

Histoire naturelle du cancer du sein. De la carcinogenèse à la prévention

Dr Campone M.

Institut Régional de Cancérologie Nantes Atlantique

CLCC-Centre René Gauducheau

Centre de Recherche en Cancérologie : Unité INSERM 892

Nantes Atlantic Breast Cancer Group

Le Cancer du Sein est un problème de Santé Publique

En raison de son Incidence et
de sa mortalité

Incidence/Mortalité

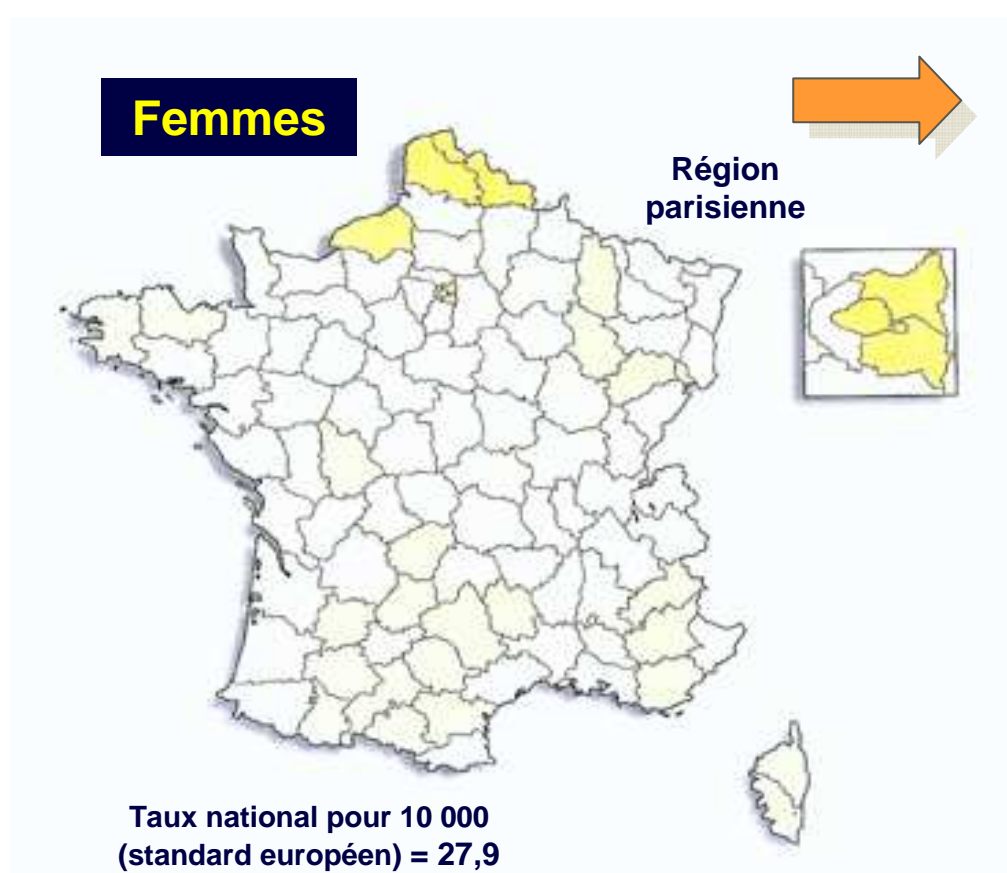
■ Incidence :

- Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France
- Environ 41845 nouveaux cas par an, soit 35,7% des nouveaux cas de cancer
- Incidence est de 88,9

■ Mortalité

- Le cancer du sein occupe la 1^{ère} place en terme de mortalité par cancer chez la femme en France
- 11 637 décès par an (en moyenne entre 1986 et 1993)
Taux de mortalité de 19,7

Répartition géographique de la mortalité

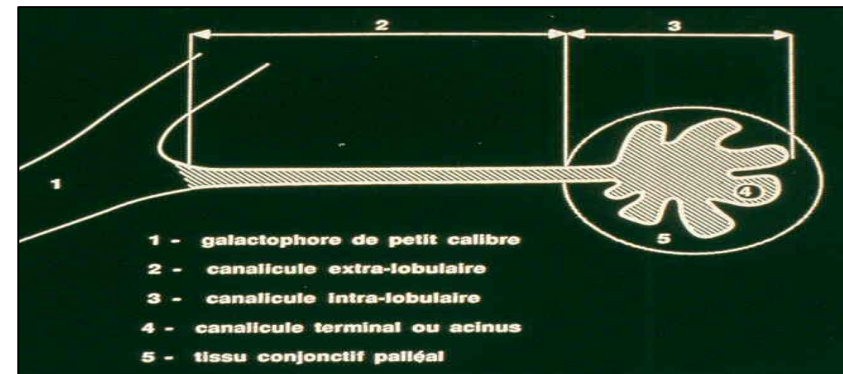


- Peu de variations géographiques
- Les taux les plus élevés de mortalité par cancer du sein se retrouvent en région parisienne et dans le Nord

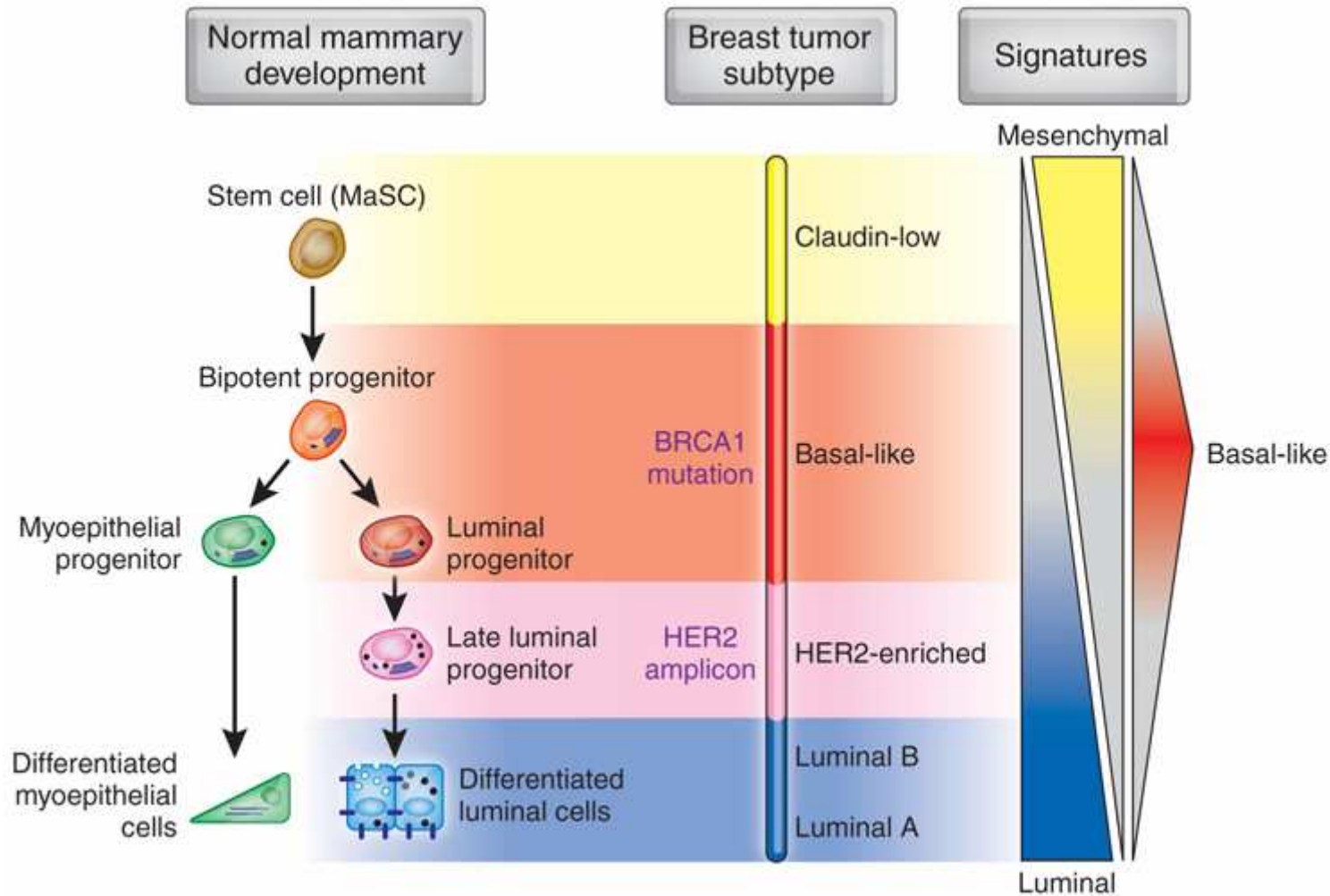
Comment diminuer l'Incidence et la mortalité?

