

Chimioprévention des cancers du sein

**DES de Gynécologie Obstétrique
12 Décembre 2011
N Chabbert-Bufferet**

L'Annexectomie avant la ménopause réduit le risque de K du sein

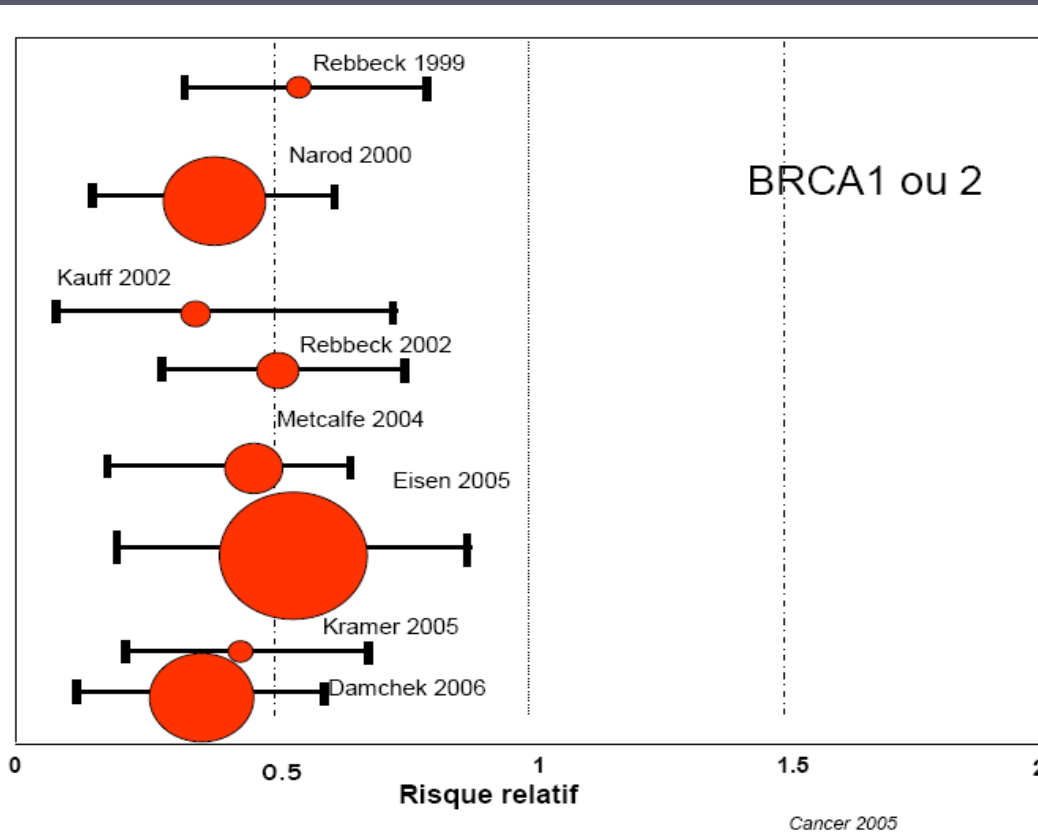


Figure 3 : Prévention du risque de cancer du sein lié à BRCA1/2 chez la femme ovariectomisée avant la ménopause.

Peut on reproduire cet effet :
de manière réversible
Sans (trop) d'effets II aires ?

Hormonoprévention :

- ▶ Elle est basée au départ sur les données des études menées chez les femmes atteintes de cancer du sein : diminution relative du risque de récurrence et de décès (40%) et réduction de l'incidence des tumeurs controlatérales (50%)
- ▶ Puis études de prophylaxie primaire chez les femmes à risque = lésion histologique à haut risque +/- risque familial
- ▶ Deux grandes familles de molécules : antiaromatases et SERMs (Tamoxifène)
- ▶ Autres possibilités dans l'avenir : antiprogestatifs?

Antiœstrogènes et inhibiteurs de la synthèse d'œstrogènes

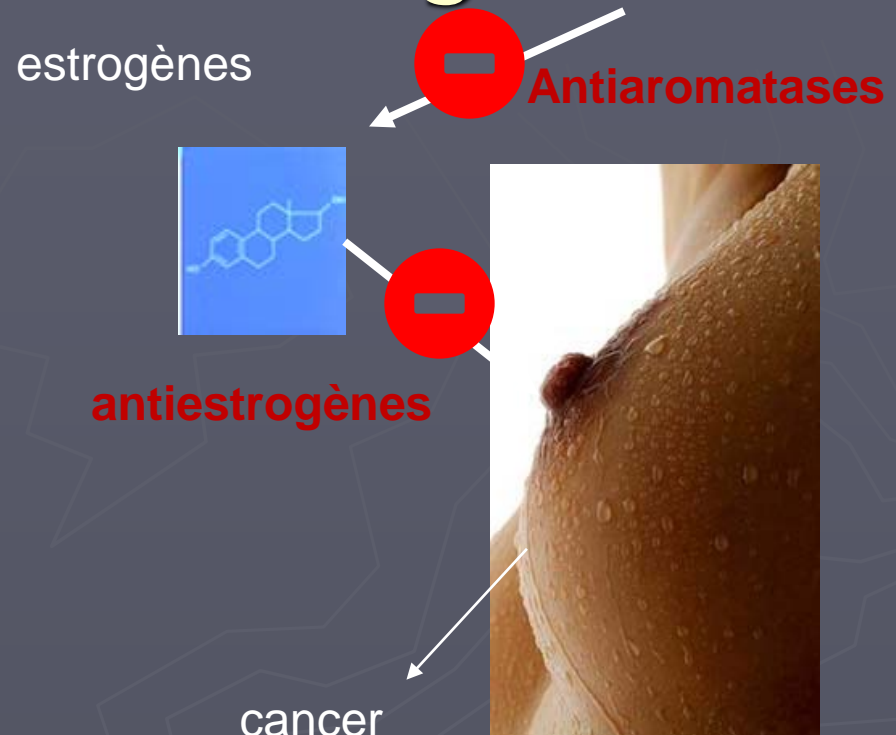
Des études cliniques évaluent les effets de médicaments

- ▶ diminuant les œstrogènes (les anti-œstrogènes)
- ▶ ou s'opposant à leur action au niveau du sein (les antiœstrogènes)

Le traitement est proposé pour cinq ans actuellement, et pourrait réduire le risque de survenue du cancer

• Certaines mesures sont toujours applicables...

