

Existe-t-il une prévention médicale du cancer du sein

M. Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis

La quête du Graal?

- Prévention hormonale
- Autres
 - Aspirine, AINS
 - Rétinoïdes
 - Bisphosphonates
 - Metformine
 - Statines
 - Alimentation ...



Prévention hormonale: deux situations

- Prévention hormonale en cas de mutation BRCA
- Prévention hormonale en dehors du risque génétique

Annexectomie en cas de mutation BRCA

- L'annexectomie est recommandée en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2
- Elle doit être validée par une réunion pluridisciplinaire
- l'espérance de vie doit être supérieure à 15 ans
- Une information complète sur les avantages, les risques et les alternatives doit être délivrée

Annexectomie en cas de mutation BRCA

- La proposition d'un suivi clinique est recommandée
- La proposition d'un suivi psychologique doit être offerte de même que la proposition d'un suivi gynécologique
- À partir de 35-40 ans
- THS possible jusqu'à 50 ans

Annexectomie prophylactique : modalités techniques

- Associée à l'ablation des trompes
(RR cancer des trompes si mutation BRCA : x 50)
- Par coelioscopie
- Prélèvement liquide péritonéal
- Risque de découverte d'un cancer ovarien ou tubaire lors de l'intervention $\approx 3\%$
- Hystérectomie non indiquée sauf si utérus pathologique
- Ménopause chirurgicale précoce, brutale, profonde

Ovariectomie préventive en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2 (1)

- Étude rétrospective portant sur 551 femmes atteintes avec une mutation authentifiée
- 259 femmes ayant effectuées une ovariectomie bilatérale appariées à 292 femmes non opérées étudiées pour le cancer de l'ovaire
- 241 femmes sans cancer du sein ni mastectomie préventive, 99 femmes « ovariectomisées » appariées à 142 témoins
- 8 ans de suivi post-opératoire

Ovariectomie préventive en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2 (2)

- Dans le groupe « ovaires » opéré:
 - Découverte de 6 cancers de l'ovaire de stade I lors de l'intervention
 - Apparition de 2 carcinoses péritonéales au cours du suivi
- Parmi les témoins:
 - 58 cancers de l'ovaire apparus (19,9%)
- HR = 0,04 (0,01-0,16) pour la carcinose péritonéale

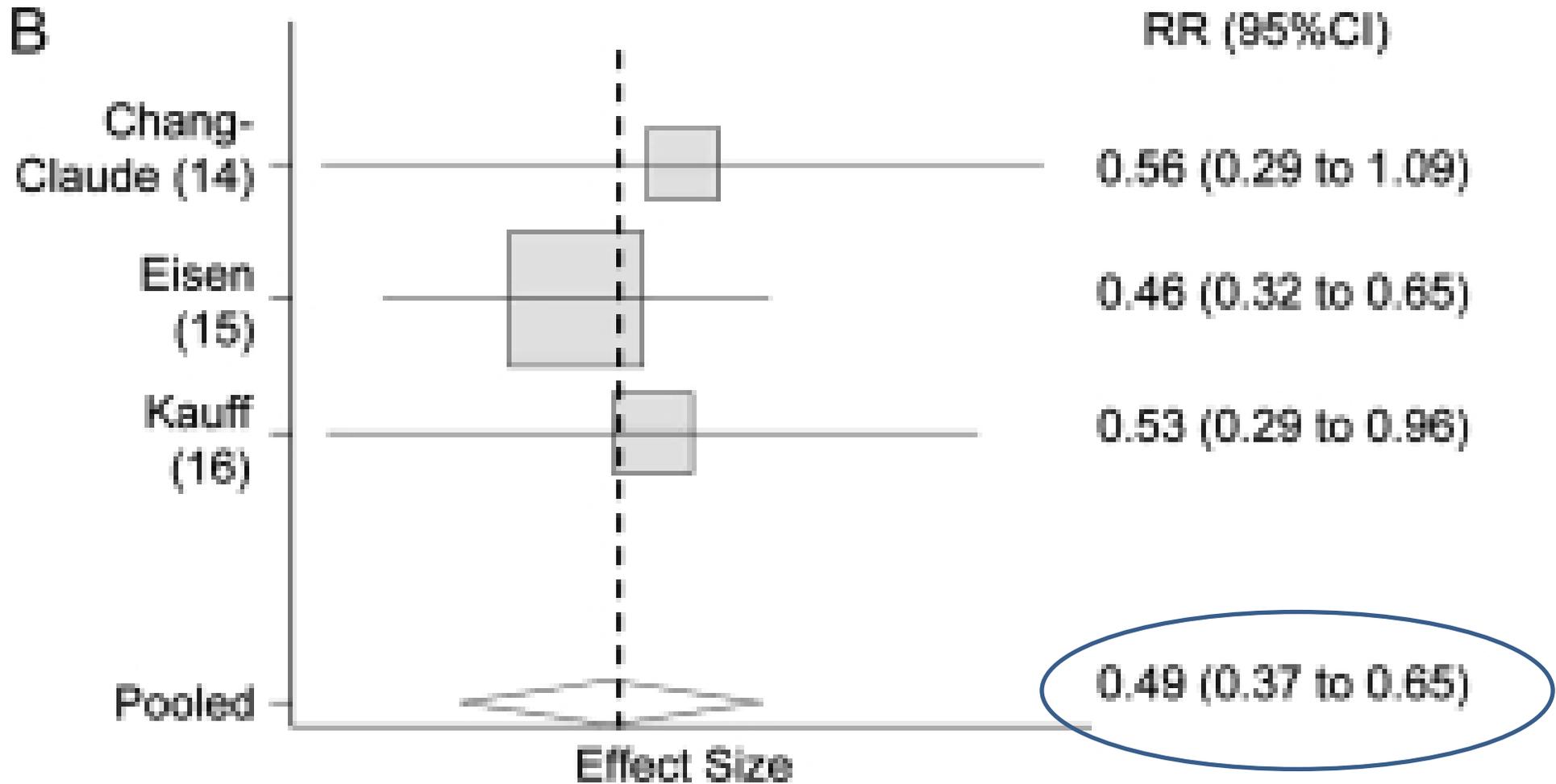
Ovariectomie préventive en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2 (3)

- Dans le groupe « seins »:
 - 21 cancers du sein chez les malades ovariectomisées (21,2%)
 - 60 cancers du sein apparus dans le groupe surveillance (42,3%)
- **HR = 0,47 (0,29- 0,77)**
 - Le THS ne semble pas réduire cet effet protecteur
- réduction du risque de carcinose péritonéale et de cancers du sein chez ces patientes