Tissu mammaire normal

- Développement final après la naissance
- Différenciation terminale durant la gestation
- Organisation en canaux et lobules à partir des cellules souches mammaires
- Cellules souches sont sensibles aux carcinogènes
- Processus initiateur se déroule durant la puberté.



Model of the human mammary epithelial hierarchy linked to cancer subtype.



Alex Prat & Charles M. Perou
 Nature Medicine 15, 842 - 844 (2009)

Prévention Primaire :

Intervention sur l'Histoire
Naturelle du Cancer du sein

Prévention secondaire :

Dépistage et traitement

Quelle population ciblée ?

- **Facteurs Génétiques** : Familiaux
- **Facteurs Endogènes** :
 - Endocrinien : Estrogènes, IGF-I, Prolactine,
 - Enzyme de détoxification
 - Enzyme métabolisme des hormones
- **Facteurs Exogènes**
 - Alimentaires : graisse, alcool, vitamines
 - Environnement : radiation ionisante, onde électromagnétique
- **Pathologie Bénigne du Sein**

Facteurs Reproductifs	RR
Age 1ère règle	-
Age 1ère grossesse ≤ 35 ans vs < 20 ans	++
Nb de grossesse 0 vs 1	+
Age Ménopause Tardive vs précoce	+
Allaitement >1 an vs non	-

-: 0,7-0,8 ; + : 1,1-1,4 ; ++ : 1,5-2,9 ; +++ : 3-6,9

Facteurs H	RR
Contraception E2 Oui vs non	+
TSM E2 < 5 ans vs non	+
TSM E2 > 5ans vs non	+
TSM E2+P > 5ans vs non	++
E2 post M plasmatique ↑	+++
IGF-I préM plasmatique ↑	+++
Prolactine plasmatique ↑	++

-: 0,7-0,8 ; + : 1,1-1,4 ; ++ : 1,5-2,9 ; +++ : 3-6,9

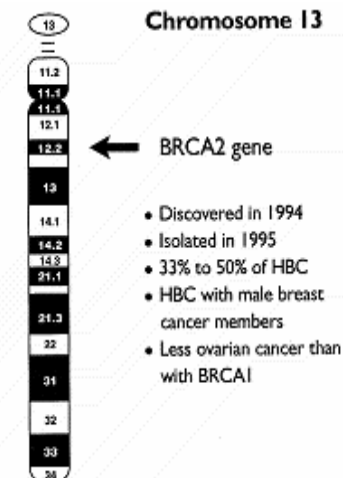
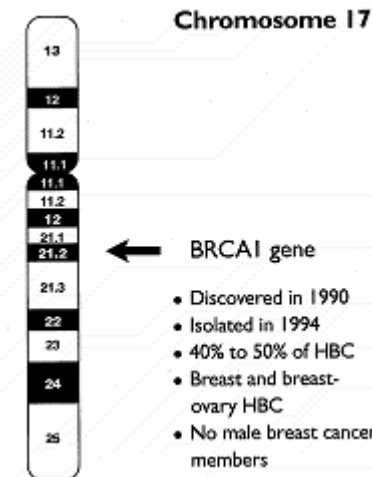
Facteurs Nutritionnels et de vie	RR
Obésité : BMI >27 vs non Prém Post M	- +
Alcool > 1 verre vs non	+
Taille	+
Activité physique > 3 heures/ semaine	protecteur
Graisse mono-insaturée	protecteur

- : 0,7-0,8 ; + : 1,1-1,4 ; ++ : 1,5-2,9 ; +++ : 3-6,9

Autres Facteurs	RR
Histoire familiale Mère+Soeur	+++
Radiation ionisante	+
Hyperplasie atypique In Situ	++

- : 0,7-0,8 ; + : 1,1-1,4 ; ++ : 1,5-2,9 ; +++ : 3-6,9

- Sd Peutz-Jehger:
 - gène STK1
- Sd Codwen :
 - gène PTEN
- Sd Muri-Torre:
 - gène MSH2 et MLH1
- Sd Li-Fraumeni:
 - gène p53
- Sd Ataxie –télangiectasie:
 - gène ATM



Prévention Primaire ?

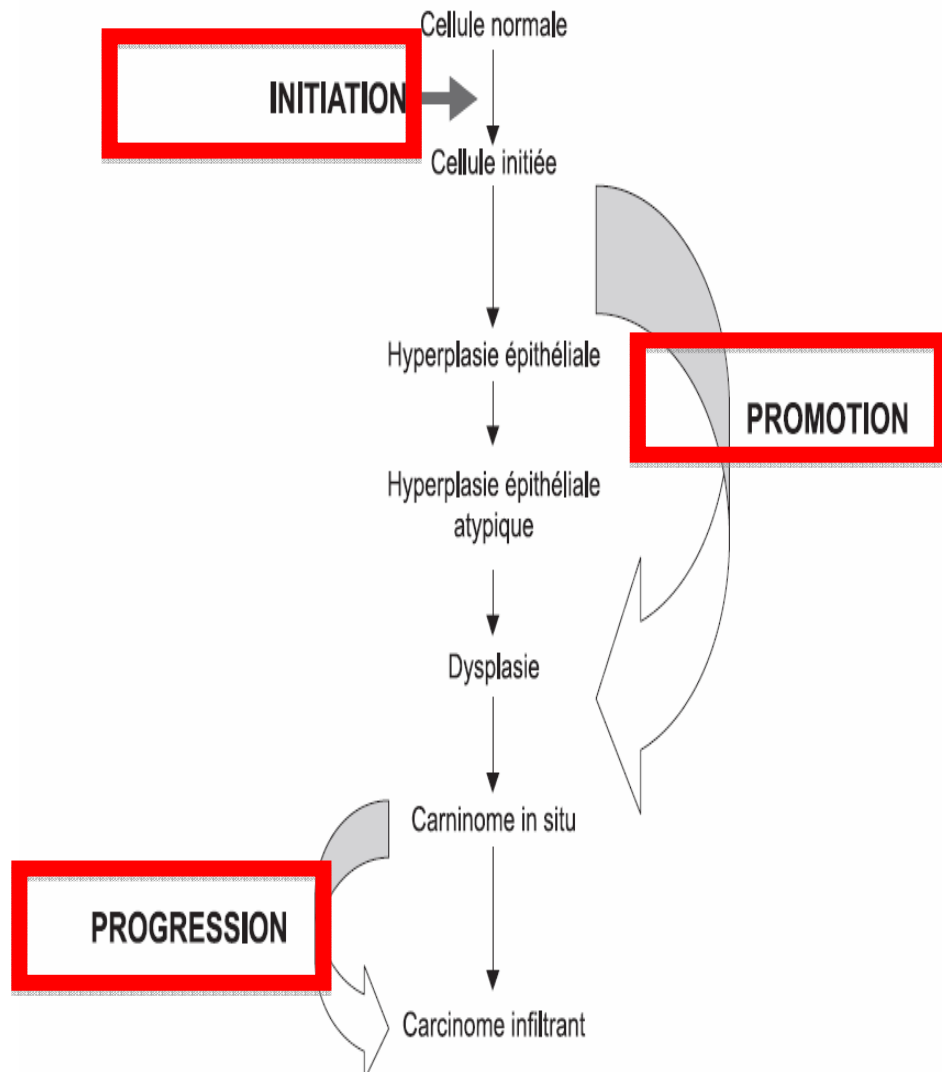
Intervention sur
l'Histoire Naturelle du
Cancer du sein

Définition de la Prévention Primaire

Sporn and Newton (1976)