- Une grossesse précoce
- L'allaitement
- L'arrêt du tabac
- L'exercice physique, et la réduction du poids
- La réduction de la consommation d'alcool



Mécanismes d'action

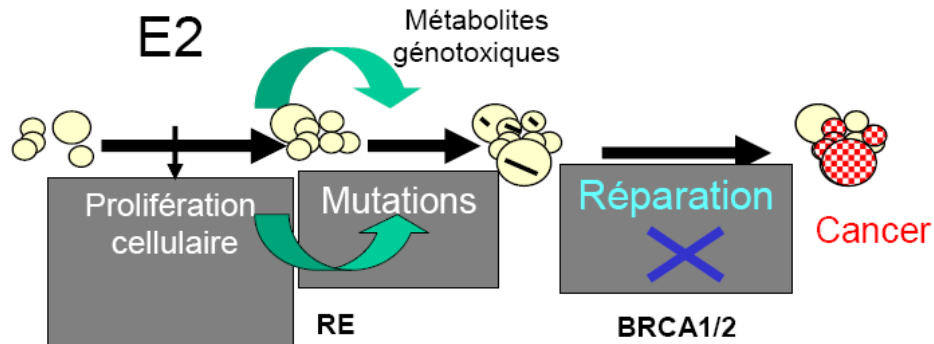


Figure 5A : Rôle potentiel de BRCA1 dans le contrôle de la prolifération cellulaire œstrogénodépendante.

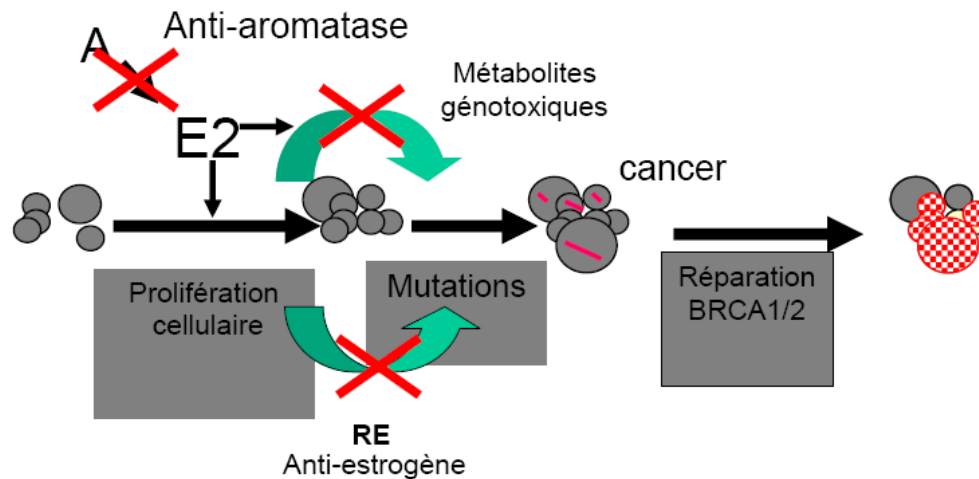


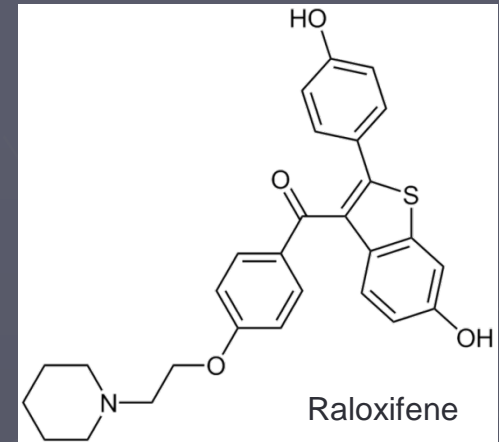
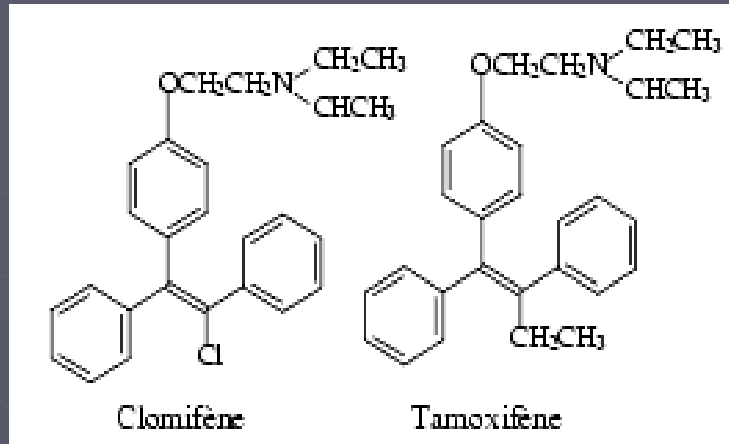
Figure 5B : Mécanismes d'action des anti-œstrogènes et des inhibiteurs d'aromatase.

