



# Impact de la densité mammaire sur le dépistage

## Impact of breast density on screening

**Mots clés :** Mammographie, Dépistage, Densité mammaire.

**Keywords :** Mammography, Screening, Breast density.

B. Séradour <sup>(1)</sup>

La présence d'une densité mammaire élevée constitue un facteur indépendant de risque de cancer du sein reconnu grâce à de nombreuses études. Par ailleurs, la mammographie est moins performante pour détecter les cancers dans les seins denses. La densité varie surtout en fonction de l'âge, mais est aussi influencée par la prise de traitements hormonaux. Les clichés de seins denses sont enfin plus difficiles à lire et peuvent aussi entraîner des examens complémentaires plus nombreux. La densité mammaire, plus élevée chez les femmes jeunes, a expliqué, en partie, la moindre efficacité du dépistage mammographique avant 50 ans.

Pour ces différentes raisons, la densité des seins influe sur les résultats du dépistage radiologique. Nous limiterons cette mise au point à la population des femmes de plus de 50 ans, qui constitue la cible principale des programmes.

Afin de mesurer l'impact de la densité, nous citerons tout d'abord les différentes classifications utilisées et leurs objectifs. Nous verrons ensuite l'influence de la densité sur la sensibilité et la spécificité de la mammographie de dépistage à l'aide d'études réalisées dans les pays européens et aux États-Unis.

Enfin, nous rapporterons quelques données françaises, recueillies par le programme des Bouches-du-Rhône avant 2002. Le programme national de dépistage, dans son protocole actuel, prend en compte la description de la densité mammaire dans la fiche d'interprétation radiologique publiée en 2003 [1]. Dans l'avenir, cela devrait nous permettre de mieux appréhender l'impact de la densité mammaire dans notre modèle de dépistage français.

Des modalités techniques de dépistage différentes ou un rythme de dépistage plus fréquent pourraient être proposés et discutés en fonction de la densité des seins.

1. Association ARCADES (Association pour la recherche et le dépistage des cancers du sein), hôpital de la Timone, bat. F, rue Saint-Pierre, 13005 Marseille.

## Les mesures de la densité mammaire

Il est primordial de connaître les classifications qui ont été utilisées pour évaluer la densité avant de juger des résultats du dépistage en fonction des différentes catégories de seins.

La *classification de Wolfe*, la plus ancienne est surtout qualitative [2]. Elle comporte quatre catégories :

- N1 : seins essentiellement graisseux ;
- P1 : seins à forte composante adipeuse ne comportant pas plus d'un quart d'éléments fibroglandulaires ;
- P2 : seins à forte composante fibro-glandulaire (les éléments opaques occupent plus de 25 % de la surface) ;
- DY : seins "dysplasiques".

Elle a permis de souligner la plus grande fréquence des cancers du sein dans les seins classés "denses" (type P2 ou DY), mais elle ne permet pas de reconnaître les seins dans lesquels le risque de cancer d'intervalle est le plus élevé.

À partir des années 1980, des classifications quantitatives ont eu pour objectif de mesurer uniquement le pourcentage de glande mammaire dense. Ces méthodes d'évaluation visuelles avaient pour but d'être plus reproductibles. Le nombre de catégories de densité variait le plus souvent de 4 à 6 [3, 4]. Les classes de densité étaient ensuite généralement regroupées pour faciliter les comparaisons entre seins denses et seins non denses.

Aux États-Unis, la *classification du Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)* [5] a été éditée pour standardiser les comptes-rendus mammographiques en quatre catégories : ACR1-2-3-4 :

- type 1 : seins clairs ;
- type 2 : il persiste quelques reliquats fibroglandulaires ;
- type 3 : seins denses de répartition hétérogène ;
- type 4 : seins extrêmement denses de façon homogène, l'analyse mammographique est gênée par la densité.

Son objectif n'était pas de mesurer exactement la densité mammaire, mais d'informer le clinicien des risques de faux négatifs si les seins étaient très denses. Dans la dernière version du BI-RADS en 2003 [6], les pourcentages de densité ont été ajoutés pour décrire plus clairement les catégories et améliorer la reproductibilité qui était insuffisante (kappa entre 0,43 et 0,59). Les études américaines ont adopté la classification BI-RADS, en regroupant souvent les seins non denses (types 1 et 2) et les seins denses (types 3 et 4).