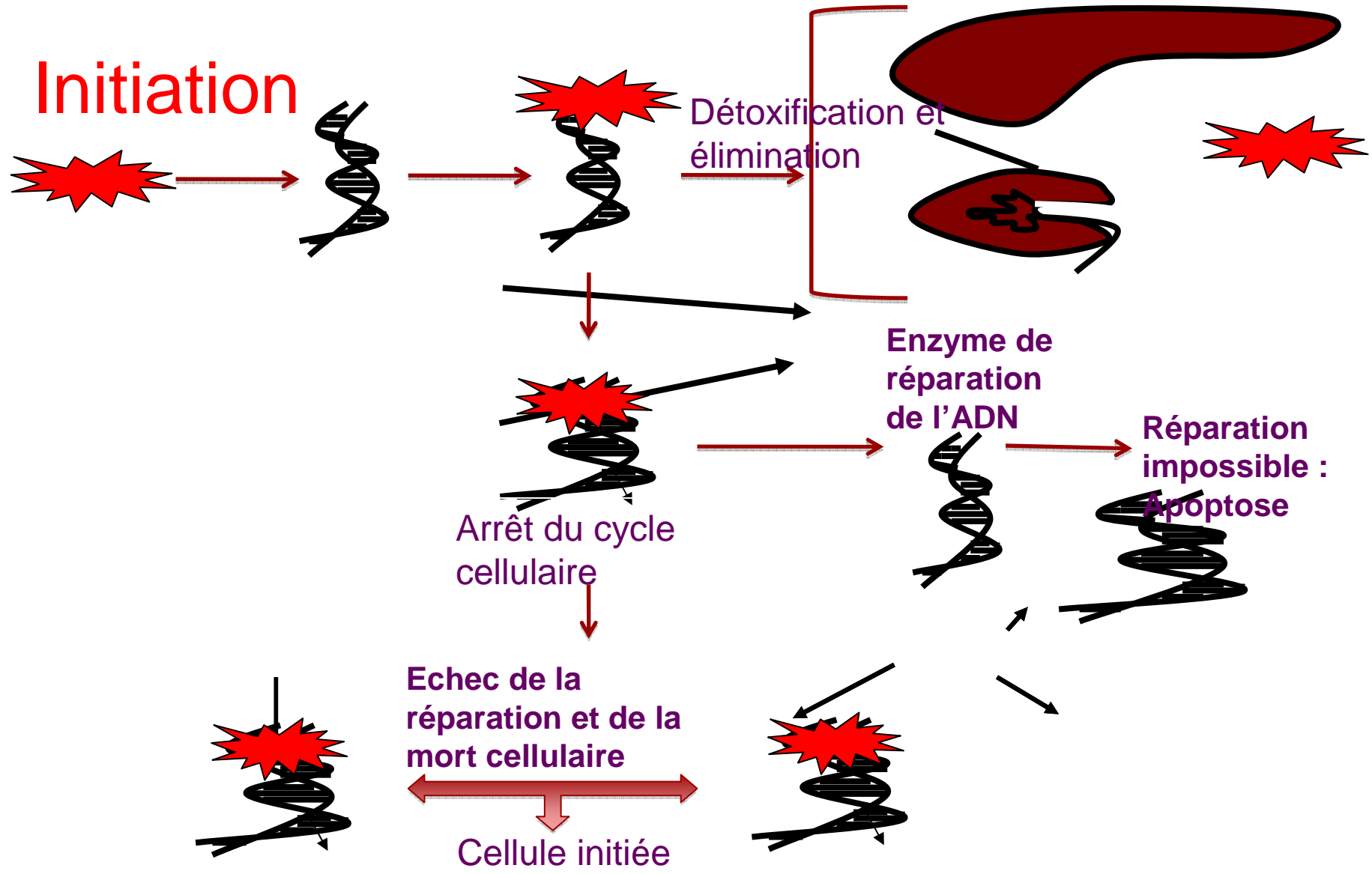
« Prévenir le cancer en utilisant des agents pharmacologiques (naturel ou synthétique) en vue de prévenir, supprimer ou de reverser le processus de carcinogenèse »

La carcinogenèse selon les Anciens concepts

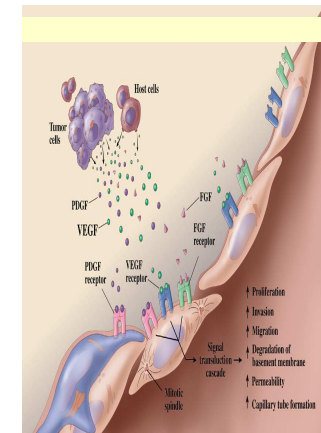
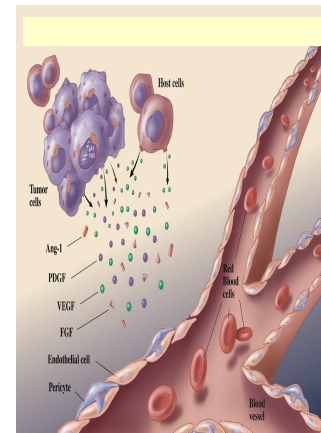
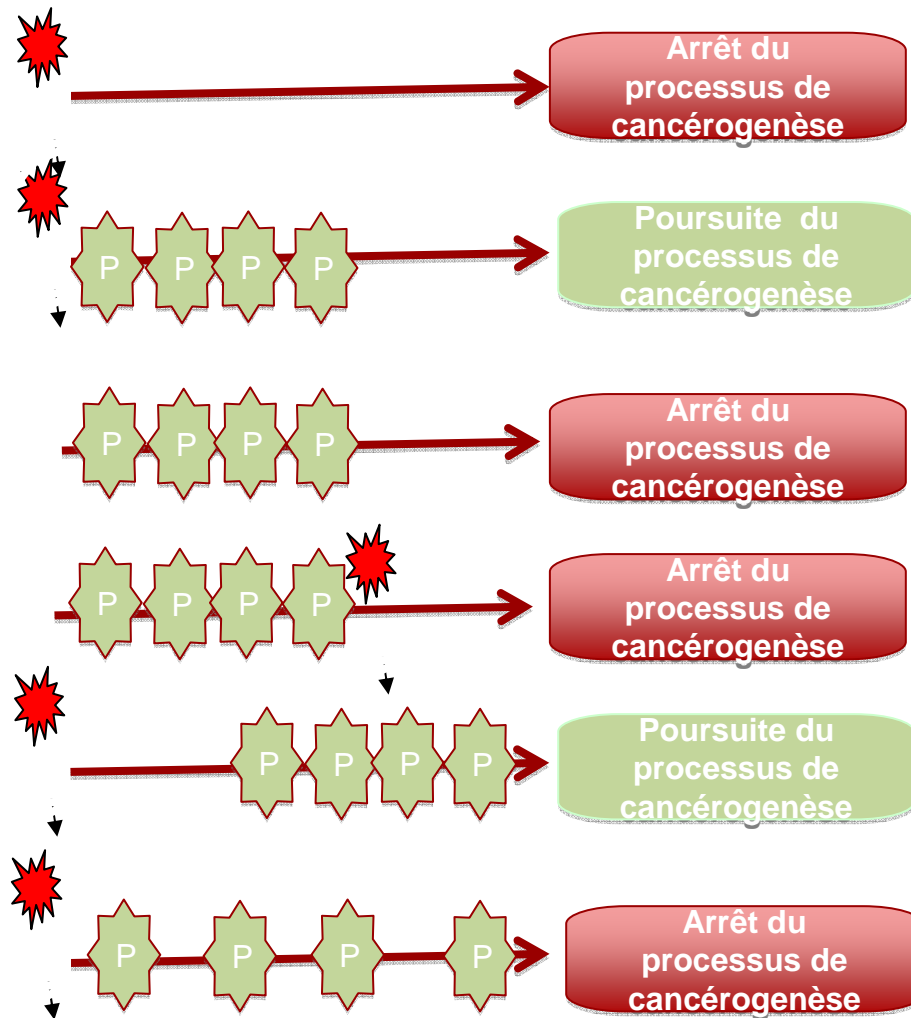


Modèle appliqué au cancer du sein

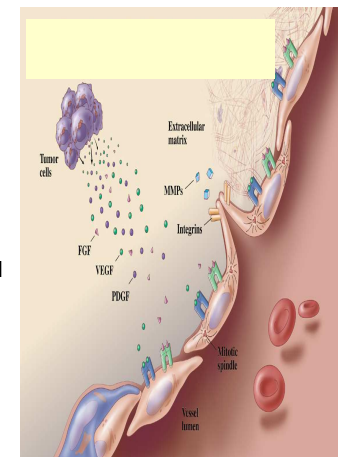
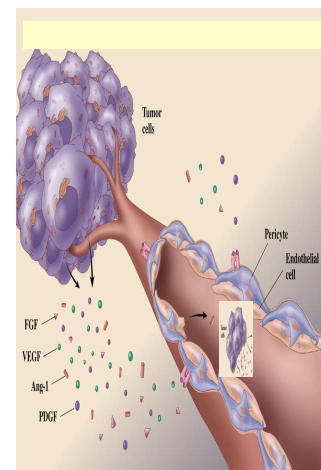
- Phase préclinique:
 - ✓ États pré-cancéreux
 - ✓ Hyperplasie à Dysplasie
- Phase infraclinique:
 - ✓ Carcinome in situ
- Phase clinique :
 - ✓ Loco-régionale et à distance

