

**XIV^{es} JOURNÉES DE
Sénologie Interactive 2011**

RESUMES: XIVèmes
JOURNEES DE SENOLOGIE
INTERACTIVE

Présidées par Marc Espié et André Gorins

Jeudi 22 et Vendredi 23 septembre
Pavillon Dauphine- Place du Maréchal de Lattre de Tassigny- Paris

XIV^{es} JOURNÉES DE Sénologie Interactive 2011

RESUMES

Les critères modernes de décision des traitements
adjuvants systémiques du cancer du sein

Caroline Cuvier,
Centre des maladies du sein, Hôpital Saint Louis, Paris

Cancers du sein métastatiques HER2+
et métastases cérébrales : quelles avancées en 2011 ?
Biologie moléculaire
et passage de la barrière hémato-méningée

G. Milano
Centre Antoine Lacassagne, Nice

Préservation de la fertilité et cancer du sein:
place de la maturation ovocytaire in vitro

Michaël Grynberg
Hôpital Antoine Bécère, Clamart

Contraception orale et cancer du sein
Oral contraception and breast cancer

M. Espié, S. Franck, A-S Hamy

Les nouveautés dans le traitement des cancers du sein
en 2011

S. Giacchetti
Centre des maladies du sein, hôpital Saint Louis, Paris

Les critères modernes de décision des traitements adjuvants systémiques du cancer du sein

Caroline Cuvier
Centre des maladies du sein, Hôpital Saint Louis, Paris

Les traitements adjuvants systémiques du cancer du sein : chimiothérapie, hormonothérapie et trastuzumab sont prescrits après la chirurgie du sein et du creux axillaire (dans un contexte de cancer localisé, non métastatique). Ils visent à éradiquer des cellules cancéreuses résiduelles, indétectables, susceptibles de générer une récurrence locale et surtout à distance (dans un autre organe).

La prescription de ces traitements adjuvants a longtemps reposé essentiellement sur la notion de risque de récurrence : les patientes dont le risque de rechute était estimé faible ne recevaient pas de traitement adjuvant, celles dont le risque était jugé élevé recevaient un traitement voire une association (chimiothérapie et hormonothérapie) avec même une tendance à l'intensification lors de risque très élevé. Les facteurs permettant d'apprécier ce risque dits facteurs pronostiques étaient et sont toujours : l'envahissement ganglionnaire axillaire, la taille tumorale, le grade histologique, les embols vasculaires, la présence ou non de récepteurs hormonaux, l'âge.

Parallèlement à la notion de risque de rechute, celle d'efficacité potentielle des traitements disponibles intervient maintenant aussi dans le processus décisionnel. Sont donc utilisés les facteurs prédictifs de réponse aux différentes modalités thérapeutiques : la présence des récepteurs hormonaux pour l'hormonothérapie et la surexpression de Her2 pour le trastuzumab sont indiscutables. Ainsi, sauf cancer de très bon pronostic, telles les lésions de moins de 1 cm sans atteinte ganglionnaire où les indications restent discutées, toutes les patientes avec une tumeur hormono-sensible recevront une hormonothérapie et toutes celles avec une tumeur surexprimant HER2 recevront une association chimiothérapie et trastuzumab. En revanche, on ne dispose pas de facteur prédictif formel de réponse à la chimiothérapie, dont les indications reposent toujours essentiellement sur la notion de risque. Un taux de prolifération élevé des cellules cancéreuses exprimé souvent par le Ki67, voire l'absence de récepteurs hormonaux sont cependant préconisés comme aide à la décision de chimiothérapie ; les scores génomiques (s'ils sont disponibles) peuvent faire récuser la chimiothérapie dans les cas « limites »

Cancers du sein métastatiques HER2+ et métastases cérébrales : quelles avancées en 2011 ?

