee CH, Morris EA, Oeffinger KC, Dershaw DD. Screening breast MR imaging in women with a history of chest irradiation. *Radiology* 2011;259(1):65–71.
- [129] Elsayegh N, Barrera AMG, Muse KI, Lin H, Kuerer HM, Helm M, et al. Evaluation of BRCA1/2 risk assessment model in patients with ductal carcinoma in situ who underwent clinical BRCA genetic testing. *Front Genet* 2016;7:71–80.
- [130] Solikhah S, Nurdjannah S. Assessment of the risk of developing breast cancer using the Gail model in Asian females: a systematic review. *Heliyon* 2020;6(4):e03794.
- [131] Brentnall AR, Cuzick J. Risk models for breast cancer and their validation. *Stat Sci* 2020;35(1):14–30.
- [132] Azam S, Eriksson M, Sjölander A, Hellgren R, Gabrielson M, Czene K, et al. Mammographic Density change and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(4):391–9.