Les pays européens ont étudié l'impact de la densité en classant les seins grâce à des pourcentages de densité (< 25%, 25-75%, > 75%). Ces mesures visuelles sont encore restées subjectives.

Globalement, l'ensemble des publications montre que la densité a le même impact sur la sensibilité de la mammographie quelle que soit la classification employée. Cependant, les résultats détaillés par catégories dépendent des modalités de classement utilisées. Les comparaisons restent difficiles si les définitions du sein dense diffèrent.

En France, la classification BI-RADS est actuellement recommandée, mais son apprentis-

sage est encore récent. Les premiers lecteurs qui réalisent les clichés de dépistage organisé doivent l'utiliser pour interpréter les images et pour chiffrer la densité.

Des techniques automatiques à partir de films numérisés devraient permettre de rendre reproductible la mesure quantitative de la densité mammaire. Ces outils ne sont pas encore disponibles en pratique courante, mais la mammographie numérique faciliterait l'utilisation plus rapide de ces applications. Des stratégies de dépistage différentes pourraient être testées si des catégories de seins denses étaient sélectionnées automatiquement [7].

## Impact de la densité mammaire sur la sensibilité de la mammographie de dépistage

### *Les études réalisées aux États-Unis*

*Kerlikowske*, en 1996 [8], a mesuré la sensibilité de la première mammographie de dépistage (sans document de référence) après 50 ans avec un suivi de 13 mois. La sensibilité est de 98,4 % pour les seins à prédominance grasseuse (ACR1 et 2 du BI-RADS) et de 83,7 % pour les seins denses (ACR3 et 4). Plus de la moitié des femmes ont plus de 60 ans.

*Rosenberg*, en 1998 [9], sur un suivi de 13 mois, trouve une sensibilité de 85 % pour les seins grasseux, et de 68 % pour les seins denses, mais la population est plus jeune (60 % a moins de 65 ans). Il utilise la même classification des densités. Son étude confirme que la sensibilité diminue plus la femme est jeune, avec la densité des seins, et que la prise de traitement hormonal substitutif (THS) diminue encore la sensibilité dans les seins denses (63 %).

En 2000, *Mandelson* [10] a étudié le risque de cancer d'intervalle en fonction de la densité mammaire. Le suivi a été de 24 mois. Seuls sont pris en compte les cancers invasifs. Les seins sont groupés en trois catégories : prédominance grasseuse (ACR1 et 2), denses hétérogènes (ACR3) et très denses (ACR4).

Après 50 ans, le risque de cancer d'intervalle est six fois plus élevé dans les seins les plus denses, et trois fois plus élevé dans les seins hétérogènes que dans les seins grasseux. L'OR passe à 8,5 si l'on considère la population des seins très denses sous THS. Le nombre de cancers d'intervalle augmente entre 12 et 24 mois dans toutes les catégories. Le risque de cancers d'intervalle dans les densités ACR4 passe à 9,4 si l'on considère uniquement les vrais cancers d'intervalle ou les cancers occultes, sans les faux négatifs. Cette étude a l'intérêt de préciser la baisse de sensibilité dans la catégorie des seins les plus denses (ACR4). *Stomper* avait obtenu, dans sa série, moins de 10% des seins très denses (plus de 90% de densité glandulaire) après 55 ans, et 18% entre 50 et 54 ans. Ces chiffres augmentent sous THS et dans les seins de très petit volume. La mammographie de dépistage a comporté deux incidences par sein dans les études réalisées aux États-Unis.

### *Les études européennes*

#### **Les résultats du programme de dépistage des Pays-Bas**

Une étude de *Van Gils*, en 1998 [11], a analysé l'évolution de la sensibilité de la mammographie de dépistage dans le temps, chez les femmes suivies par le programme entre 50 et 69 ans. La mammographie de dépistage comporte une seule incidence dans la majorité des données

avant 1990. Les seins sont classés en deux catégories : grasseux (moins de 25 % de glande) et denses (plus de 25 %). L'amélioration de la qualité des mammographies après 1982 peut expliquer, d'après l'auteur, l'absence de différence à 12 mois entre la sensibilité dans les seins denses et dans les seins grasseux : 85 versus 86 %. À 24 mois la sensibilité est plus basse dans les seins denses : 59 versus 72 % dans les seins grasseux.