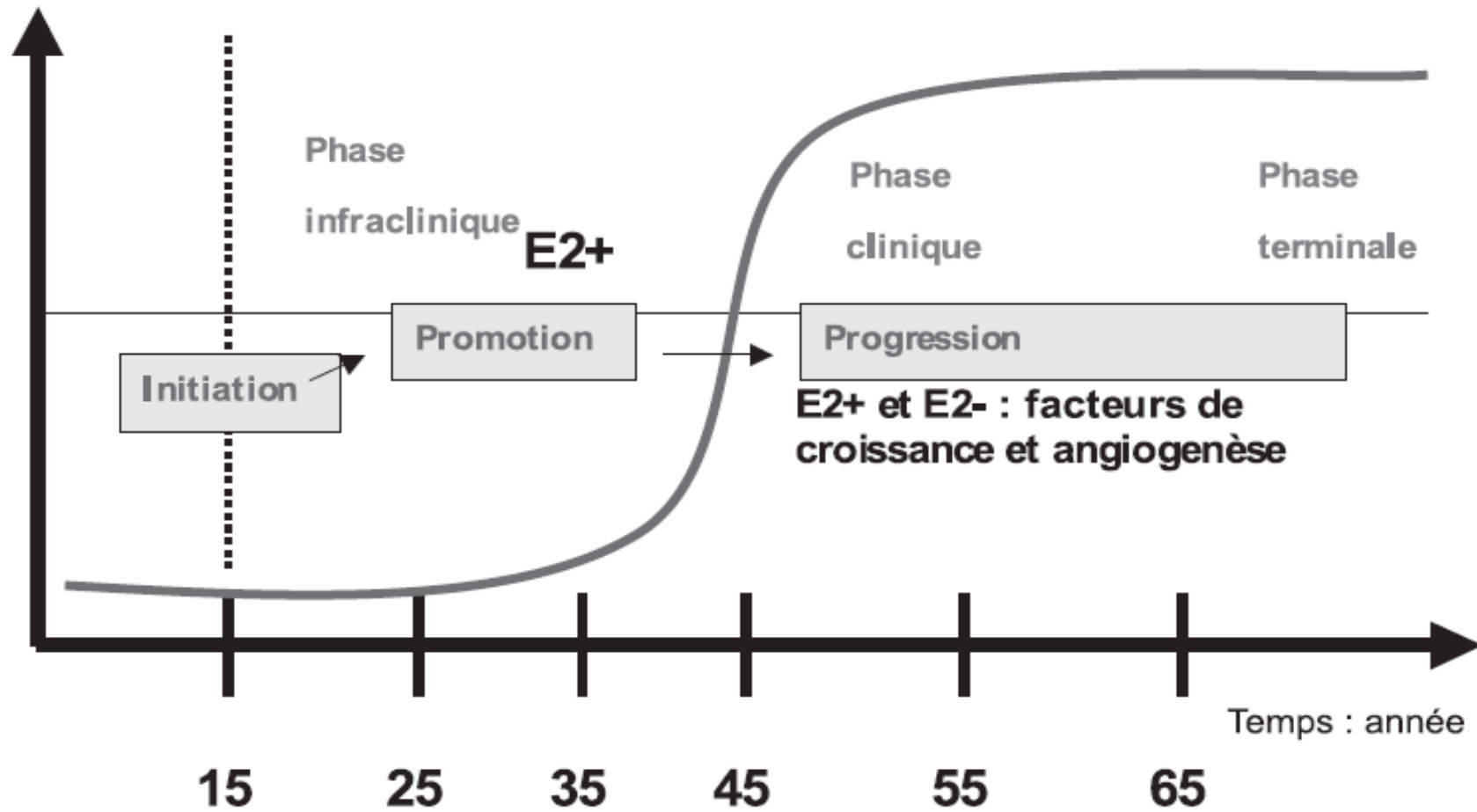


Promotion et Progression



Progression : Invasion-Angiogenèse





Nouvelle définition de la carcinogénèse selon Sporn et Suh

Événements génétiques
Mutation
Délétion
amplification



Activation des proto oncogènes



Cellule
mammaire



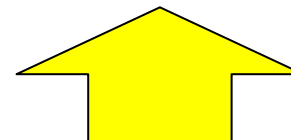
Environnement

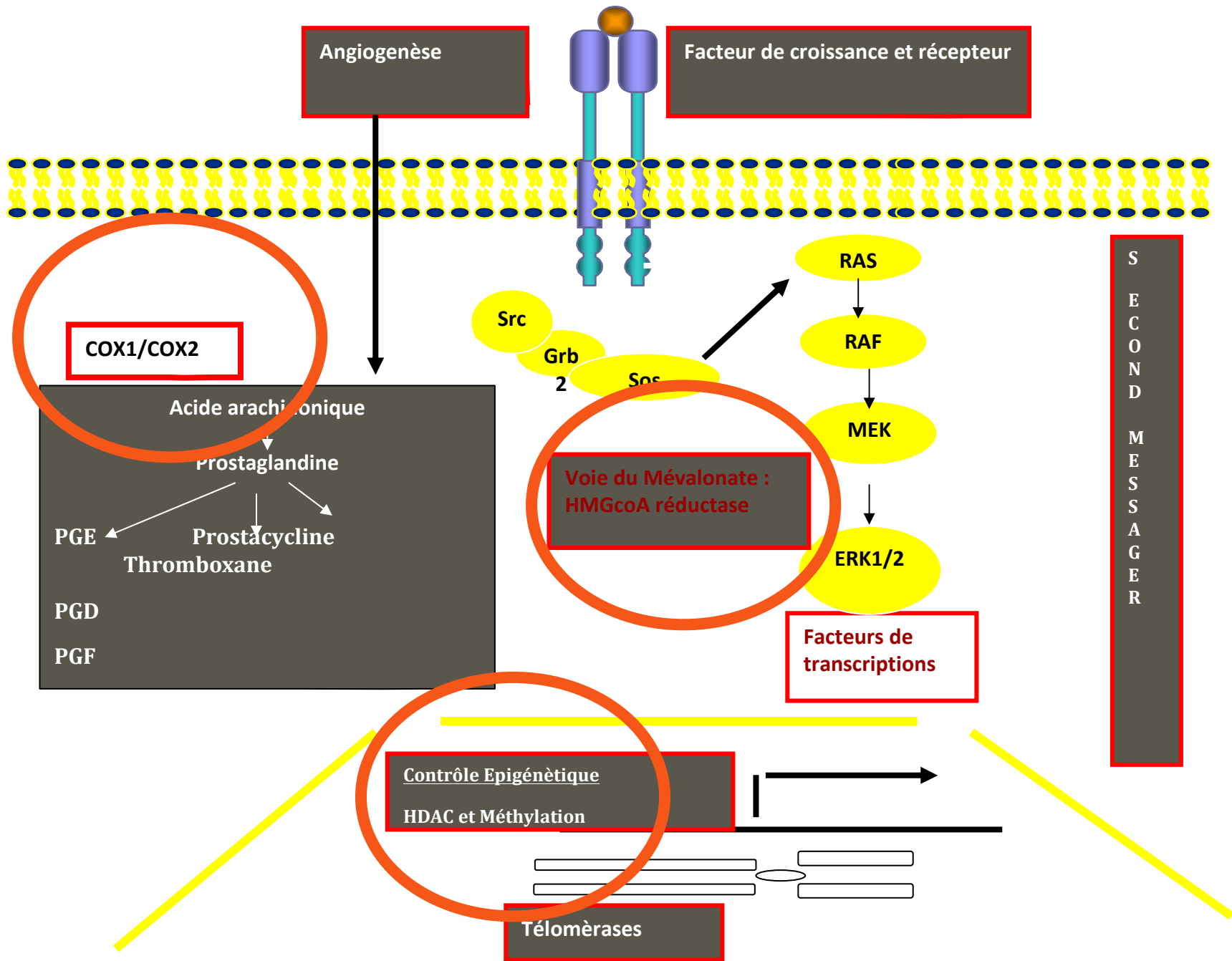


Événements Epigénétiques
Méthylation
Acetylation Histone



Inactivation des anti-oncogènes

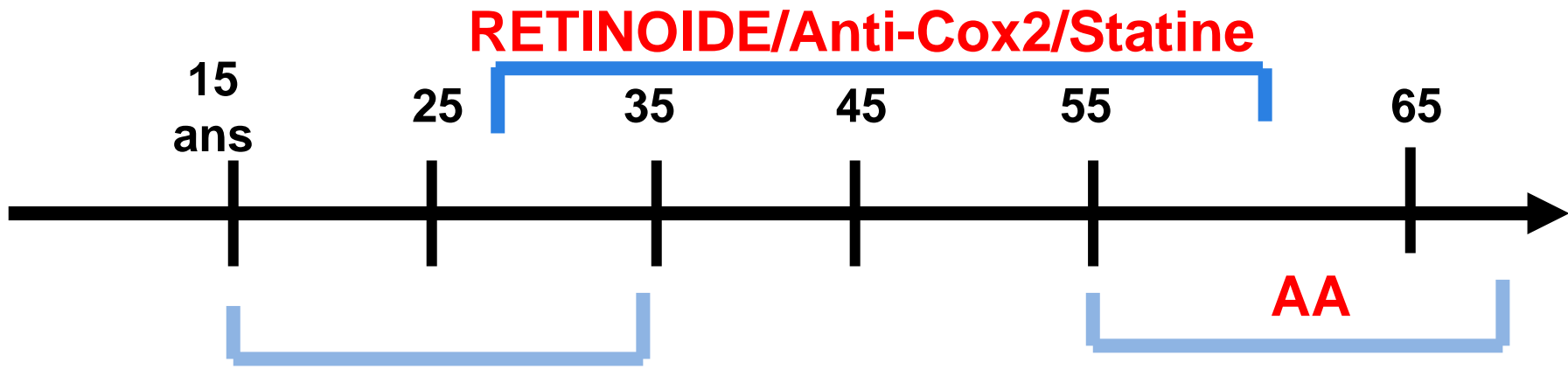
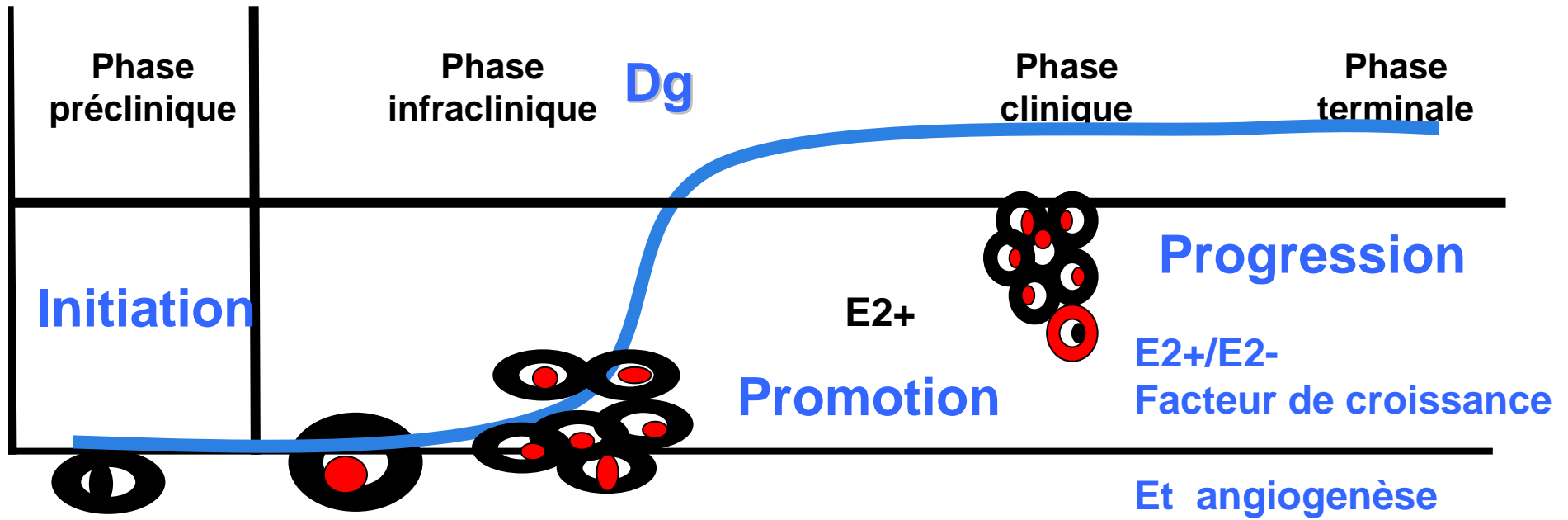




Cible moléculaire et thérapeutique d'après ACCR Task Force

Cibles moléculaires	Agents thérapeutiques
Inflammation/Oxydant <ul style="list-style-type: none"> • Cox 2 • EP1-4 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-Cox 2, anti-Cox1 • ONO-8711
Facteurs de transcription/Contrôle épigénétique <ul style="list-style-type: none"> • Histone deacetylase • ER-α • ER-β • PARP-δ • RAR et RXR 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteur des histones deacetylase • SERM, SERD • Resveratrol, Tas-108 • Rosiglitazone, pioglitazone, GW7845, CDDO, LGD100268 • Fenrétinide, 9-cis-retinoïde acide Targretin[®], LGD 100268
Transduction du signal <ul style="list-style-type: none"> • HMGC_oA réductase • IGF/IGFR • MAPK • TGF-β/SMAD • VEGF/VEGFR 	<ul style="list-style-type: none"> • Statines • Anti-IGF/IGFR • Anti-MAPK • CDDO • Anti-VEGF/VEGFR

Le facteur Temps est
primordial



« Pseudo pregnancy contraception »

Exercice physique

Diététique

SERM/SERD

Quels sont les moyens de prévention primaire ?

- Règles Hygiènio-diététiques :
 - « Pseudo Pregmency contraception
- Chimiooprévention

**RÈGLES HYGIËNIO-DIÉTÉTIQUES
« PSEUDO PREGMENCY
CONTRACEPTION »**