Les SERMs

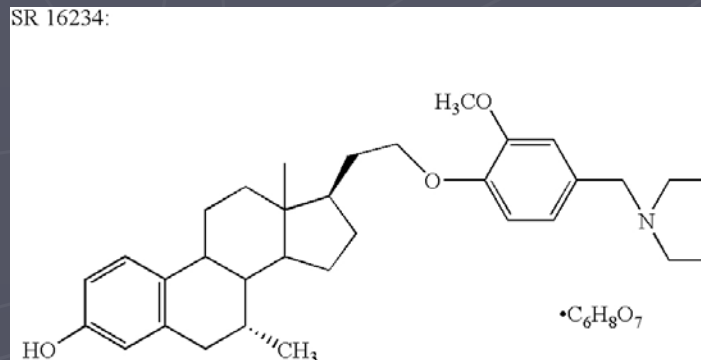


NS

S



SR 16234:



activation
Transcriptionnelle
Tissu dépendante

Raloxifène/ Tam

Tableau 2 Principaux résultats des essais de chimtoprévention.
Main results of the chemoprevention trials.

	Nombre de cas bras Tamoxifène	Nombre de cas bras Placebo	Suivi (ans)	HR [95 % IC] Tous cancers	HR [95 % IC] Cancers ER+
RMH [10]	1238 96	1233 104	13	0,78 [0,58–1,04]	0,61 ^a [0,45–0,85]
Italien [9]	2700 34	2708 45	6,7	0,75 [0,48–1,18]	
NSABP-P1 [11]	6599 145	6576 250	7	0,57 ^a [0,46–0,70]	0,38 ^a [0,28–0,50]
IBIS-I [12]	3579 142	3575 195	8	0,73 ^a [0,58–0,91]	0,66 ^a [0,50–0,87]
MORE [13]	2557 22	2576 39	4	0,28 ^a [0,17–0,46]	0,16 ^a [0,09–0,30]
CORE [14]	2725 31	1286 30	4	0,41 ^a [0,24–0,71]	0,34 ^a [0,22–0,50]
MORE/CORE [14]	2725 40	1286 58	8	0,34 ^a [0,22–0,50]	0,24 ^a [0,15–0,40]
RUTH [15]	5044 40	5057 70	5,6	0,56 [0,84–1,07]	0,56 ^a [0,38–0,83]

HR : hazard ratio.

^a Résultat statistiquement significatif.

STAR

Risque histologique ou
familial
(22,000)

Tamoxifène 20 mg
Raloxifène 60 mg

5

Tam vs rlx RR 1.01

Effets adverses

Tableau 3 Principaux effets indésirables dus aux traitements préventifs.
Main adverse effects due to the preventive treatments.

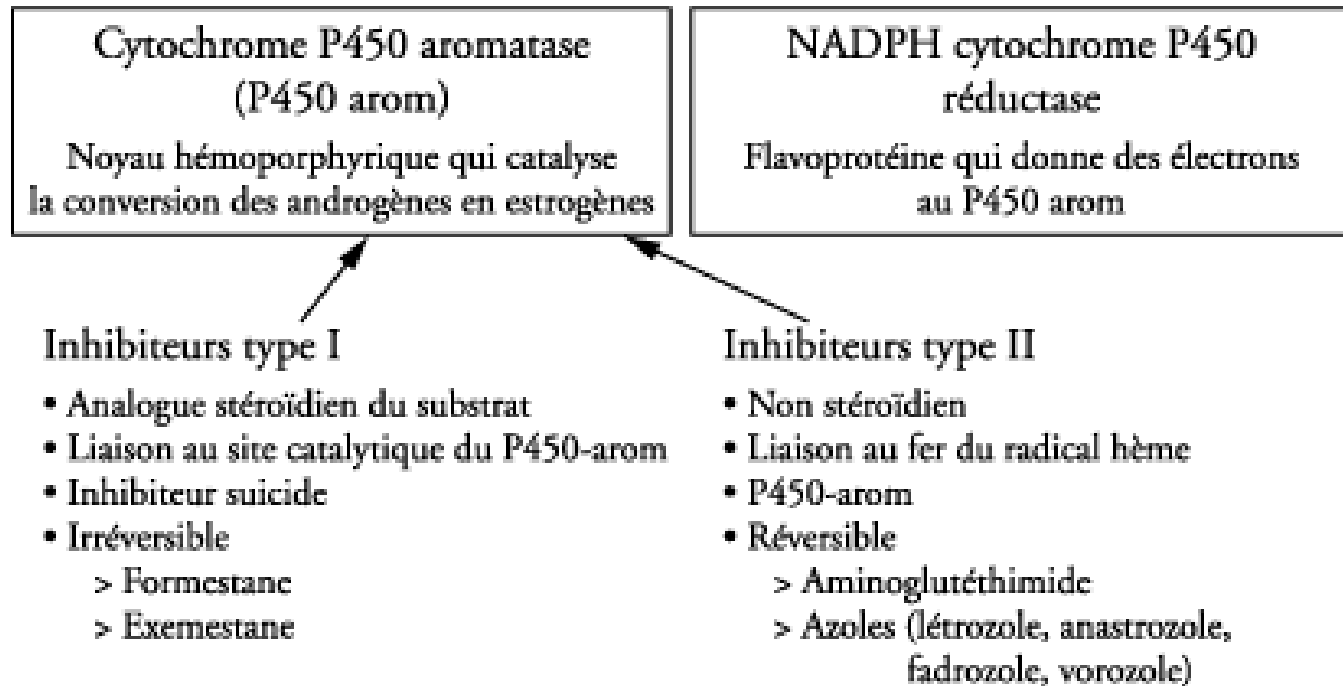
Effet indésirable RR (95 %IC)	TAM contre PLB [11]	RAL contre PLB [15]	RAL contre TAM [22]
Accidents thromboemboliques	1,44 [0,91–2,30]	1,37 [0,94–1,99]	0,64 [0,41–1,00]
Accidents vasculaires cérébraux	1,42 [0,97–2,08]	1,10 [0,92–1,32]	0,96 [0,64–1,43]
Cancers endométriaux	3,28 ^a [1,83–6,03]	0,5 % contre 0,4 %	0,62 [0,35–1,08]
Cataractes	1,21 ^a [1,10–1,34]	7,4 % contre 7,7 %	0,79 ^a [0,68–0,92]
Décès	1,10 [0,85–1,43]	0,92 [0,82–1,03]	0,94 [0,71–1,26]

TAM : tamoxifène ; RAL : raloxifène ; PLB : placebo.