Biologie moléculaire et passage de la barrière hémato-méningée

G. Milano

Centre Antoine Lacassagne, Nice

La barrière hémato-encéphalique (BHE) a un rôle physiologique essentiel qui est de protéger chimiquement le système nerveux central (SNC) tout en répondant à ses besoins énergétiques et fonctionnels. La BHE est un ensemble complexe au plan anatomique et moléculaire. La BHE présente deux principaux domaines d'échanges dont la BHE elle-même complétée par la barrière hémato-LCR (liquide céphalo-rachidien). La BHE est constituée de cellules endothéliales à jonction serrée ; la barrière hémato-LCR est située au niveau des plexus choroïdes localisés principalement dans les ventricules cérébraux. Les différentes entités cellulaires constituant les barrières (cellules endothéliales et épithéliales) ont un niveau de complexification supplémentaire de par la présence de nombreux récepteurs et transporteurs régulant spécifiquement le passage des composés physiologiques ou pharmacologiques depuis le compartiment sanguin vers l'encéphale et inversement. Parmi cet ensemble, la protéine la mieux connue et la plus représentée est la P-glycoprotéine (P-gp) produit du gène MDR1 ayant pour fonction d'évacuer les xenobiotiques du compartiment cérébral. Les médicaments anticancéreux (MAC) ont une faible et très variable diffusion dans le SNC de par leur faible liposolubilité en général et de par leur affinité pour la P-gp en particulier. La présence de métastases cérébrales (MC) représente un niveau de variabilité supplémentaire car elle altère à des niveaux variables l'intégrité de la BHE en dissociant les jonctions serrées (certains mécanismes moléculaires identifiés tels que la diminution d'expression de la Claudin 3). Des données expérimentales suggèrent que la surexpression de HER2 accroît davantage la taille des métastases cérébrales que leur nombre. Parmi les MAC à disposition pour prévenir ou traiter les MC du cancer du sein HER2+, le trastuzumab a peu d'effet. Par contre l'efficacité thérapeutique est démontrée pour le lapatinib, inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles et substrat de la P-gp. Des stratégies pharmacologiques adaptées (modification du schéma d'administration, association avec des MAC) se conçoivent en vue d'améliorer l'efficacité du lapatinib dans la prise en charge thérapeutique des MC du cancer du sein HER2+

Préservation de la fertilité et cancer du sein: place de la maturation ovocytaire in vitro

**Michaël Grynberg
Hôpital Antoine Bécère, Clamart**

Bien que l'incidence du cancer soit en augmentation, les traitements anticancéreux sont devenus plus efficaces, avec pour résultat un accroissement du nombre de femmes survivantes, soumises aux conséquences à long terme de la chimiothérapie. Un de ces principaux effets indésirables est représenté par l'insuffisance ovarienne prématurée. Ainsi, les jeunes femmes soumises à ce type de traitement sont demandeuses d'une préservation de leur fertilité. Classiquement, la cryopréservation embryonnaire et/ou ovocytaire après stimulation ovarienne, représente la technique de référence, offrant les meilleurs résultats. Cependant, nombreuses sont les patientes chez qui la stimulation ovarienne n'est pas réalisable, faute de temps ou en raison d'une pathologie sous-jacente estrogéno-dépendante. Pour ces patientes, la technique de maturation ovocytaire in vitro (MIV) a été proposée, permettant un recueil ovocytaire immédiat, sans stimulation par les gonadotrophines exogènes, indépendamment de la phase du cycle. Par ailleurs, elle est utilisable en combinaison avec la cryopréservation de tissu ovarien. Dans cette revue, nous discuterons de la place de la MIV dans la préservation de la fertilité de la femme jeune.

L'article entier paraîtra dans le prochain numéro de notre revue cancers au féminin.

Contraception orale et cancer du sein Oral contraception and breast cancer

M. Espié, S. Franck, A-S Hamy

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale. Plusieurs études se sont particulièrement attachées à l'élévation du risque de cancer du sein avant 45 ans. Certaines ont retrouvé une légère élévation du risque pour une durée globale de la prise plus longue et en particulier pour une longue durée avant la première grossesse à terme. En ce qui concerne les femmes plus âgées aucune élévation du risque avec la contraception orale n'a été retrouvée, certaines études évoquant même une possible réduction du risque.

C'est en 1996 qu'une méta-analyse regroupant les principales publications antérieures a été publiée :

- Le Collaborative group on hormonal factors in breast cancer (1) a repris donc 54 études et a retrouvé un risque relatif global de 1,07 ($\pm 0,017$). Le risque semblait majoré pour les utilisatrices en cours de contraception RR = 1,24 (IC : 1,15-1,33) et pour les dix ans qui suivaient. Il n'y avait plus d'élévation du risque après 10 ans d'arrêt. Cette méta analyse n'a pas permis de répondre au risque en fonction de la durée d'utilisation, en fonction du type ou de la dose de la pilule. Le risque semblait plus important en cas de prise avant 20 ans (RR = 1,22 \pm 0,04). Les tumeurs survenant sous pilules ont été plus fréquemment localisées : RR = 0,88 (0,81-0,95) et s'accompagnaient moins souvent de métastases : RR= 0,70.
- Cette méta analyse suggérait un éventuel phénomène promoteur de la contraception orale sur des tumeurs déjà initiées. Elle ne pouvait éliminer les biais des études antérieures colligées et notamment celui d'une surveillance accrue permettant donc une avance au diagnostic qui pourrait également expliquer le stade plus précoce observé des tumeurs survenant sous pilule. La contraception orale pourrait cependant promouvoir des tumeurs moins agressives. Elle évoquait également la possibilité d'un rôle particulier des hormones exogènes pendant l'adolescence période où le sein est le plus sensible à l'action des carcinogènes ou chez certaines femmes jeunes plus susceptibles et donc éventuellement en cas de mutation de type BRCA1 ou BRCA2.
- Depuis la méta analyse de 1996 du « Collaborative group », Newcomb (2) a publié une étude cas témoins regroupant 6751 femmes atteintes de cancer du sein appariées à 9311 témoins. Le risque relatif observé a été de 1,1 (1,0-1,2), il n'a pas été noté d'augmentation du risque en fonction de la durée, mais le