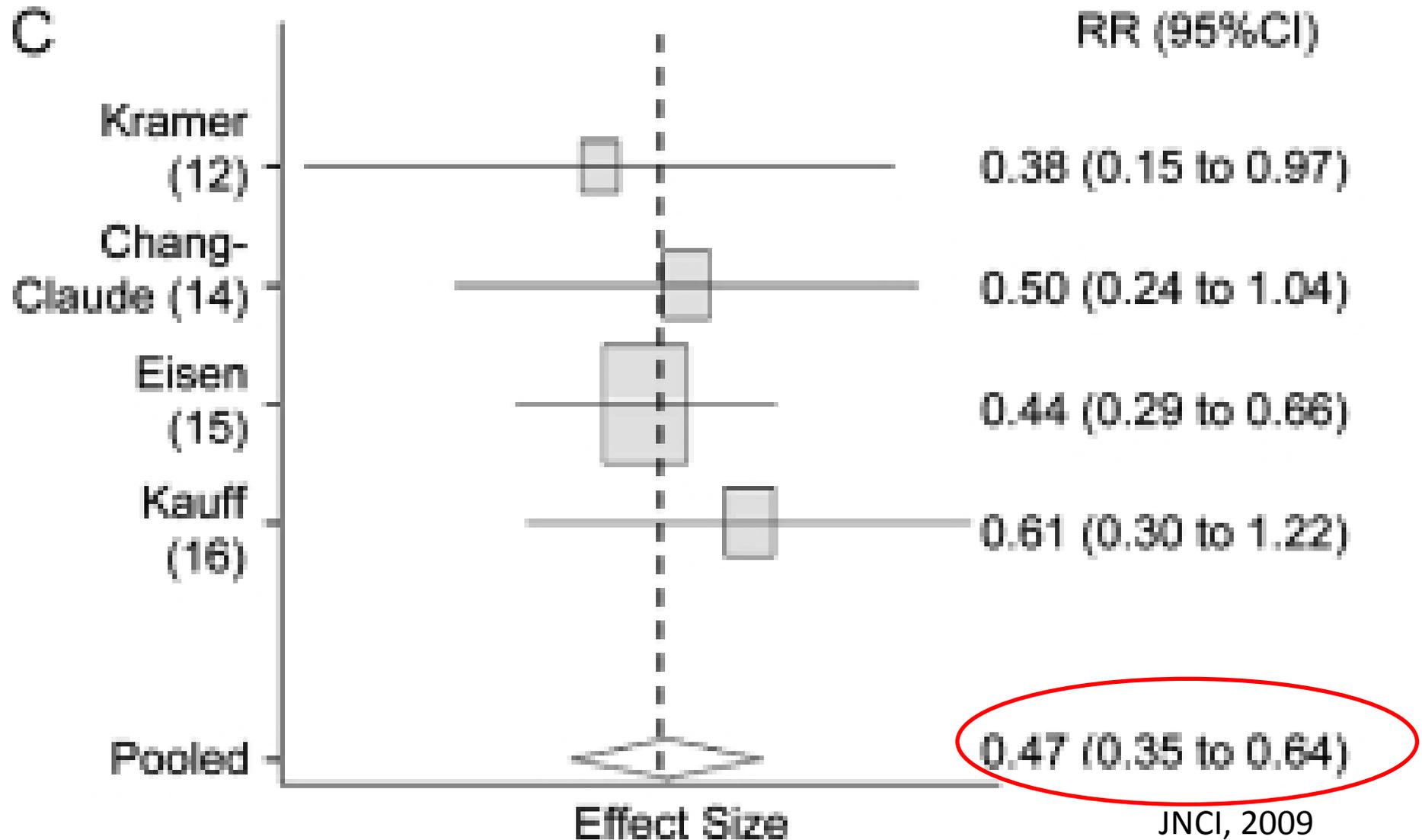
Ovariectomie, BRCA, cancer du sein et THS

- 462 patientes avec une mutation BRCA authentifiée avec une ovariectomie prophylactique
- Réduction du risque de survenue du cancer du sein: HR = 0,40 (0,18-0,92)
- Réduction en cas de prise de THS: HR = 0,37 (0,14-0,96)
- Pas de réduction de l'effet préventif de l'ovariectomie

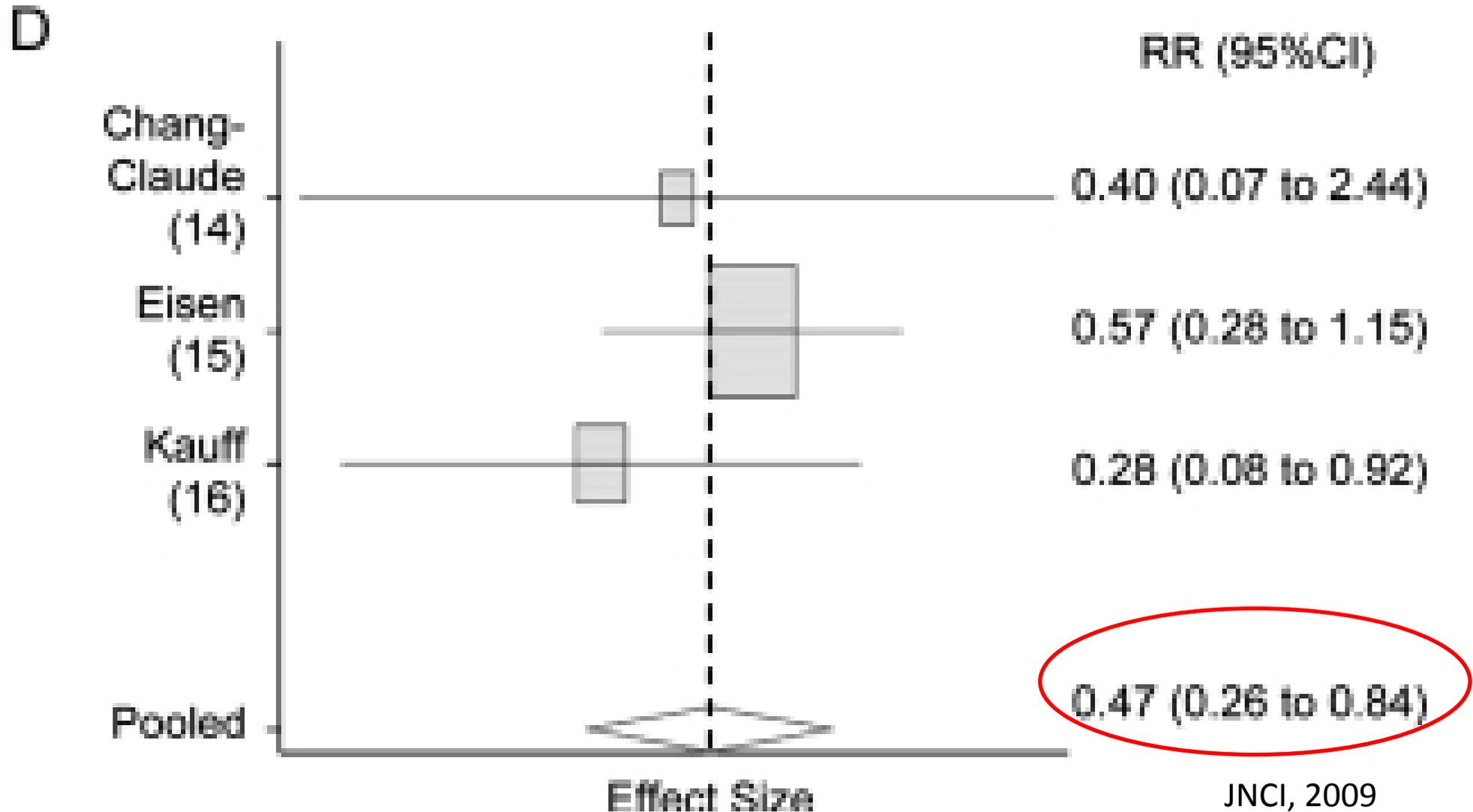
Réduction du risque associé à l'annexectomie en cas de mutation BRCA1/2