Stratégie	Individuel	Système de Santé	Société/Etat
Retardé l'âge 1ère règle	Rôle des parents : favoriser les activités physiques et limiter la télévision	Encourager les activités physiques	Ecole et infrastructure pour favoriser les activités sportives
Allaitement	Allaitement \geq 6 mois	Encourager la lactation	Congé parental
Limiter la consommation alcool	Limiter sa consommation	Education	Campagne de sensibilisation
Limiter sur une longue période les thérapeutiques E2 surtout quand associé à P	Limiter aux symptômes	Education des patients : bénéfice/risque	
Limiter la prise de poids	Activité physique, régime alimentaire pauvre en calories	Education et conseil pour perdre du poids	Facilité les pistes cyclables et espace pour les piétons Politique de la ville
Favoriser la consommation des Fruits et des graisses non saturée	Sensibilisation	Education	Politique d'éducation : école et professionnel de santé

CHIMIOPRÉVENTION

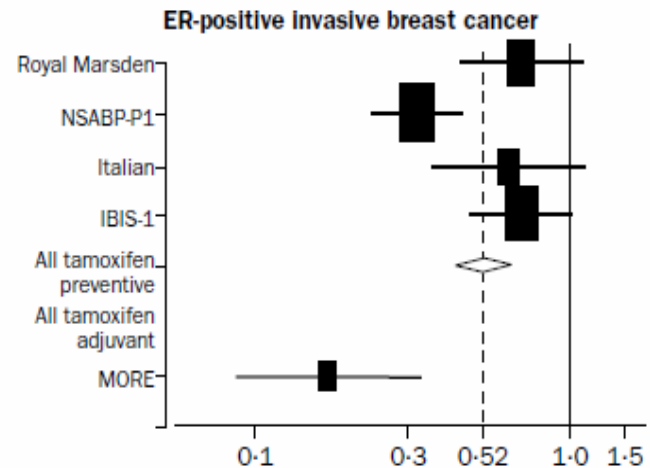
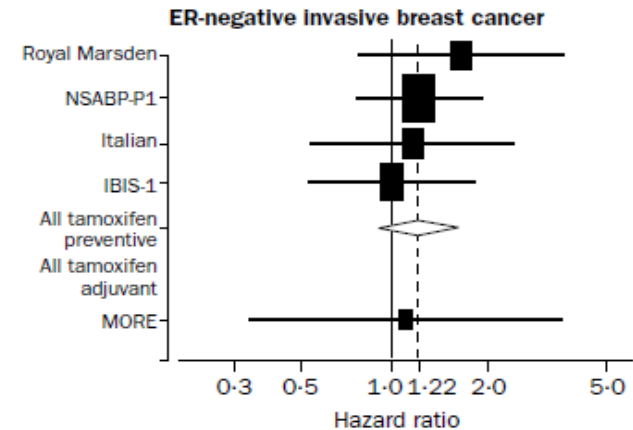
LES SERM

Etudes TAM Prévention

Etude	Année	Nb Ptes	Population	Dose TAM	Durée TAM
Royal Marsden	1998	2494	Ht risque, Histoire Familiale	20 mg	8 ans
Italian	1998	5408	Risque Normal, Hystérectomie	20 mg	5 ans
NSABP-P1	2000	13 388	Gaill, >1,65% à 5 ans	20 mg	5 ans
IBIS-I	2002	7152	> 2 fois risque, Histoire familiale	20 mg	5 ans

TAM

- **Diminue :**
 - L'incidence de l'ensemble des cancers invasif de 38%
 - L' incidence des cancers invasif ER+ de 48% mais pas des cancers invasifs ER-
- **Augmente le risque de :**
 - de cancer de l'endomètre RR de 2,4% surtout après l'âge de 50 ans
 - de thrombose de 1,9%



Comment diminuer les risques de
thrombose et de cancer de
l'endomètre des SERM (TAM)
et de diminuer l'incidence cancer
ER+