Les analyses de ce programme comportent un biais : 22% seulement de la population de 50 à 69 ans ont été classés comme denses (densité > 25 %), ce qui est largement inférieur aux autres études, avec la même classification. De plus, le THS a été très peu prescrit aux Pays-Bas.

En 1999, *Van Gils [12]* a publié une autre étude pour évaluer, par des modèles mathématiques le gain obtenu en réduisant l'intervalle de 24 à 12 mois pour les seins denses. Une réduction de 18 % du nombre de cancers d'intervalle serait ainsi obtenue, mais on considère que seulement 20 % des femmes de 50 à 69 ans sont dans la catégorie des seins denses (densité > 25 %).

### **Les résultats du programme de Florence en Italie**

L'étude de *Ciatto*, publiée en 2004 [13], rapporte les résultats du dépistage organisé de 1996 à 1999 dans le programme de Florence. La population comporte 90% de femmes de 50 à 69 ans et 10 % de femmes de plus de 70 ans. Seuls les cancers invasifs sont pris en compte. Environ 27% des femmes de 50 à 59 ans étaient sous THS dans la population de la région. La mammographie comprend deux vues dans les seins denses le plus souvent et une vue dans les seins grasseux à partir du deuxième tour. Deux incidences sont toujours réalisées au premier tour. Les seins sont classés en quatre catégories de densité (% volume glandulaire). Vingt-huit pour cent des cancers d'intervalle surviennent dans les seins de la catégorie la plus dense (plus de 74% de densité glandulaire) contre 7% des cancers détectés. Cette catégorie représente 5% de la population témoin et la catégorie inférieure de densité (61-74%) représente 10% des femmes. Dans la catégorie la plus dense, le risque de cancer d'intervalle est multiplié par 5. Les cancers non détectés dans les seins très denses sont en général occultes à la relecture a posteriori. Il serait possible, d'après l'auteur, d'éviter 22 % des cancers d'intervalle si le dépistage devenait plus efficace dans les seins denses.

### **L'expérience norvégienne**

Un programme de dépistage a démarré, en 1996, dans quatre comtés et s'adresse aux femmes de 50 à 69 ans [14]. Les seins sont classés en trois catégories de densité : < 30 %, 30-70 % et 70 %. Le plus grand nombre de cancers d'intervalle est dans la catégorie la plus dense, qui représente environ 10 % de la population générale. Cette catégorie est plus fréquente chez les femmes sous THS. La densité est un facteur de risque pour la survenue d'un cancer de l'intervalle, indépendant du THS.

## **Impact de la densité mammaire sur la spécificité de la mammographie de dépistage**

Le risque de faux positifs a été étudié surtout aux États-Unis. Une étude récente de *Carney*, en 2003 [15], a étudié les effets individuels et combinés de l'âge, de la densité mammaire et

du THS sur la sensibilité et la spécificité du dépistage mammographique. Les seins étaient classés en deux catégories (graisseux : BI-RADS 1 et 2 versus denses : BI-RADS 3 et 4). La spécificité augmente avec l'âge seulement en l'absence de THS : elle passe de 91,4% avant 45 ans à 94,4% après 80 ans. Elle est plus élevée dans les seins gras : 96,9% versus 89,1% dans les seins denses.

La densité mammaire élevée a été reconnue comme un facteur contribuant à une augmentation du taux d'exams complémentaires [16]. En dépistage, on pourrait envisager, dans les seins gras, 3,5 % de faux positifs contre 10 % dans les seins denses.

Une autre étude de Carney en 2004 [17] a étudié le risque d'exams complémentaires après le dépistage en fonction de la densité : l'OR est de 1,43 pour les seins denses par rapport aux seins gras. Si l'on considère les demandes de biopsies ou de chirurgie dans les seins denses, l'OR est de 1,53.

Ces différents résultats confirment que les radiologues ont plus de difficultés à interpréter des mammographies de seins denses, qui nécessitent, de plus, une qualité excellente pour éviter les excès de reconvoctions. Les seins denses traités par THS représentent une difficulté supplémentaire.

## Les données relevées en France sur la densité mammaire dans le programme de dépistage

### *État des lieux*

Les premiers programmes expérimentaux ont démarré en 1989. Entre 1989 et 2003, aucune classification de la densité mammaire n'a été recommandée dans le programme français.