Réduction du risque associé à l'annexectomie en cas de mutation BRCA1



Réduction du risque associé à l'annexectomie en cas de mutation BRCA2



Annexectomie et BRCA

- 2482 femmes avec une mutation établie entre 1974 et 2008 (939 patientes opérées comparées à 1678 non opérées, surveillées)
- L'annexectomie prophylactique réduit:
 - Le risque de cancer de l'ovaire
 - 6% vs 1% HR = 0,14 (0,04-0,59) si ATCD cancer du sein
 - 6% vs 2% HR = 0,28 (0,12-0,69) sans ATCD de cancer
 - **Le risque de cancer du sein**
 - 20% vs 14% HR = 0,63 (0,41-0,96) si BRCA1
 - 23% vs 7% HR = 0,36 (0,16-0,82) si BRCA2

Annexectomie et BRCA

- 2482 femmes mutées
- Réduction de la mortalité globale:
 - 10% vs 3% HR = 0,40 (0,26-0,61)
- Réduction de la mortalité par cancer du sein:
 - 6% vs 2% HR = 0,44 (0,26-0,76)
- Réduction de la mortalité par cancer de l'ovaire:
 - 3% vs 0,4% HR = 0,21 (0,06-0,80)
- Pas de réduction de la mortalité associée à la mastectomie bilatérale prophylactique, mais réduction de l'incidence

Ovariectomie bilatérale et mortalité cardiovasculaire

- Étude de cohorte de la Mayo Clinic:
 - 1274 femmes avec une ovariectomie unilatérale
 - 1091 femmes avec une ovariectomie bilatérale avant 45 ans
 - 2383 femmes sans ovariectomie
- Mortalité cardiovasculaire:
 - Groupe I: HR = 0,82 (0,67-0,99) p= 0,04
 - Groupe II: HR = 1,44 (1,01-2,05) p=0,04
 - Sans THS : HR = 1,84 (1,27-2,68) p = 0,01
 - Avec THS: HR = 0,65 (0,30-1,41) p=0,28

Recommandations 2004

- Chimio-prévention (tamoxifène, raloxifène, inhibiteurs de l'aromatase): Non (hors essai)

Prévention hors mutation BRCA



NSABP-P1

- 13 388 femmes à risque :
 - De 35 à 59 ans si risque $> 1,66$ selon le score de Gail
 - > 59 ans ou ATCD de CLIS
- Après 7 ans:
 - RR = 0,57 (0,46-0,70) pour les cancers infiltrants
 - RR = 0,63 (0,45-0,89) pour les cancers in situ
 - 250 cancers du sein infiltrants diagnostiqués sous placebo versus 145 sous tamoxifène

NSABP-P1

- Pas de différence de stade au diagnostic
- Réduction des cancers RE +:
 - RR = 0,38 (0,28-0,50)
- Pas de diminution des cancers RE -:
 - RR = 1,31 (0,86-2,01)
- Pas de réduction de mortalité

Essai IBIS I

- 7154 femmes de 35 à 70 ans
 - Entre 45 et 70 ans RR x 2
 - Entre 40 et 44 ans RR x 4
 - Entre 35 et 39 ans RR x 10
- À 8 ans:
 - 142 cancers diagnostiqués sous tamoxifène contre 195 sous placebo
 - Diminution des cancers RE + (RR = 0,66, IC: 0,50-0,87)
 - Pas des cancers RE – (RR = 1,00, IC: 0,61-1,65)

Essai du Royal Marsden

- 2494 femmes âgées entre 30 et 70 ans avec des antécédents familiaux importants de cancer du sein
- Pas de bénéfice lors de la publication initiale
- À 13,2 ans de médiane: HR = 0,84 (0,64-1,10)
 - Cancers infiltrants: HR = 0,78 (0,58-1,04)
 - Cancers RE+: HR = 0,61 (0,43-0,86)
 - Cancers RE- : HR = 1,4 (0,70-2,60)
 - Le bénéfice n'est apparu qu'après l'arrêt du traitement
 - Pas de réduction de mortalité