Prévention par Anti-Aromatases

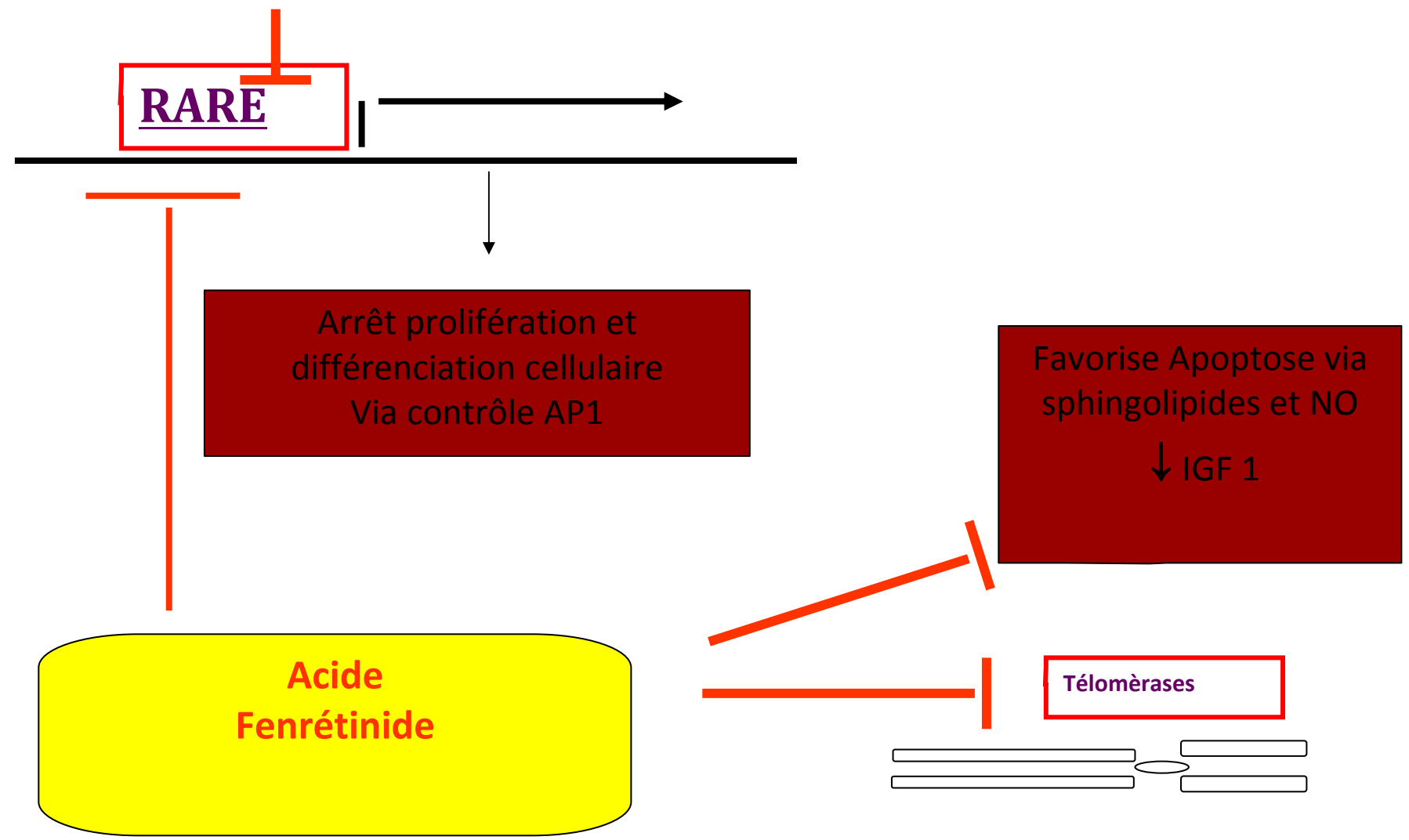
1. ATAC : RR de 53%
2. BIG : RR de 57%
3. IES : RR 53%

Comment diminuer l'incidence cancer ER-

Les Données cliniques

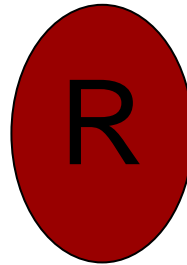
Acide Rétinoïde

Acide Rétinoïde | **RAR: $\alpha\beta\delta$ et RXR**



Critères d'inclusion :

- Cancer du sein traité initialement pas chirurgie
- Pas de traitement adjuvant
- **Critère principal :**
Incidence du sein controlatérale
- **Critères secondaires :**
Incidence de rechute homolatérale



bras 1
Fenrétinide: 200mg/j (arrêt 3 j/mois)

bras 2
Observation

n = 3500
Recul médian de 97 mois
Analyse sur 2867 Patientes

Pas de différence entre les deux bras
Toxicité: « adaptation au noir »
oculaire

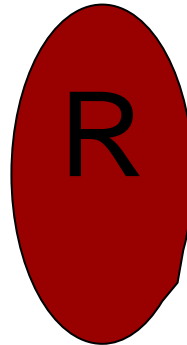
Analyse selon le statut pré ou post M :
RR cancer controlatéral et homolatéral
uniquement chez les patientes pré-M
Avantage confirmé avec recul de 14 ans

Critères d'inclusion :

- Femme présentant un risque de cancer du sein selon le modèle de Gail
- Etude de Phase IIb

Critère principal

- [IGF1]
- Densité mammaire



(n = 235)

TAM: 5 mg/j ; 2 ans

**Fenrétinide: 200mg/j (arrêt 3 j/mois)
2 ans**

**TAM : 5mg/j
Fenrétinide: 200mg/j (arrêt 3 j/mois)**

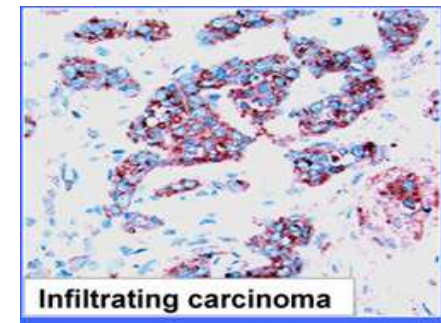
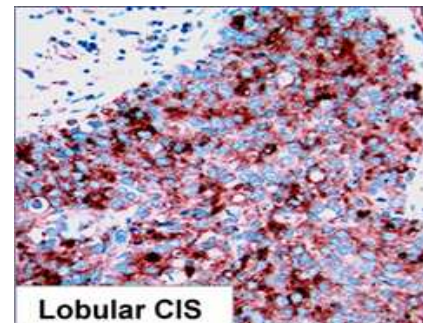
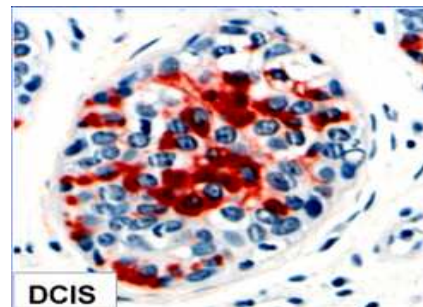
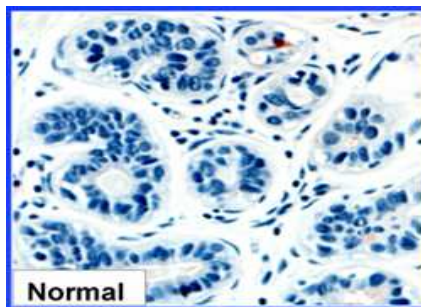
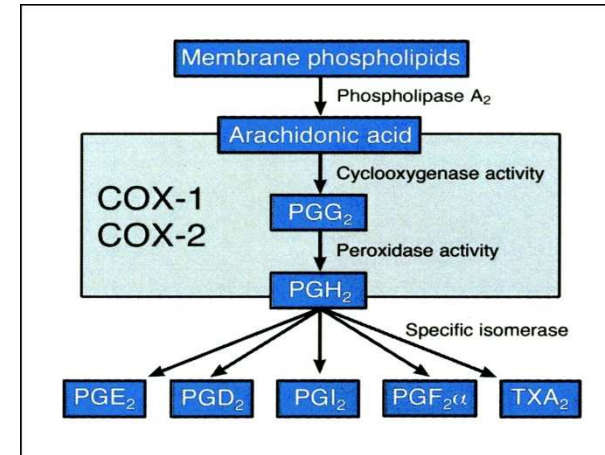
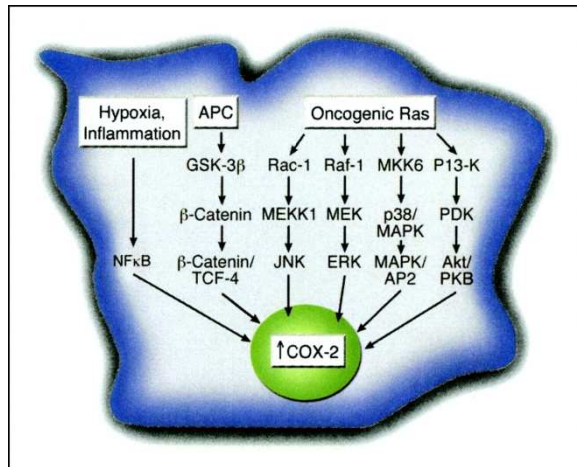
Placebo: 2 ans