risque de cancer du sein était à nouveau plus élevé chez les femmes de moins de 45 ans en cas d'utilisation récente de la pilule (RR=2 IC : 1,1-3,9). En 1997 Brinton (3) a rapporté les données d'une étude cas témoins concernant les cancers du sein survenus chez 1647 femmes de moins de 45 ans appariées à 1501 témoins. En cas de prise de contraception orale de plus de six mois elle a retrouvé un risque relatif à 1,3 (IC : 1,1-1,5) et pour les cancers du sein survenus avant 35 ans un risque relatif plus élevé de 1,8 (1,2-2,7). Hankinson (4) a publié les résultats de la Nurses'health study. 3383 cas de cancers du sein ont été observés de 1976 à 1992 (16 ans de suivi) ; il n'a pas été retrouvé d'élévation du risque lié à la prise de la pilule (RR= 1,11 ; IC : 0,94-1,32) y compris en cas de prise de plus de dix ans. Cette étude n'a pas mis en évidence d'élévation du risque chez les femmes de moins de 45 ans y compris en cas de contraception d'une durée supérieure à dix ans (RR = 1,07 ; IC : 0,7-1,65) ni pour cinq ans ou plus d'utilisation avant une première grossesse : RR= 0,57 (IC : 0,24-1,31). Aucune différence n'a été retrouvée en fonction de la parité. Une élévation, jugée marginale, a été notée dans les cinq années suivant l'utilisation RR = 1,20 (IC : 1-1,44). Ursin (5) a apparié 744 femmes de moins de 40 ans atteintes d'un cancer du sein à des témoins en tenant compte de leurs âge, parité, lieu de résidence et ethnique. Pour une durée de contraception orale supérieure ou égale à 12 ans il n'y a pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein : RR = 1,4 (IC : 0,8-2,4) Marchbanks (6) en 2002 a rapporté une étude menée chez des femmes de 35 à 64 ans. 4575 femmes atteintes ont été appariées à 4682 témoins, il n'a retrouvé aucune élévation du risque en cours d'utilisation RR = 1 (0,8-1,3), ou après arrêt de la prise de la contraception orale RR = 0,9 (0,8-1). Il n'a pas retrouvé de lien avec la durée d'utilisation ou les doses d'estrogènes, pas de risque accru en cas d'antécédent familial de cancer du sein, ni en cas d'utilisation à un jeune âge.

- Il existe cependant des résultats discordants. Il faut noter le travail de Kumle (7) également publié en 2002. C'est une étude prospective menée en Norvège et en Suède de 1991/1992 à 1999. 103 027 femmes avaient rempli un questionnaire et ont été suivies en prospectif. 1008 cancers infiltrants sont apparus au cours de ce suivi avec un risque relatif en cas de prise de pilule à 1,6 (IC : 1,2-2,1) Les risques n'ont pas été différents en fonction des différents types de pilule : RR = 1,5 (IC : 1-2) pour la CO œstro-progestative et RR = 1,6 (IC : 1-2,4) pour la CO progestative. Les auteurs ont mis en évidence un effet durée (p = 0,005) Dumeaux de même en 2003 a retrouvé une petite élévation du risque avec un risque relatif à 1,25 (1,07-1,46)
- Une nouvelle méta-analyse a été menée en 2006, cette fois consacrée au risque de survenue de cancers du sein avant la ménopause (8). Seules les études cas/témoins publiées après 1980 ont été reprises. Sur 60 études recensées 26 ont été exclues, de plus toutes les études prospectives ont également été exclues. Les auteurs ont choisis de retenir des Odd Ratios non

ajustés ! Il retrouve une petite augmentation avec un OR = 1,19 (1,09-1,29) le risque semble surtout augmenté en cas de prise de la contraception orale pendant plus de 4 ans avant une première grossesse menée à terme : OR = 1,52 (1,25-1,82) Cette méta-analyse va donc dans le sens d'un effet promoteur de la contraception orale sur des cancers pré existants.