Powles T, Lancet 1998, 352: 98-101

Powles T, JNCI 2007, 99: 283-290

Essai Italien

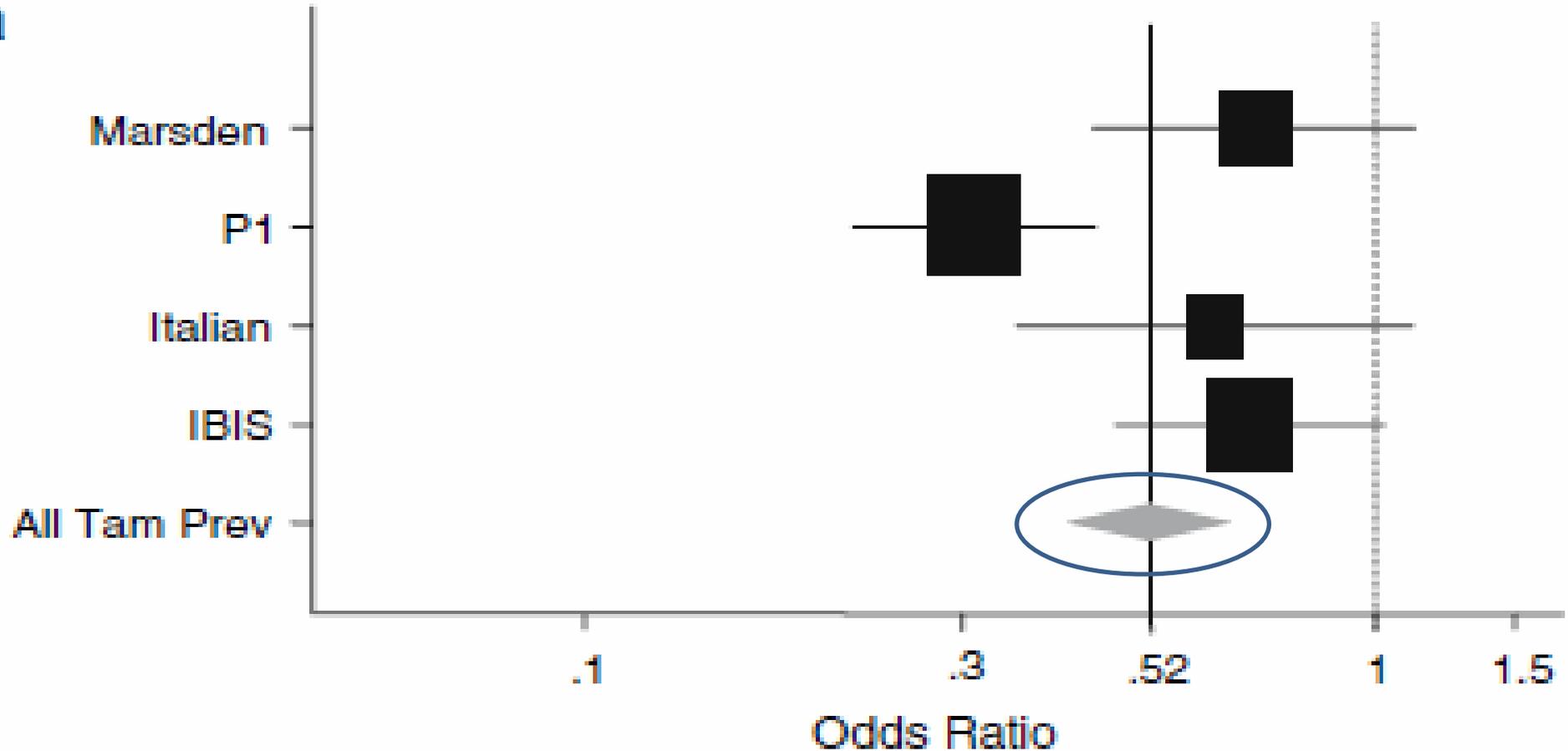
- 5408 femmes entre 35 et 70 ans ayant eu une hystérectomie
- Pas de bénéfice lors de la publication initiale
- Pas de bénéfice à 11,2 ans de médiane de suivi: RR = 0,84 (0,60-1,17)
 - Diminution des cancers RP+: RR = 0,61 (0,38-0,99)
 - Pour les cancers RE-, RR = 1,10 (0,59-2,05)