Le programme de dépistage dans le Bas-Rhin a utilisé la classification de Wolfe. Les résultats concernant les variations des aspects mammographiques, en fonction de l'âge et des modifications hormonales de la ménopause, ont été publiés en 1993. Les seins très denses (DY) représentent 2,4% de la population après la ménopause et les seins de densité fibroglandulaire élevée (P2) 23% [18].

À partir de 2003, la fiche d'interprétation du dépistage pour le nouveau cahier des charges a été proposée avec la classification BI-RADS pour l'interprétation des images et la mesure de densité [1]. Il est trop tôt pour avoir aujourd'hui des résultats sur l'ensemble des départements. Cette classification de densité pose le problème de sa reproductibilité, surtout en ce qui concerne les deux classes intermédiaires : ACR2 et ACR3. Elle ne précise pas nettement les limites entre chaque classe de 1 à 4. Il sera sans doute plus efficace de revenir, comme dans la nouvelle édition du BI-RADS de l'ACR, à un classement par pourcentage de zone glandulaire dense dans le sein [6]. Cela pourrait devenir l'unique méthode de mesure au niveau international si la numérisation directe des films rend, à terme, cette classification automatique.

### *L'expérience des Bouches-du-Rhône*

Depuis 1993, la densité glandulaire des femmes dépistées a été classée par le deuxième lecteur en trois catégories : seins gras, seins intermédiaires, seins très denses (> 75% de densité).

Nous rapportons ici les résultats des années 1999 à 2001 portant sur 78 520 femmes de 50

**Tableau I. Résultats par type de densité.**

Type densité glandulaire (%)		Taux de rappel (a) (%)	Taux de faux positifs (b) (%)	cancers détectés (%)	cancers intervalle 0-24 mois (‰)
1	41,7	2,2	1,8	0,4	0,4
2	44,4	4,3	3,8	0,5	1,5
3	13,9	5	3,9	1,1	2,8

(a) Pourcentage de mammographies anormales ayant nécessité un bilan complémentaire.

(b) Pourcentage de mammographies anormales sans cancer détecté à 24 mois.

à 72 ans. Le **tableau I** résume les types de densité, les taux de rappel, les taux de faux positifs, les taux de cancers détectés (invasifs et in situ) et les taux de cancers d'intervalle.

On note que la catégorie des seins très denses représente 14% de l'ensemble de la population, ce chiffre passant de 20% à 50 ans à 9% à 65 ans. Dans cette tranche de la population, on retrouve plus d'examen complémentaires, de faux positifs et de cancers détectés, comme dans les publications déjà citées dans notre mise au point. Le taux le plus élevé de cancers détectés est dans la catégorie des seins très denses de 65 à 69 ans où il atteint le taux de 16‰ versus 5‰ pour les seins graisseux. Enfin, dans notre série, 30% des cancers d'intervalle et 28% des cancers détectés surviennent dans les seins très denses qui représentent seulement 14% de la population.

Nous avons déjà publié, en 1999, l'impact du THS sur les résultats du programme des Bouches-du-Rhône [19]. La sensibilité de la mammographie de dépistage à 12 mois passait de 92 % sans THS à 76 % sous THS ; 27 % de la population prenait un THS. Parmi les femmes non traitées, 9 % avaient cependant des seins denses.

En 2003, le passage à la classification BI-RADS nous a déjà permis d'observer que les seins denses hétérogènes (ACR3) et les seins très denses (ACR4) représentaient 28 % de la population dépistée entre 50 et 74 ans. Ce chiffre passe à 40 % entre 50 et 54 ans. Les seins classés ACR4 ne sont que de 3 % (2 à 6 % en fonction de l'âge), car nous avons sélectionné des femmes avec 90 % de densité et plus. La classification BI-RADS n'a été utilisée systématiquement que par le deuxième lecteur en 2003.

Par ailleurs, les radiologues premiers lecteurs ont signalé sur la fiche d'interprétation s'ils jugeaient la densité mammaire élevée lors du dépistage. Dans 80 % des cas, la densité mammaire élevée correspondait aux seins classés ACR3 ou 4 par le deuxième lecteur. Sur 60 684 dépistages réalisés en 2003 et 2004, 18 % étaient classés denses en première lecture. Des bilans de diagnostic ont été réalisés le même jour dans 5 % des seins peu denses contre 9 % pour les seins denses. Cela confirme l'augmentation du nombre de dépistages anormaux dans les seins denses, mesurée classiquement par le taux de rappel. Dans cette dernière série, 24 % des seins denses étaient sous THS, contre 15 % des seins peu denses.