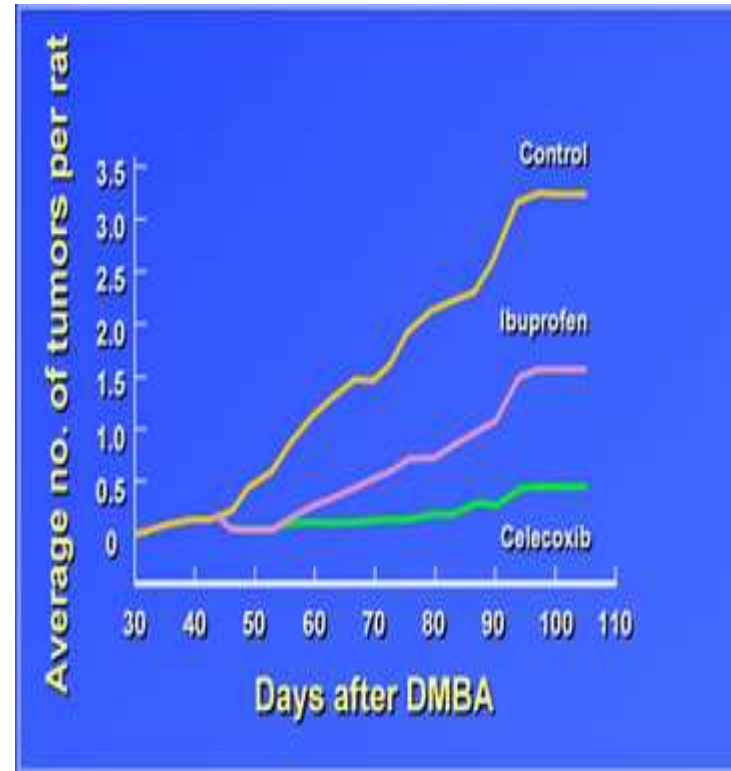
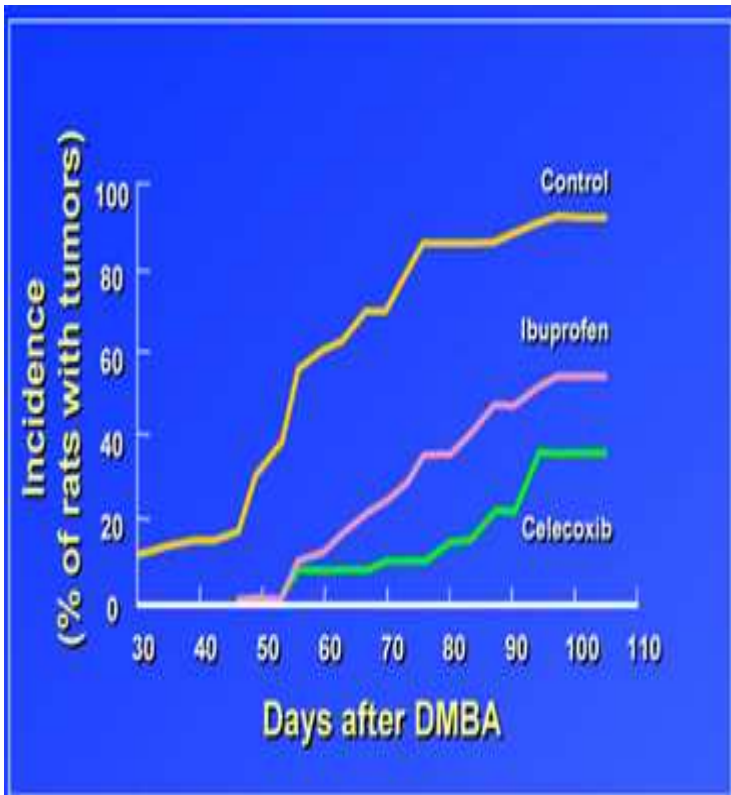
	[IGF-1]	Densité Mammaire	Incidence KC sein
T	12%	20%	3,5%
F	4%	10% (ns)	2,1%
T+F	20%	22% (pas de synergie)	4,7%
P	NA	NA	5,2%

- Nouveaux agents en cours d'évaluation
 - l'alitretinoïde
 - l'acide 9 cis rétinoïde : inhibiteur RAR et RXR
 - bexarotene ou Targretin® : ++++
- Le Targretin® :
En pré-clinique prévient la survenue de cancer du sein ER+ comme ER-. Il serait un très bon candidat en association avec les antiE2

Les anti-Cox

Les Données pré-cliniques





- **Khuder** : 6 études de cohorte (nombre de patients inclus de 14 à 2414) et 8 études cas/contrôle (nombre de patients inclus de 252 à 5882).

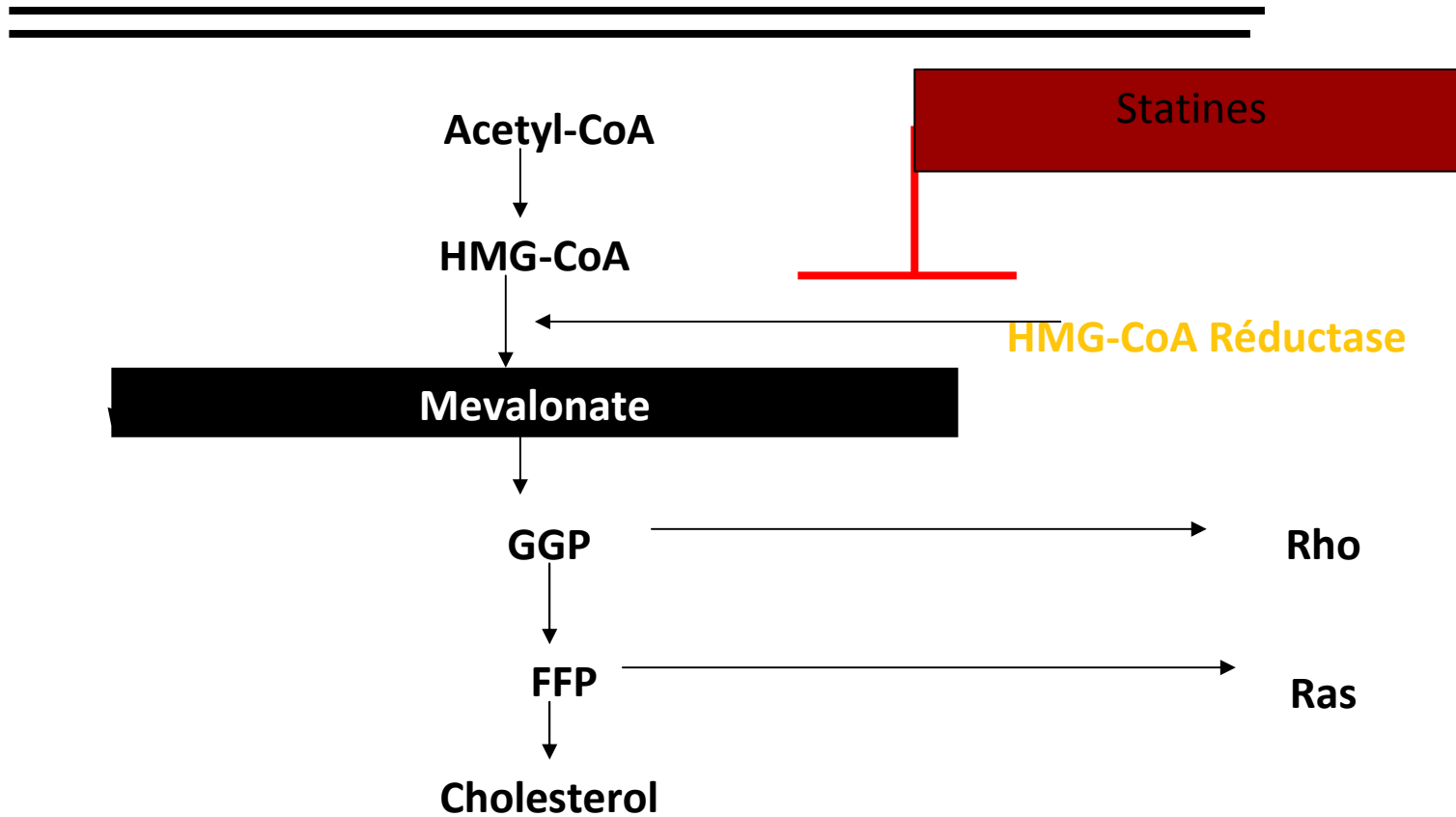
AINS RR de 18%

- **Gonzalez-Pérez** : 7 études de cohorte (nombre de patients inclus de 7489 à 344 350) et 9 études cas/contrôle (nombre de patients inclus de 252 à 5882). AINS diminuent de 23%