Veronesi U, JNCI 2007, 99: 727-737

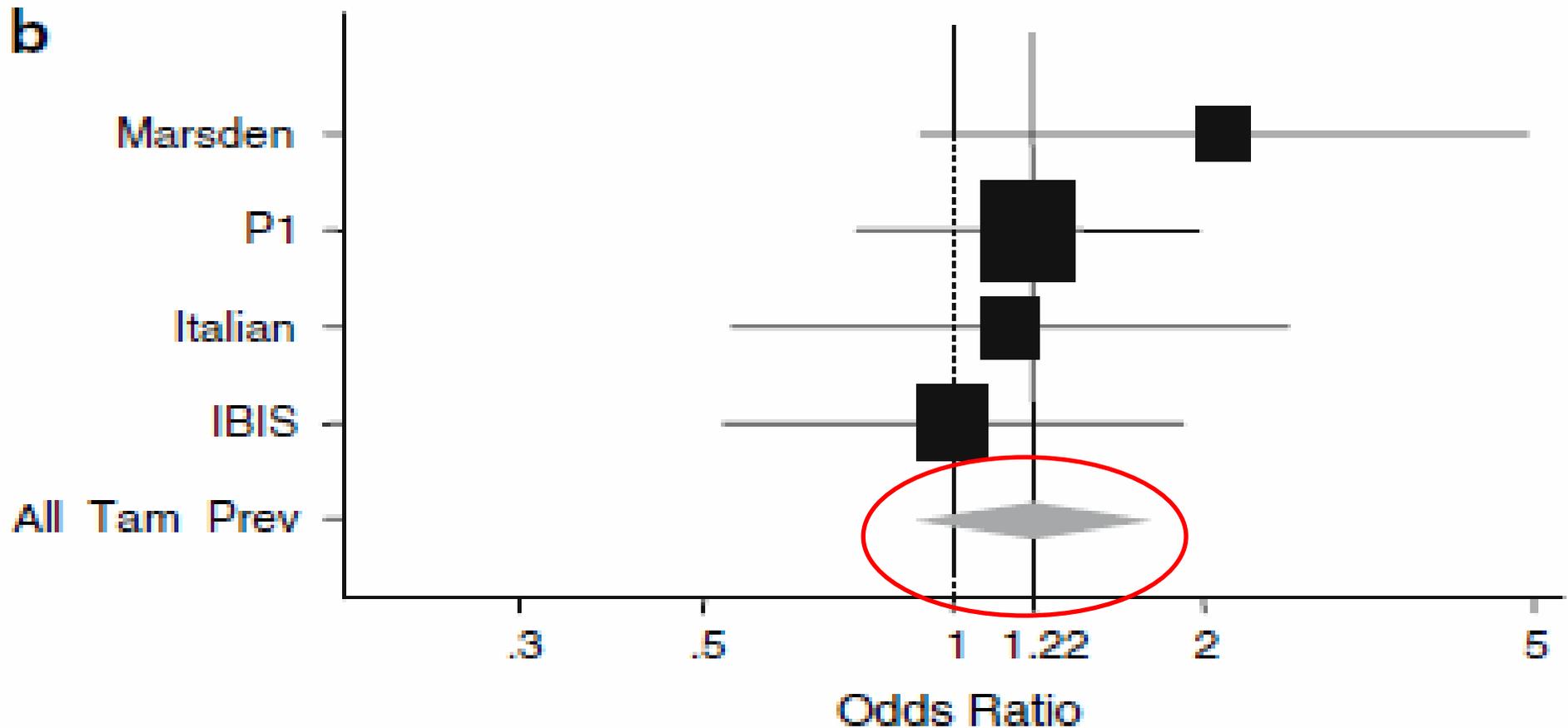
Veronesi U, Lancet 1998, 352: 93-97

Prévention par le tamoxifène: cancers RE positifs

a



Prévention par le tamoxifène: cancers RE négatifs



Effet indésirables du tamoxifène

- Cancer de l'endomètre:
 - RR = 2,4 (1,5-4) p = 0,0005
- Accidents thrombo-emboliques:
 - RR = 1,9 (1,4-2,6) p < 0,0001
 - RR x 3 pour les phlébites superficielles
- AVC:
 - RR = 1,82 (1,41-2,36)
- Cataractes:
 - RR de 1,14 à 1,92 selon les études

Tamoxifène et BRCA1/BRCA2

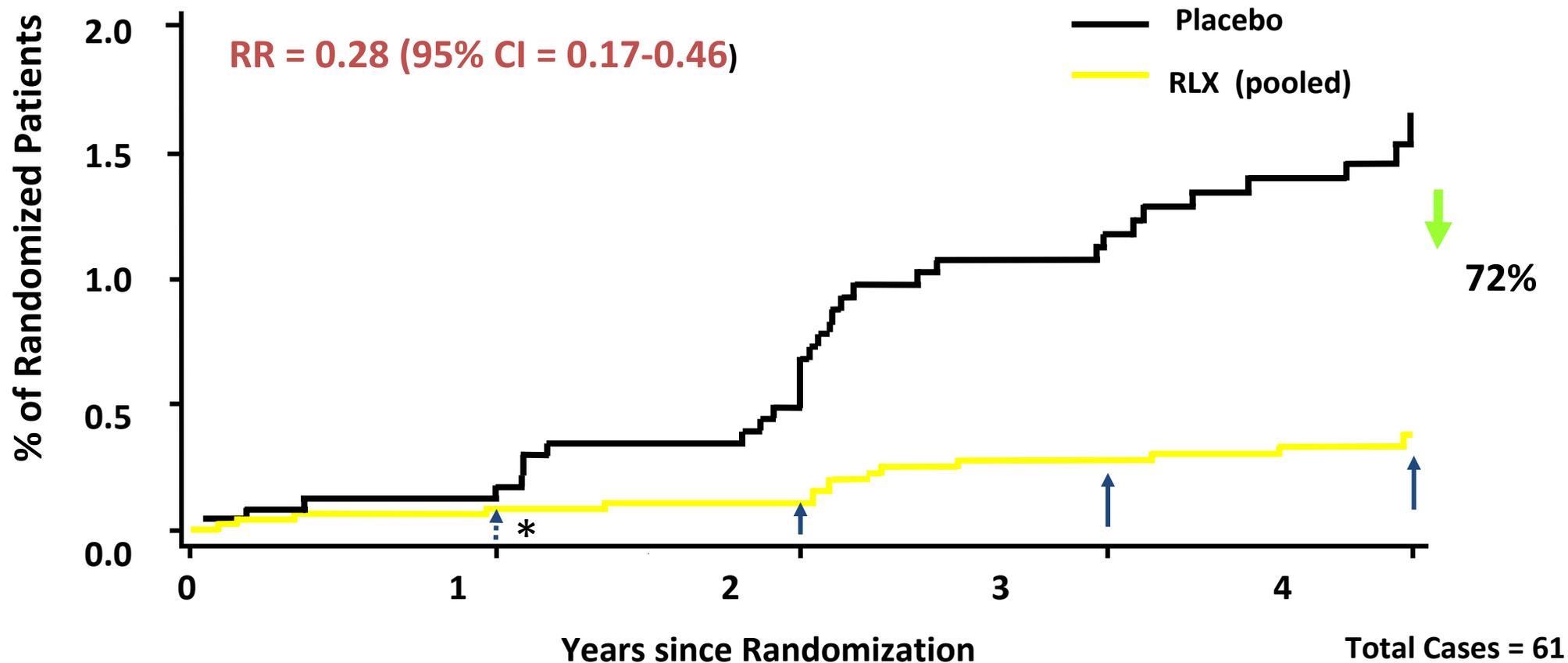
- 288 femmes atteintes de plus de 35 ans sélectionnées parmi l'étude de chimio-prévention du NSABP
- Parmi celles-ci 19 mutations authentifiées (6,6%)
- 8 mutations BRCA1 dont 5 avaient été traitées par le tamoxifène versus 3 sous placebo: RR = 1,67 (IC: 0,32-10,70)
- 11 mutations BRCA2 dont 3 avaient été traitées par le tamoxifène et 8 sous placebo: RR = 0,38 (IC: 0,06-1,56)

Et le raloxifène?

Essai More: Résultats

	placebo	raloxifène	RR
Femmes	2576	5129	
K infiltrants	27	13	0,24 (0,13-0,44)
Tous K	32	22	0,35 (0,21-0,58)
RE +	20	4	0,10 (0,04-0,24)
-	4	7	0,88 (0,26-3,00)

Essai More: actualisation 2001 à 4 ans



Arrow denotes annual mammogram (*optional at year 1)