## Conclusion

L'ensemble des résultats présents dans cette mise au point souligne la nécessité d'unifor-

miser les mesures de densité si l'on veut envisager, d'une part, de rendre comparables les résultats entre les différents programmes et, d'autre part, de définir des stratégies de dépistage spécifiques pour des catégories de population. Deux types de réflexions sont justifiés : raccourcir l'intervalle pour les seins les plus denses à moins de 24 mois ou intensifier la procédure de dépistage techniquement (échographie, IRM). La place de la mammographie numérique dans le dépistage des seins denses devra être mieux définie dans l'avenir.

## Références bibliographiques

- [1] Groupe Technique National sur le Dépistage des Cancers du Sein. *Recommandations destinées aux radiologues participant au programme organisé de dépistage des cancers du sein.* *J Radiol* 2003;84:1921-32.
- [2] Wolfe JN. *Breast patterns as an index of risk of developing breast cancer.* *Am J Roentgenol* 1976;126:1130-9.
- [3] Stomper PC, D'Souza D, Dinitto PA, Arredondo MA. *Analysis of parenchymal density on mammograms in 1 353 women 25-79 years old.* *AJR* 1996;167:1261-85.
- [4] Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. *Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risks: results from the Canadian National breast Screening Study.* *J Natl Cancer Inst* 1995;87:670-5.
- [5] American College of Radiology. *Breast imaging reporting and data system (BI-RADS).* 3rd ed. Reston, Va: American College of Radiology, 1998.
- [6] American College of Radiology. *Breast imaging reporting and data system- Mammography (BI-RADS).* 4th ed. Reston, Va: American College of Radiology, 2003.
- [7] Harvey JA, Bovberg VE. *Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk.* *Radiology* 2004;230:29-41.
- [8] Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. *Effect of age, breast density, and family history on the sensitivity of first screening mammography.* *JAMA* 1996;276:33-8.
- [9] Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR et al. *Effects of age, breast density, ethnicity, and Estrogen Replacement Therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: review of 183134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico.* *Radiology* 1998;209:511-8.
- [10] Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL et al. *Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval and screen detected cancers.* *JNCI* 2000;92:1081-7.
- [11] van Gils CH, Otten JDM, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, Holland R. *Effect of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, the Netherlands.* *J Epidemiol Community Health* 1998;52:267-71.
- [12] van Gils CH, Otten JDM, Hendriks JHCL, Holland R, Straatman H, Verbeek ALM. *High mammographic breast density and its implications for the early detection of breast cancer.* *J Med Screen* 1999;6:200-4.
- [13] Ciatto S, Visioli C, Paci E, Zappa M. *Breast density as a determinant of interval cancer at mammographic screening.* *British Journal of Cancer* 2004;90:393-6.
- [14] Wang H, Bjurstam N, Bjørndal H et al. *Interval cancers in the norwegian breast cancer screening program: frequency, characteristics and use of HRT.* *Int J Cancer* 2001;94:594-8.
- [15] Carney P, Miglioretti DL, Yankaskas BC et al. *Individual and combined effects of age, breast density, and hormone replacement therapy use on the accuracy of screening mammography.* *Ann Intern Med* 2003;168-75.
- [16] Yankaskas BC, Cleveland RJ, Schell MJ, Kozar R. *Association of recall rates with sensitivity and positive predictive values of screening mammography.* *AJR* 2001;177:543-9.
- [17] Carney PA, Kasales CJ, Tosteson ANA et al. *Likelihood of additional work-up among women undergoing routine screening mammography: the impact of age, breast density, and hormone therapy use.* *Preventive Medicine* 2004;39:48-55.
- [18] Gairard B, Guldenfels C, Mathelin C, Renaud R. *Physiologie de la glande mammaire pendant la ménopause, influence du traitement hormonal substitutif.* Suzanne F, Dauplat J, Isnard A eds. *Actualités en sénologie, XV<sup>es</sup> Journées Nationales de la SFSPM, Clermond-Ferrant. Sauramps Médical* 1993:167-72.
- [19] Séradour B, Esteve J, Heid P, Jacquemier J. *Hormone replacement therapy and screening mammography: analysis of the results in the Bouches du Rhone programme.* *J Med Screen* 1999;6:99-102.