- **Takkouche (JNCI)**: Meta- analyse, 36 études soit 2 788 715 patients. AINS RR de 12%, Aspirine 11% et Ibuprofene 21%

- Cette réduction de l'incidence de cancer du sein concernerait surtout les cancers du sein ER+
- Une des hypothèses serait que Cox2 augmenterait l'activité des aromatasés et par conséquent les anti-Cox 2 réprimeraient cette activité

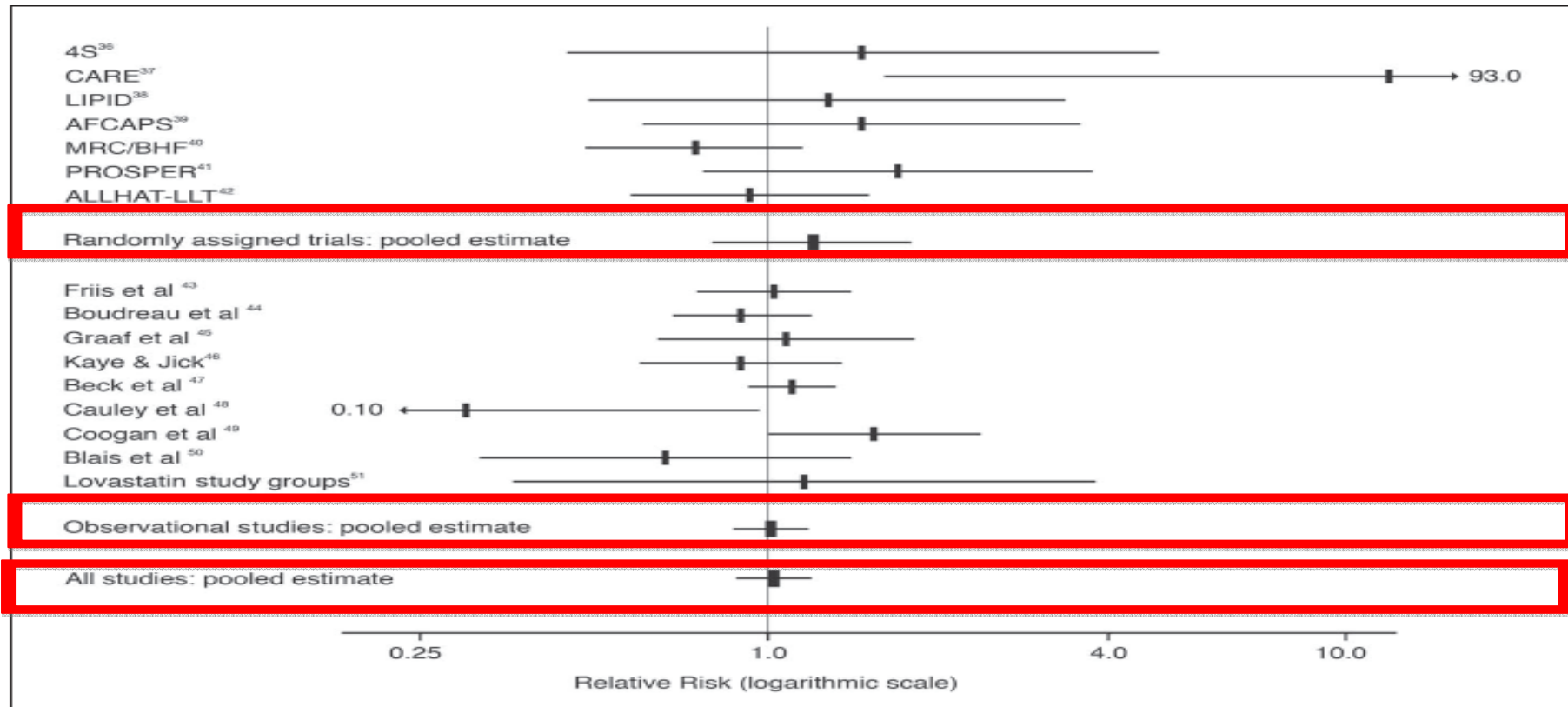
Les Statines



Use of Statins and Breast Cancer: A Meta-Analysis of Seven Randomized Clinical Trials and Nine Observational Studies

Stefanos Bonovas, Kalitsa Filioussi, Nikolaos Tsavaris, and Nikolaos M. Sitaras

- 7 études randomisées
- 9 études observationnelles



Estrogen Receptor–Negative Breast Cancer Is Less Likely to Arise among Lipophilic Statin Users

Anjali S. Kumar,^{1,2} Christopher C. Benz,^{3,5} Veronica Shim,¹ Christina A. Minami,² Dan H. Moore,⁴ and Laura J. Esserman²

¹Department of Surgery, Kaiser Permanente Oakland Medical Center, Oakland, California; ²Department of Surgery, University of California-San Francisco; ³Department of Medicine, Division of Hematology and Oncology, and ⁴Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California-San Francisco, San Francisco, California; and ⁵Buck Institute for Age Research, Novato, California

Statins Differ

Lipophilic	Lipophobic
Simvastatin <i>Zocor</i>	Pravastatin <i>Pravacol</i>
Lovastatin <i>Mevacor</i>	Rosuvastatin <i>Crestor</i>
Fluvastatin <i>Lescol</i>	
Atorvastatin <i>Lipitor</i>	
Pitivistatin	

- **Lipophilic**
 - lipid soluble and cell and nuclear membrane permeable
- **Lipophobic**
 - Lipid insoluble, less likely to permeate cell and nuclear membrane

Conclusion

- Meilleures connaissances des mécanismes de cancérogenèse
- Identification de cibles thérapeutiques potentielles
- Il faudrait conduire des études prospectives
- Tenir compte bénéfice et toxicité
- Développer des outils prédictifs
- Changer nos mentalités

Population à risque

ARTICLE

Prevention of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Approaches to Estimating and Reducing Risk

Steven R. Cummings, Jeffrey A. Tice, Scott Bauer, Warren S. Browner, Jack Cuzick, Elad Ziv, Victor Vogel, John Shepherd, Celine Vachon, Rebecca Smith-Bindman, Karla Kerlikowske

Background It is uncertain whether evidence supports routinely estimating a postmenopausal woman's risk of breast cancer and intervening to reduce risk.

Methods We systematically reviewed prospective studies about models and sex hormone levels to assess breast cancer risk and used meta-analysis with random effects models to summarize the predictive accuracy of breast density. We also reviewed prospective studies of the effects of exercise, weight management, healthy diet, moderate alcohol consumption, and fruit and vegetable intake on breast cancer risk, and used random effects models for a meta-analysis of tamoxifen and raloxifene for primary prevention of breast cancer. All studies reviewed were published before June 2008, and all statistical tests were two-sided.

Results Risk models that are based on demographic characteristics and medical history had modest discriminatory accuracy for estimating breast cancer risk (*c*-statistics range = 0.58–0.63). Breast density was strongly associated with breast cancer (relative risk [RR] = 4.03, 95% confidence interval [CI] = 3.10 to 5.26, for Breast Imaging Reporting and Data System category IV vs category I; RR = 4.20, 95% CI = 3.61 to 4.89, for >75% vs <5% of dense area), and adding breast density to models improved discriminatory accuracy (*c*-statistics range = 0.63–0.66). Estradiol was also associated with breast cancer (RR range = 2.0–2.9, comparing the highest vs lowest quintile of estradiol, *P* < .01). Most studies found that exercise, weight reduction, low-fat diet, and reduced alcohol intake were associated with a decreased risk of breast cancer. Tamoxifen and raloxifene reduced the risk of estrogen receptor-positive invasive breast cancer and invasive breast cancer overall.

Conclusions Evidence from this study supports screening for breast cancer risk in all postmenopausal women by use of risk factors and breast density and considering chemoprevention for those found to be at high risk. Several lifestyle changes with the potential to prevent breast cancer should be recommended regardless of risk.

J Natl Cancer Inst 2009;101:384–398

- Modèle Estimation risque :
 - Gail,
 - Cheblosky (WHI)
 - CARE
- Densité Mammaire
- [E] et [T] post ménopause