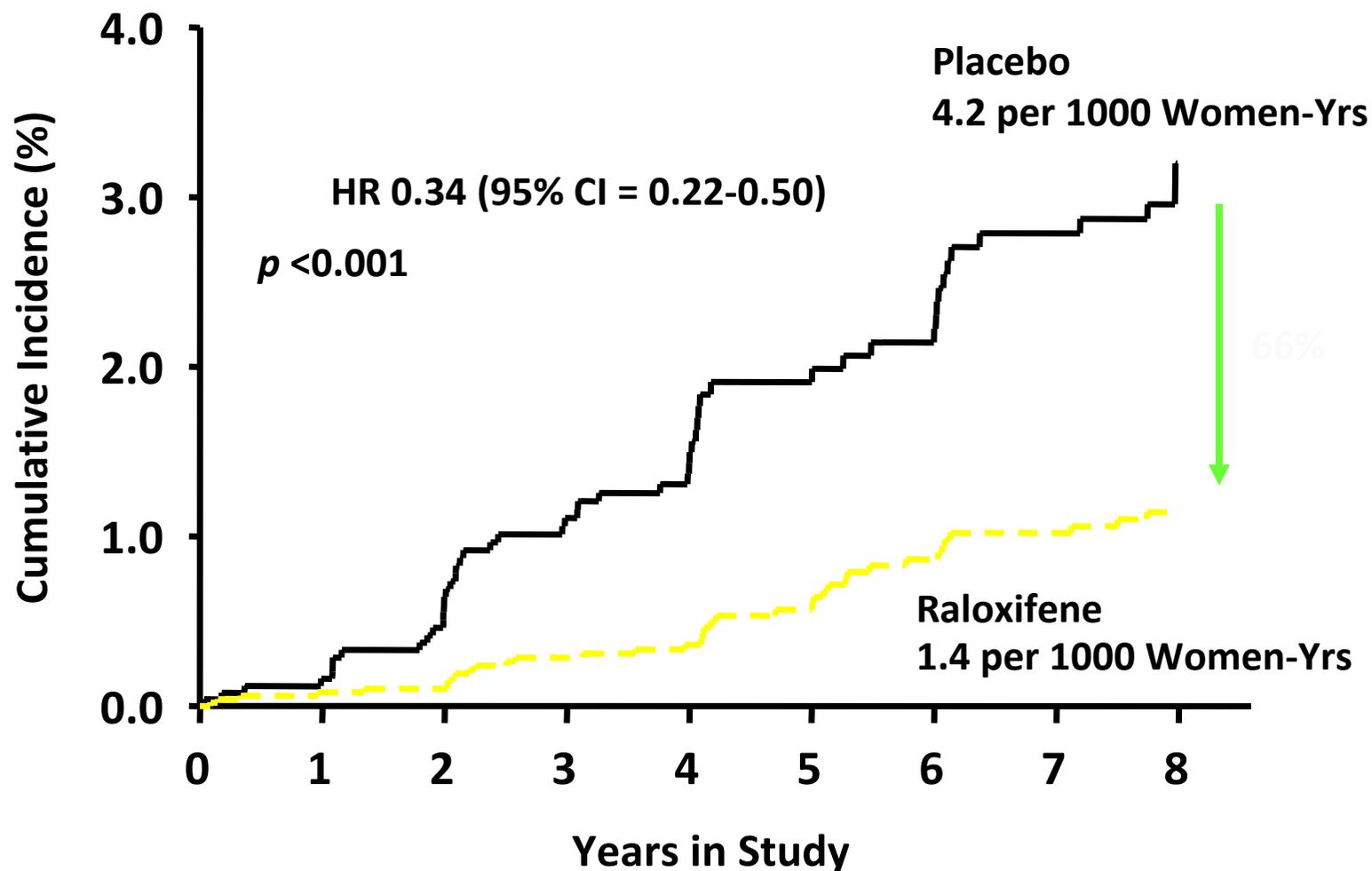
Essai MORE: Effets indésirables du Raloxifène

- Syndrome grippal ($p = 0,01$)
- BVM ($p < 0,001$) 33 arrêts de traitement sous Raloxifène versus 2 sous placebo
- Crampes ($p < 0,001$)
- Liquide dans la cavité utérine ($p = 0,02$)
- Œdème périphérique ($p = 0,01$)
- Accidents thrombo-emboliques ($p = 0,002$)
- 6 cancers utérins sous Raloxifène (0,25%) vs 4 sous placebo (0,20%) : RR= 0,8 (IC: 0,2 – 2,7)

Essai CORE

- Prolongement de l'essai More: 4 années supplémentaires de Raloxifène
- Réduction du risque de survenue d'un cancer du sein infiltrant: **HR = 0,41 (0,24-0,71)**
- Pour les cancers RE + : **HR = 0,34 (0,18-0,66)**
- Pas de réduction statistiquement significative pour les RE –
- Pas de réduction des CIS
- 9 embolies pulmonaires (une mortelle) sous raloxifène aucune sous placebo
- Après 8 ans l'incidence cumulée de la survenue de cancers du sein était de **4,2/1000 sous placebo versus 1,4/1000 sous raloxifène**

Cancers infiltrants RE+: essai CORE (N=7705)