^a Résultat statistiquement significatif.

Inhibiteurs de l'aromatase

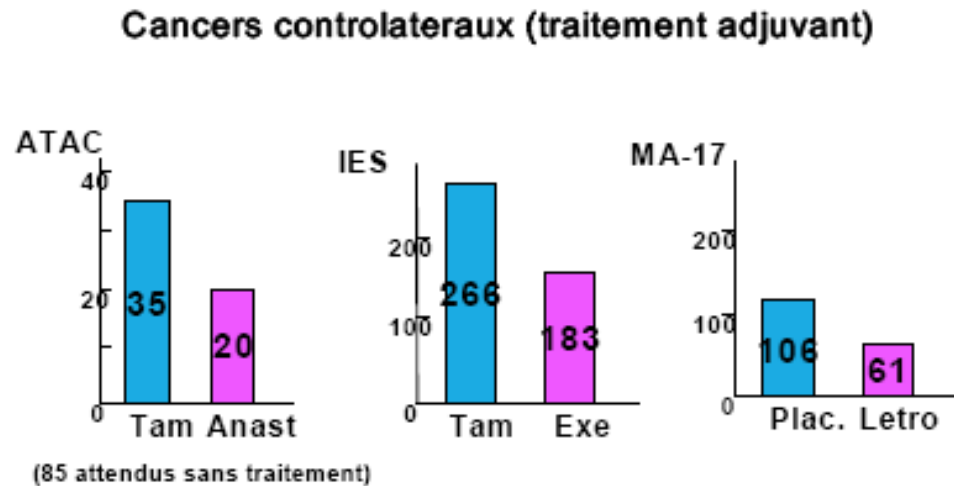
Aromatase : mécanisme d'action



- AA type 1: compétitif avec androgène, Exémestane = Aromasine®

- AA type 2: action sur la réductase, action réversible et temporaire :
- Anastrozole = Arimidex®
- Létrozole = Fémar®

Inhibiteurs de l'aromatase



Anast : Anastrozole; Exe : Exemestane ; Letro : Létrozole.

Figure 2 : Effets préventifs potentiels des inhibiteurs d'aromatase.

Etudes inhibiteurs aromatase : femmes ménopausées ou annexectomisées

Essais	Risque	Intervention	Avancement
IBIS-II	Familial In situ	anastrozole 1 mg/j vs placebo 5 ans	Ouvert 6000 femmes
MAP3	Gail > 1.66 Age > 60	exemestane 25 mg/j vs placebo 5 ans	Publiée 5100 femmes
LIBER	BRCA1/ BRCA2	letrozole 2.5 mg vs pbo 5 ans	Ouvert 724 femmes

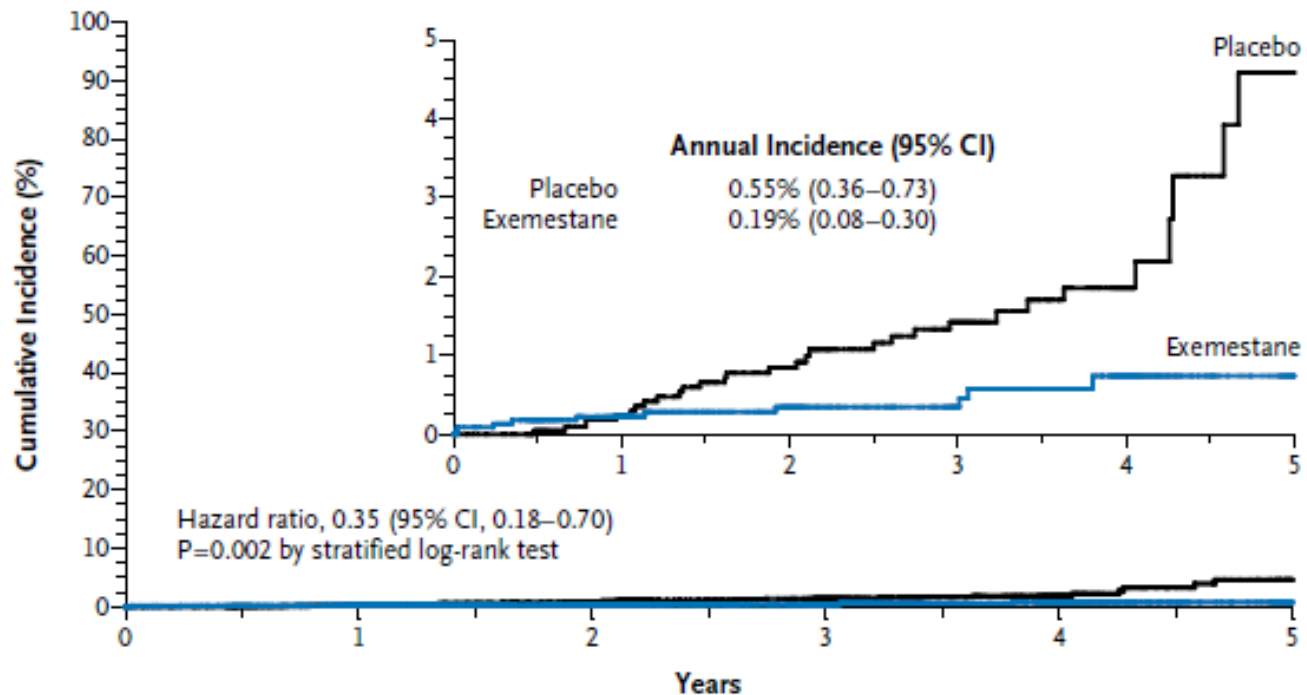
Etude MAP3

Table 1. Baseline Characteristics of Patients Randomly Assigned to Exemestane or Placebo.*