- Hunter a repris l'étude des infirmières nord-américaines et retrouve à nouveau un risque faiblement augmenté en cours d'utilisation : RR = 1,33 (1,03-1,73) avec un risque attribuable estimé à 1,8%. Ce risque disparaît après 4 ans d'arrêt (9).
- En cas de mutation BRCA1/2 les études étaient contradictoires, une méta-analyse a été effectuée regroupant 18 études et 2855 femmes avec un cancer du sein et ne retrouvent pas d'augmentation significative du risque : SRR = 1,13 (0,88-1,45) Il n'y a pas de différence en fonction du gène muté, pour BRCA1 le SSR = 1,09 (0,77-1,54) et pour BRCA2 : SSR = 1,15 (0,61-2,18). Il n'a pas été observé d'effet durée, un sur-risque a par contre été noté pour les pilules prescrites avant 1975 (effet dose ?) (10). La pilule n'est donc pas contre-indiquée en cas de mutation BRCA mais il est recommandé de l'utiliser à visée contraceptive.
- En 2010 sont parues deux articles britanniques sur la mortalité associée à la pilule. Il n'a pas été mis en évidence un risque accru de mortalité par cancers mais dans l'étude du RCGP (11) une réduction de celle-ci : RR = 0,85 (0,78-0,93) et pas d'élévation de la mortalité par cancer du sein : RR = 0,90 (0,74-1,08). Dans l'étude de l'Oxford Family Planning Association (OFPA) (12). Là encore on ne note pas d'augmentation de la mortalité tous cancers confondus : HR = 0,9 (0,8-1,0) ni par cancer du sein : HR = 1,0 (0,8-1,2)
- Ces données sont donc globalement rassurantes.

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. *Contraception*. 1996;54 (Suppl.):1S-106S.

2. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, et al. Recent oral contraceptive use and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 1996;7:525-32.

3. Brinton LA, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Daling JR, Coates RJ. Modification of oral contraceptive relationships on breast cancer risk by selected factors among younger women. *Contraception*. 1997;55:197-203.

4. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8:65-72.

5. Ursin G, Ross RK, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L. Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat.* 1998;50:175-84.
6. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-32.
7. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(11):1375-81.
8. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1290-302.
9. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Oct;19(10):2496-502.
10. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* Aug;46(12):2275-84.
11. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Bmj.* 2010;340:c927.
12. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception.* 2010 Sep;82(3):221-9.

Les nouveautés dans le traitement des cancers du sein en 2011

S. Giacchetti

Centre des maladies du sein, hôpital Saint Louis, Paris

Les principaux éléments présentés aux deux grands congrès internationaux sur les cancers du sein (SAN ANTONIO décembre 2010 et ASCO juin 2011) seront présentées aux 14^{ème} journées de sénologie interactive.

Cancer du sein non métastatique :

- Les traitements loco-régionaux : chirurgie et radiothérapie

L'exploration axillaire par la technique du ganglion sentinelle est actuellement réalisée en routine dans les cancers du sein de moins de 2 cm sans envahissement ganglionnaire. Avec un suivi médian de 8 ans l'essai NSABP B-32 (5611 patientes) a montré l'absence d'effet délétère sur la survie globale de cette technique et la diminution des séquelles au niveau du membre supérieur. L'essai ACOSOG Z0011 remet en cause l'intérêt de compléter le curage axillaire en cas d'atteinte axillaire, mais cette attitude n'est pas encore admise. L'irradiation des aires ganglionnaires même en cas d'atteinte ganglionnaire minimale apporte un bénéfice en termes de survie sans rechute (essai MA.20)

- Les traitements adjuvants systémiques : chimiothérapie, hormonothérapie

Chez les patientes préménopausées le traitement d'hormonothérapie reste le Tamoxifène seul. En chimiothérapie, l'intérêt des Taxanes dans les cancers du sein à haut risque de rechute (avec envahissement axillaire) est confirmé à 10 ans (Etude BCIRG 001).

Les traitements néoadjuvants (utilisés avant la chirurgie dans les cancers du sein localement avancés ou non accessible à un traitement conservateur) :

Dans les cancers du sein HER2 positif, l'association de deux thérapies ciblées bloquant le récepteur à l'HER2, le Trastuzumab et le Lapatinib, augmente le taux de réponse histologique complète. Dans les cancers du sein HER2 négatif l'apport du bévacizumab reste discuté.

Cancers du sein métastatiques :

De nouvelles molécules de chimiothérapie dans cette maladie « chronique » voient le jour telles que l'éribuline (inhibiteur de microtubules) efficace par rapport à un traitement de soins de support chez des patientes lourdement prétraitées. Chez les patientes ayant des tumeurs triple négatif, l'inhibiteur de PARP BSI-201 n'a pas confirmé son intérêt associé à la chimiothérapie.