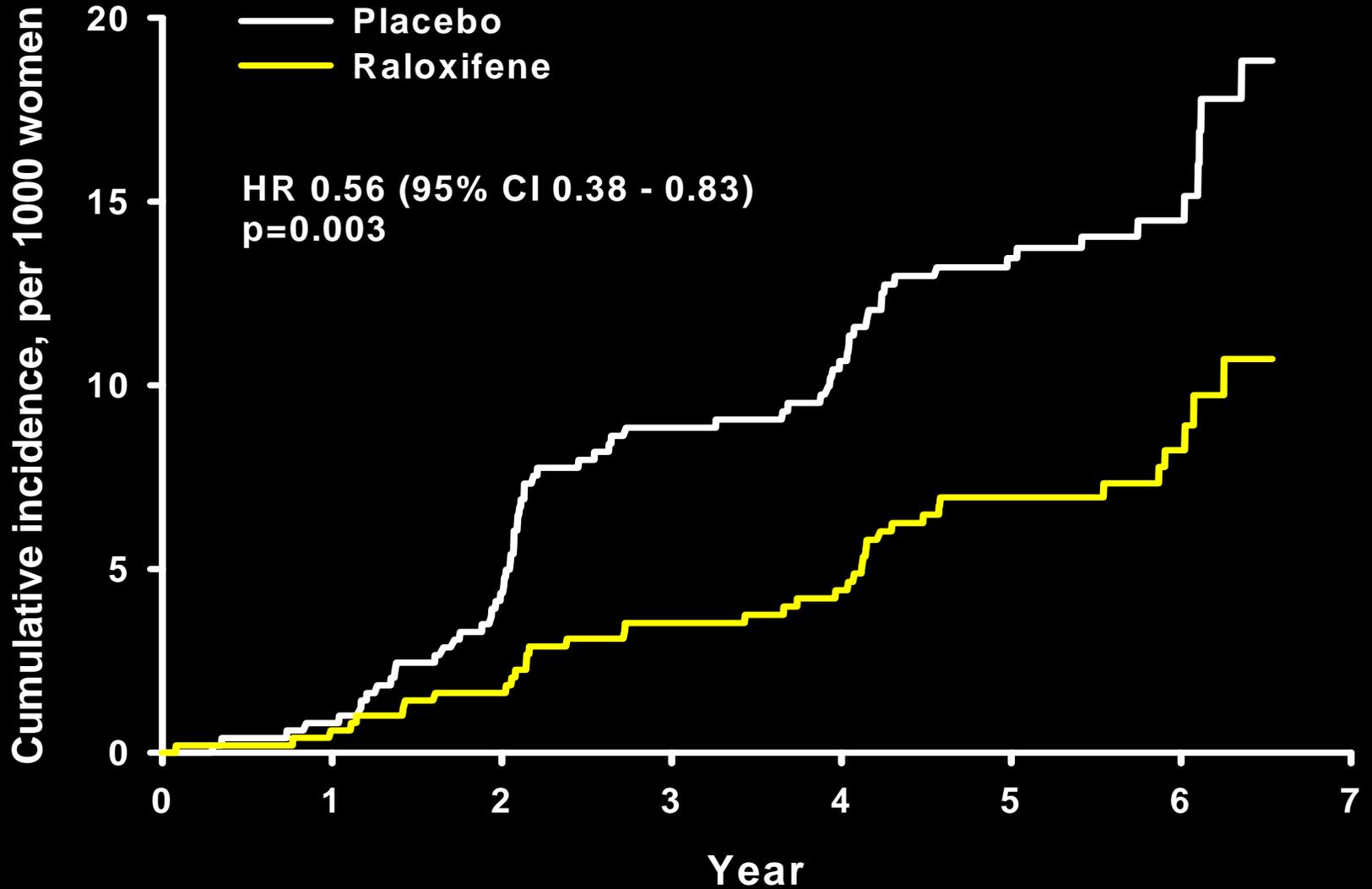


*Women in the raloxifene arm received rlx 60 or 120 mg/d in MORE and rlx 60 mg/d in CORE

Essai RUTH

- Essai randomisé en double aveugle
- 10 101 femmes ménopausées avec une maladie coronarienne ou à risque de maladie coronarienne
- Âge: 67,5 ans. 5,6 ans de médiane de suivi
- Pas d'effet en prévention des accidents coronariens
- Excès d'AVC mortels et d'accidents thromboemboliques sous raloxifène
- Diminution du risque de cancer infiltrant du sein RE + : RR = 0,56 (0,38-0,83)
- 1,2 cancer du sein en moins pour 1000 femmes traitées pendant un an

Essai RUTH: Cancers infiltrants (N=10 101)

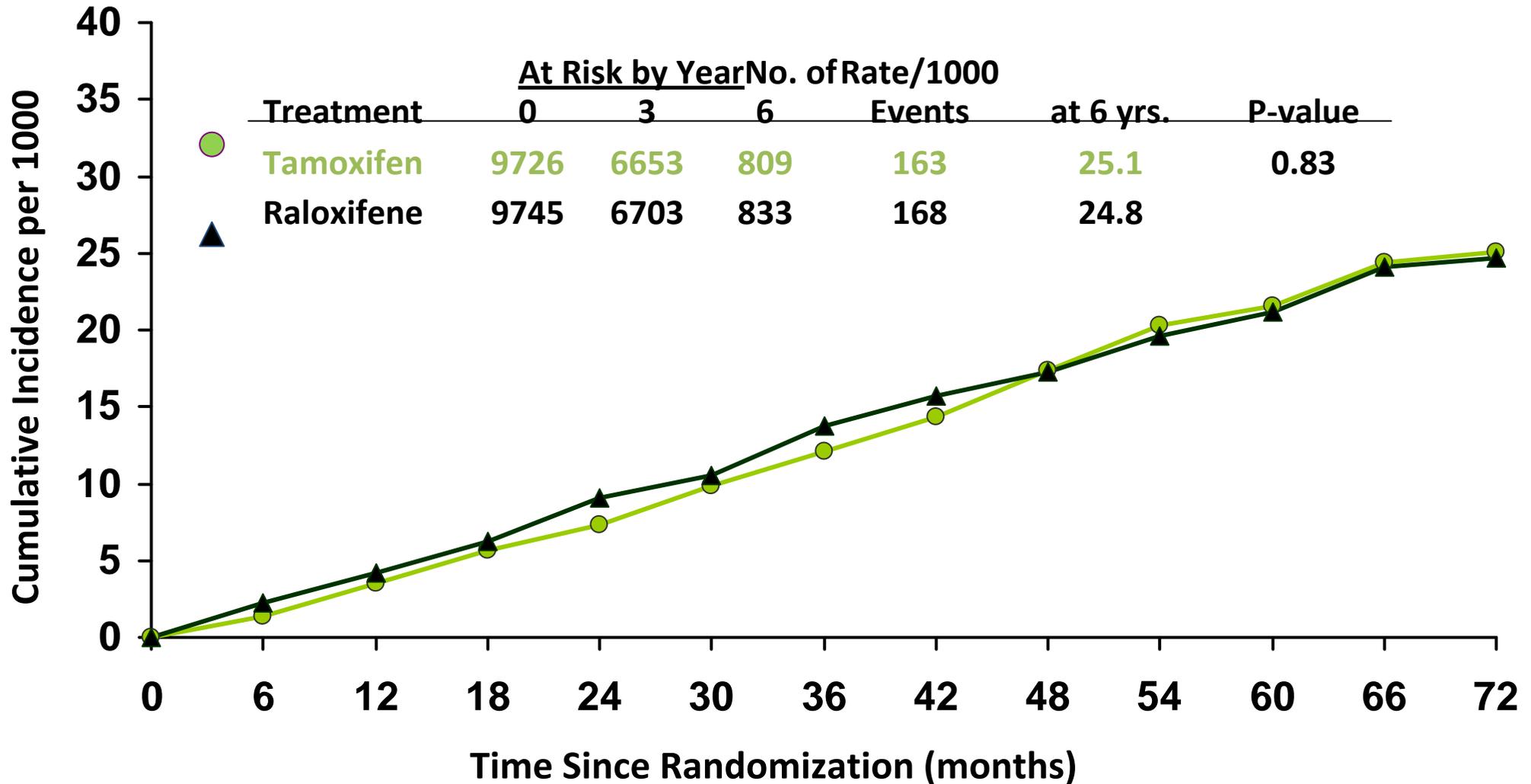


Essai STAR

- Essai randomisé en double aveugle comparant le raloxifène au tamoxifène en chimioprévention
- 19 747 femmes ménopausées (58,5 ans) à risque accru de cancer du sein (4,03% à 5 ans)
- 163 cancers infiltrants du sein apparus sous tamoxifène versus 168 sous raloxifène
 $RR = 1,02 (0,82-1,28)$
- 57 cancers in situ sous tamoxifène versus 80 sous raloxifène $RR = 1,4 (0,98-2,00)$