Characteristic	Exemestane (N=2285)	Placebo (N=2275)
White race — no. of patients (%) †	2138 (93.6)	2123 (93.3)
Age		
Median — yr	62.5	62.4
Range — yr	38.5–88.2	37.1–89.9
≥60 yr — no. of patients (%)	1545 (67.6)	1572 (69.1)
Body-mass index ‡		
Median	27.9	28.1
Range	15.9–54.3	16.3–65.4
Breast cancer risk factors — no. of patients (%)		
Gail score indicating 5-year risk >1.66% §	929 (40.7)	905 (39.8)
Age ≥60 yr	1114 (48.8)	1126 (49.5)
Prior ADH, ALH, or LCIS on breast biopsy	185 (8.1)	188 (8.3)
Prior DCIS treated with mastectomy	56 (2.5)	56 (2.5)
Gail 5-yr risk score ¶		
No. of patients assessed	2171	2163
Median score — %	2.3	2.3
Range	0.6–21.0	0.6–15.1
Score >2.0 — no. of patients (%)	1321 (57.8)	1300 (57.1)

Prior therapy — no. of patients (%)		
Hormone-replacement therapy	1310 (57.3)	1327 (58.3)
Bisphosphonate therapy	427 (18.7)	414 (18.2)
Lipid-lowering drugs	738 (32.3)	696 (30.6)
Cardiovascular drugs	955 (41.8)	973 (42.8)
Selective estrogen-receptor modulators	104 (4.6)	116 (5.1)
Medical conditions — no. of patients (%)		
Prior clinical skeletal fracture	409 (17.9)	400 (17.6)
Current osteoporosis	303 (13.3)	293 (12.9)
Prior cardiovascular event	267 (11.7)	255 (11.2)
Bone mineral density		
In total hip		
No. of patients assessed	2136	2136
Mean value — g/cm ²	0.92±0.16	0.92±0.14
In L1–L4 posteroanterior spine		
No. of patients assessed	1990	2010
Mean value — g/cm ²	1.06±0.39	1.06±0.39

Etude MAP3



No. at Risk

Placebo	2275	1905	1468	986	477	82
Exemestane	2285	1902	1468	980	464	77

Figure 1. Cumulative Incidence of Invasive Breast Cancer.

CI denotes confidence interval.