STAR

Incidence des cancers du sein infiltrants



Essai STAR: tolérance gynécologique

- Moins de cancer de l'endomètre sous raloxifène:
 - RR = 0,62 (0,35-1,08)
- Moins d'hyperplasie atypique et non atypique de l'utérus:
 - RR = 0,08 (0,0-0,55)
 - RR = 0,18 (0,09-0,32)
- Moins d'hystérectomies en cours de traitement:
 - RR = 0,44 (0,35-0,56)
- Moins de symptomatologie gynécologique et de BVM ($p < 0,001$) sous raloxifène

Essai STAR: autres effets indésirables

- Moins d'accidents thrombo-emboliques sous raloxifène que sous tamoxifène:
 - RR = 0,70 (IC: 0,54-0,91)
 - RR = 0,64 (IC: 0,64-1,00) pour les embolies
 - RR = 0,74 (0,53-1,03) pour les phlébites profondes
- Pas de différence pour les accidents coronariens et les AVC
- Moins de cataractes sous raloxifène:
 - RR = 0,82 (0,68-0,92)
- Fractures:
 - RR = 0,92 (0,69-1,22)

Chimio-prévention: méta-analyse incidence

Molécule	Essais N	RR	IC
Tamoxifène	4	0,70	0,58-0,82
Raloxifène	2	0,44	0,27-0,71
Tibolone	1	0,32	0,13-0,80

Le tamoxifène et le raloxifène réduisent les cancers RE+ mais pas les RE-, pas de réduction de la mortalité, pas de réduction des CIC: tamoxifène RR= 0,85 (0,54-1,35), raloxifène RR = 1,47 (0,75-2,91)

Méta-analyse: toxicités

	Tamoxifène	Raloxifène	Tibolone
Accidents thromboemboliques	RR = 1,93 (1,41-2,64)	RR = 1,60 (1,15-2,23)	-
Cancer endomètre	RR = 2,13 (1,36-3,32)	-	-
AVC		± (RUTH)	+ femmes âgées
BVM	+	+	-

Réduction des fractures pour les trois molécules,
réduction du risque de cancer du colon sous tibolone

Chimio-prévention exemestane

- 4560 femmes ménopausées (âge médian 62,5 ans: 37-89 ans)
- Avoir 60 ans et plus (49% des participantes)
- Avoir un risque de Gail > 1,66% de développer un cancer du sein dans les 5 ans (40%)
- Avoir un antécédent d'hyperplasie canalaire (HCA) ou lobulaire atypique (HLA), de CLIS ou de CIC si ce cancer intracanalalaire avait été traité par mastectomie (11%)
- Les patientes présentant une mutation BRCA étaient exclues de l'étude.

Chimio-prévention exemestane

- Suivi médian de 35 mois
- Apparition de 11 cancers infiltrants dans le bras exemestane et de 32 cancers infiltrants sous placebo : $HR = 0,35$ (IC : 0,18-0,70) $p = 0,002$
- Il a été nécessaire de traiter 94 femmes pour prévenir l'apparition d'un cancer
- Ce sont essentiellement les cancers RE+ qui ont été réduits et pas les cancers RE-
- 88% d'effets indésirables sous exemestane et 85% sous placebo ($p = 0,003$)

Chimio-prévention exemestane

- Pas de différence significative entre les deux groupes en termes de fractures, de problèmes cardiovasculaires, d'autres cancers ou de mortalité liée au traitement
- Les douleurs articulaires ont été plus fréquentes sous exemestane ($p=0,01$) de même que les bouffées de chaleur ($p<0,001$) et les diarrhées ($p=0,002$) Il n'a pas été observé de différence par rapport au cholestérol
- Environ 5% des femmes ont arrêté le traitement dans chaque bras majoritairement en raison d'effets indésirables : 15,4% sous exemestane, 10,8% sous placebo ($p<0,0001$)
- L'observance a été jugée satisfaisante : 85% Les auteurs retrouvent peu de différence en terme de qualité de vie

Conclusion

- Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre le tamoxifène et le raloxifène dans la chimio – prévention des femmes « à risque" de développer un cancer du sein
- Le profil de tolérance du raloxifène est meilleur
- Le recul est trop court avec l'exemestane
- Aucune des molécules n'a l'AMM en France dans cette indication
- De nouveaux SERMs sont en développement (lasofoxifène, arzoxifène)
- Les inhibiteurs de l'aromatase sont en cours d'étude notamment chez les femmes présentant une mutation BRCA

Conclusion

- Les SERMs inhibent les phases finales de la progression vers les cancers hormono dépendant
- Il faut noter que la tibolone a un effet protecteur chez les femmes ménopausées ostéoporotiques (Cummings NEJM 2008)
- Par ailleurs l'étude WHI a démontré que les estrogènes conjugués équins réduisent également le risque de survenue d'un cancer du sein (Anderson GL Lancet Oncol 2012)

**Je
vous
remercie**



e-journal de sénologie

Editions Régifax

Co-rédacteurs en chef : Marc Espié - André Gorins - Centre des Maladies du Sein - Hôpital Saint-Louis, Paris
Rédacteurs en chef adjoints : Caroline Cuvier - Sylvie Giacchetti - Bertrand Tournant



[Accueil](#) [Le dernier article](#) [Archives](#) [Objectifs du e-journal](#) [Liens](#) [Inscription](#)



E-JOURNAL DE SÉNOLOGIE

Bienvenue sur le site du
e-Journal de Sénologie

Rédacteurs en Chef : Marc Espié et André Gorins

le dernier article du e-Journal



RISQUE DE DÉPRESSION CHEZ LES CONJOINTS DONT LA FEMME EST ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN

Pr André GORINS, Paris
15.09.11

On s'occupe et on se préoccupe – c'est tout-à-fait normal et souhaitable - de rechercher le retentissement du cancer du sein (CS) sur l'état psychique

Avec le soutien du laboratoire

AMGEN

Oncologie

Le site a été mis à jour le 25.09.2011



Recommandez ce site

Recherche