Etude MAP3

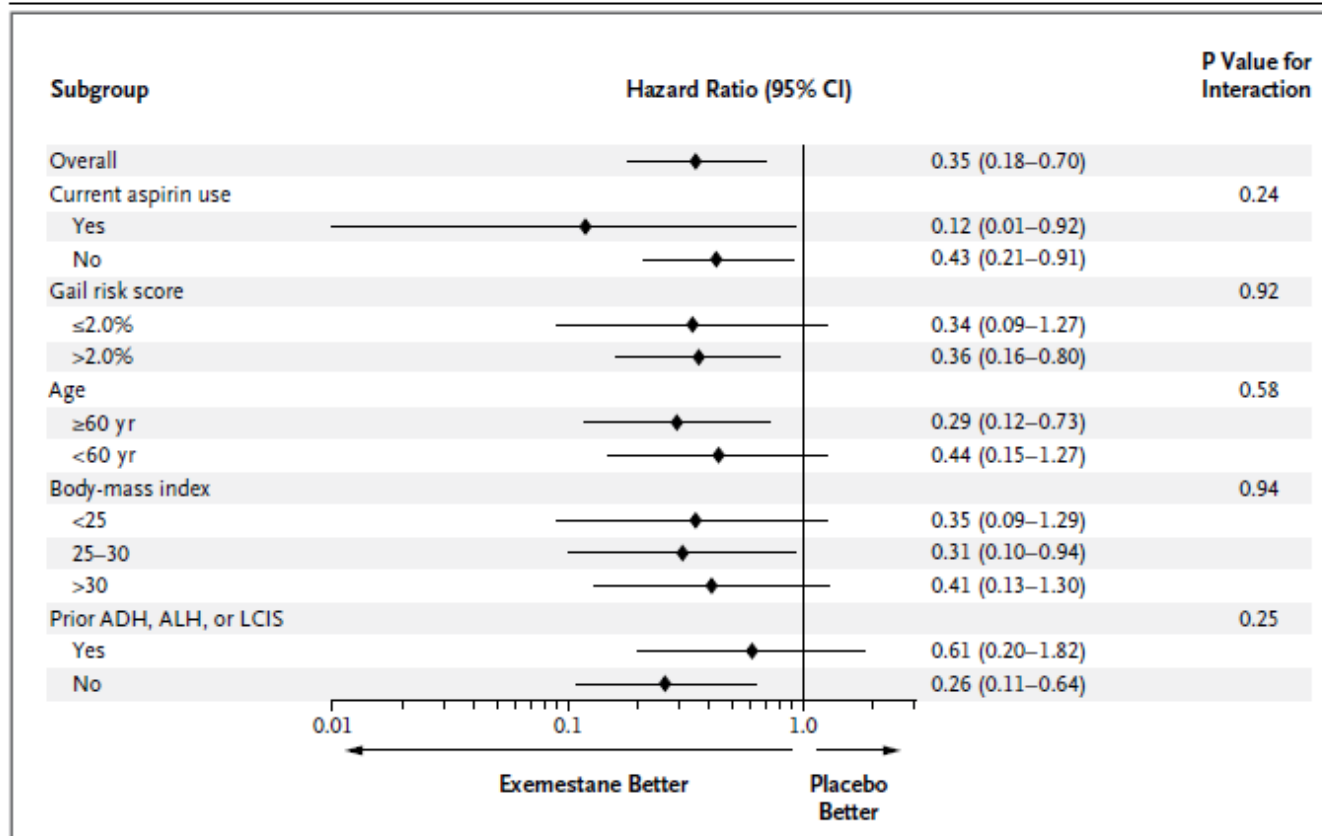


Figure 2. Hazard Ratios for the Development of Invasive Breast Cancer, According to Planned Subgroup Analysis.

The subgroup of women with prior ductal carcinoma in situ is not shown because of insufficient events in this group. ADH denotes atypical ductal hyperplasia, ALH atypical lobular hyperplasia, CI confidence interval, and LCIS lobular carcinoma in situ.

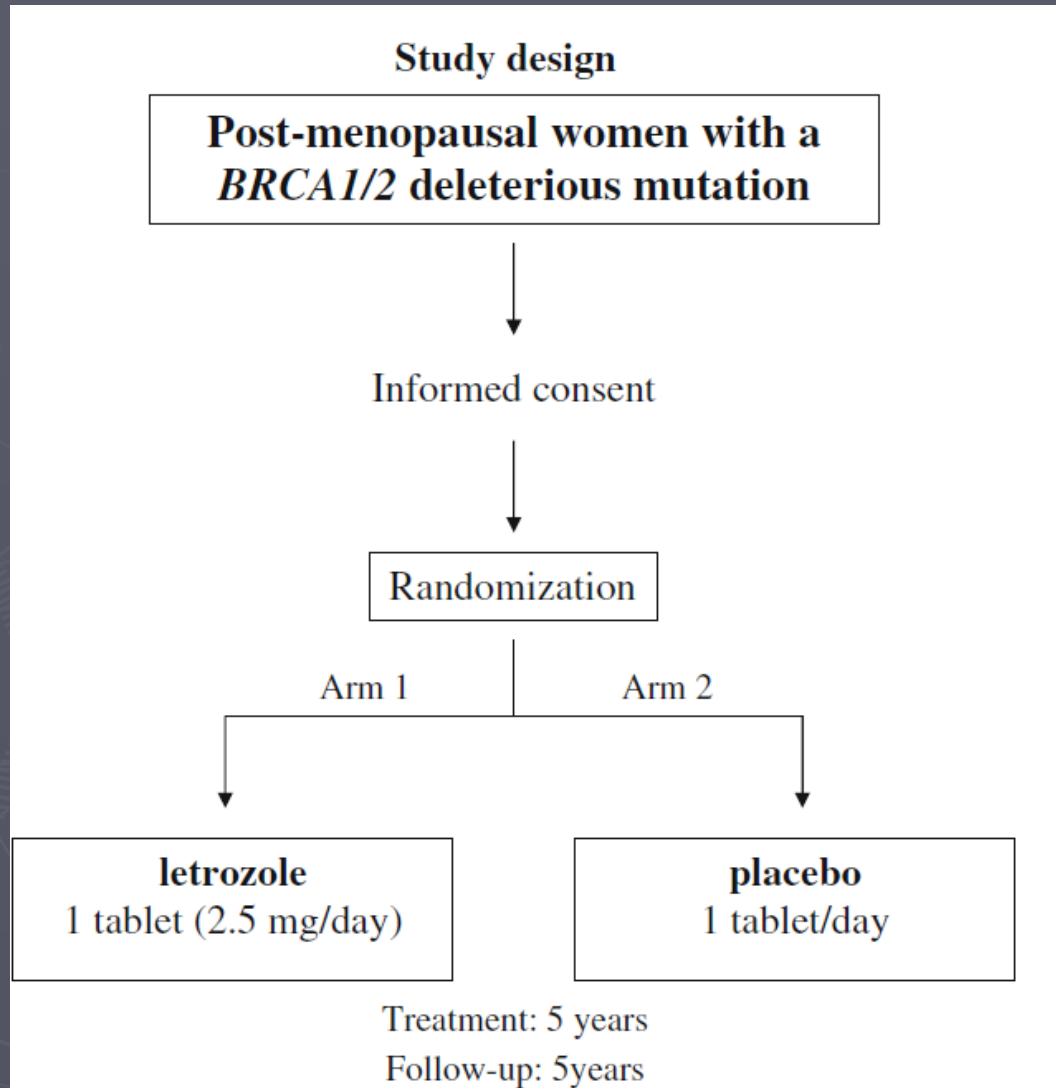
MAP3 effets secondaires

Table 3. Side Effects during Treatment, According to Severity.*

Side Effect	Exemestane (N = 2240)					Placebo (N = 2248)					P Value
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	
	no.				no. (%)	no.				no. (%)	
Any	464	931	536	32	1963 (88)	557	877	437	30	1901 (85)	0.003
Cardiac: hypertension	119	109	112	1	341 (15)	124	118	109	3	354 (16)	0.65
Endocrine											
Hot flashes	489	344	67		900 (40)	450	225	43		718 (32)	<0.001
Fatigue	342	150	31	2	525 (23)	305	135	25		465 (21)	0.03
Sweating	284	201	1		486 (22)	263	169	1		433 (19)	0.046
Insomnia	117	98	15		230 (10)	127	55	7		189 (8)	0.04
Constitutional and gastrointestinal											
Diarrhea	77	32	9		118 (5)	58	16	1		75 (3)	0.002
Heartburn	223	92	17		332 (15)	200	79	10		289 (13)	0.06
Nausea	137	15	3		155 (7)	102	18	2		122 (5)	0.04
Musculoskeletal: arthritis	102	113	30	2	247 (11)	96	83	17		196 (9)	0.01
Neurologic											
Dizziness	145	35	9		189 (8)	152	48	9		209 (9)	0.32
Mood alteration or depression	123	90	19	4	236 (11)	128	98	8	1	235 (10)	0.96
Pain											
Back	106	77	21	2	306 (9)	119	80	23		222 (10)	0.45
Extremity	67	68	17	1	153 (7)	60	54	8		122 (5)	0.054
Joint	294	293	75	3	665 (30)	308	264	33	1	606 (27)	0.04
Muscle	69	62	16		147 (7)	111	67	14		192 (9)	0.01
Upper respiratory: cough	196	28	10		234 (10)	224	31	11		266 (12)	0.14
Sexual function: vaginal dryness	209	142	1		352 (16)	219	124			343 (15)	0.68
Secondary-end-point toxic effects											
Clinical skeletal fracture					149 (6.7)					143 (6.4)	0.72
New osteoporosis					37 (1.7)					30 (1.3)	0.39
Cardiovascular events					106 (4.7)					111 (4.9)	0.78
Other solid tumors or hematologic malignant lesions					43 (1.9)					38 (1.7)	0.58

* The grades of severity are based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0, as follows: 0 indicates none, 1 mild (intervention not needed), 2 moderate (requiring minimal or noninvasive intervention and limiting age-appropriate activities of daily living), 3 severe (medically significant, requiring hospitalization, and limiting self-care activities of daily living), 4 life-threatening, and 5 death (related to the adverse event).

Etude Liber



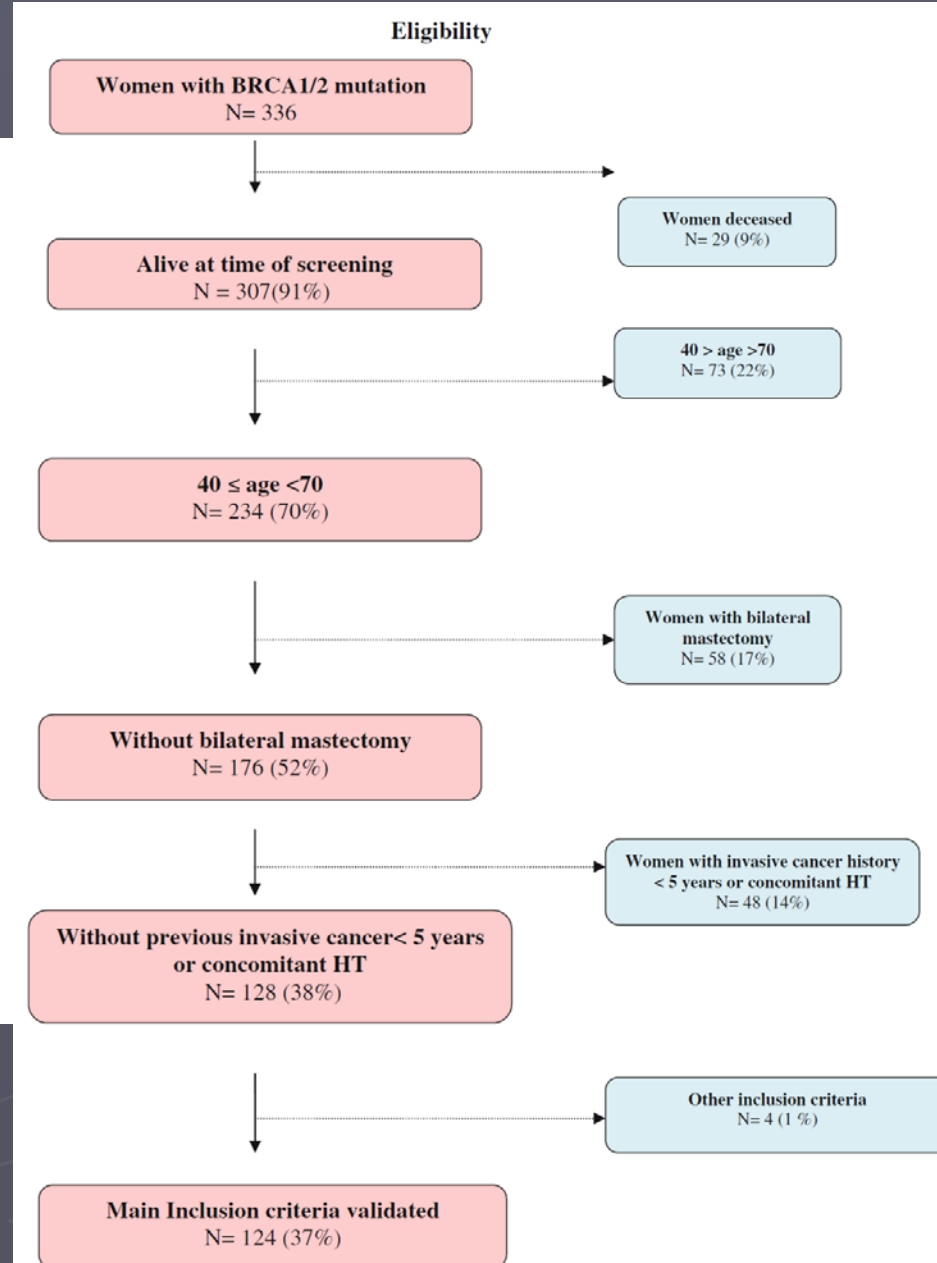
Etude Liber: difficulté d'inclusion

Recrute^t
LIBER

Calculs
a priori

Table 2 Patients' characteristics

Patients' characteristics	LIBER trial		GENEPSO cohort	
	n = 113	%	N = 1,505	%
Type of mutation				
<i>BRCA1</i>	63	56	949	63
<i>BRCA2</i>	49	43	556	37
<i>BRCA1</i> + <i>BRCA2</i>	1	1	0	0
Oophorectomy (>40)				
Yes	103	91	527	61
No	10	9	337	39
Prior breast cancer				
Yes	56	49	580	39
No	57	51	925	61
Age				
>40 and <50	41	36	418	28
>50 and <70	72	64	446	30



Cohorte Genepso : database nationale mutations BRCA

Etude Liber : raisons de non inclusion

Acceptability

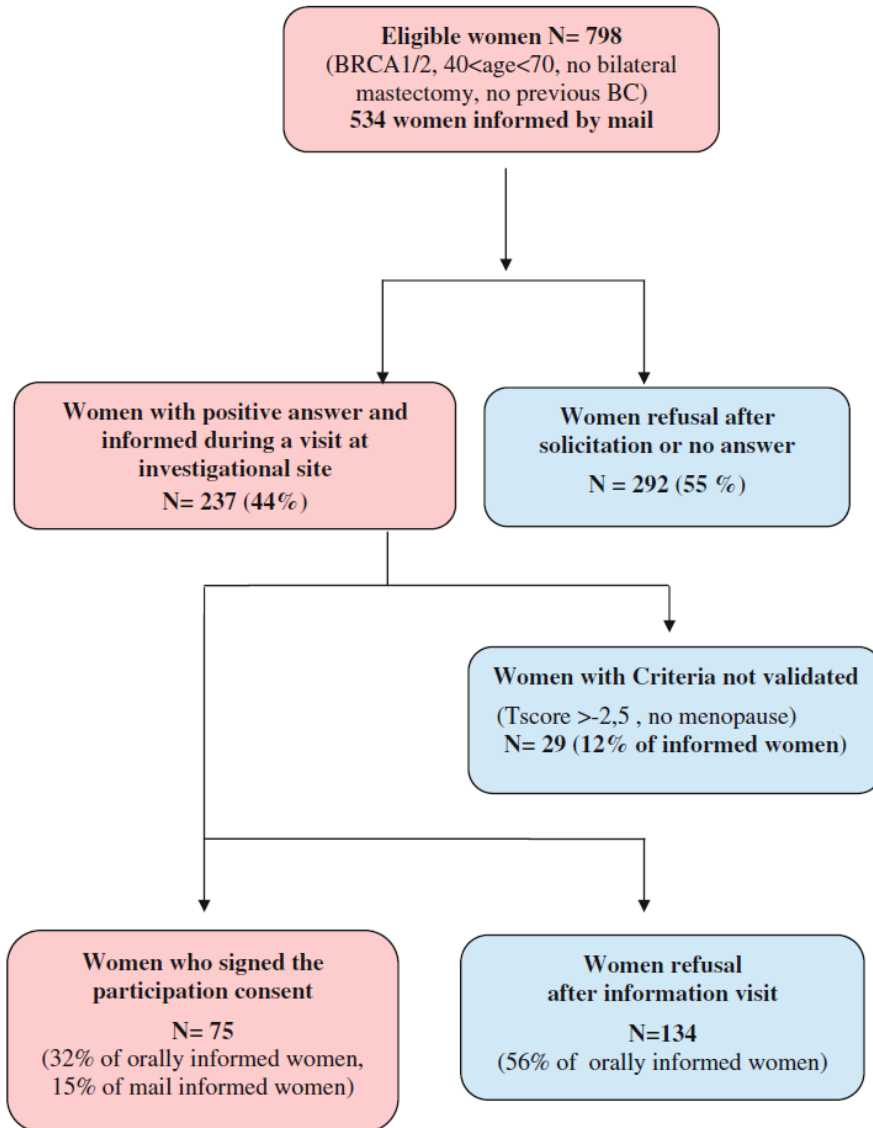


Table 3 Acceptability: main reasons of patients' refusal to enter the study

Adverse effects of the treatment

Risk of osteoporosis,

Appearance of arthritis or increased arthralgia

Risk to get the placebo

Constraints of the treatment

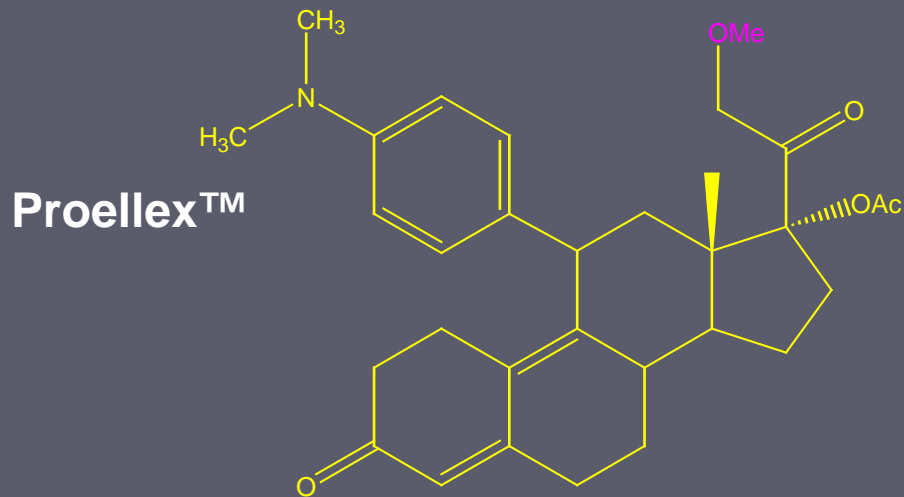
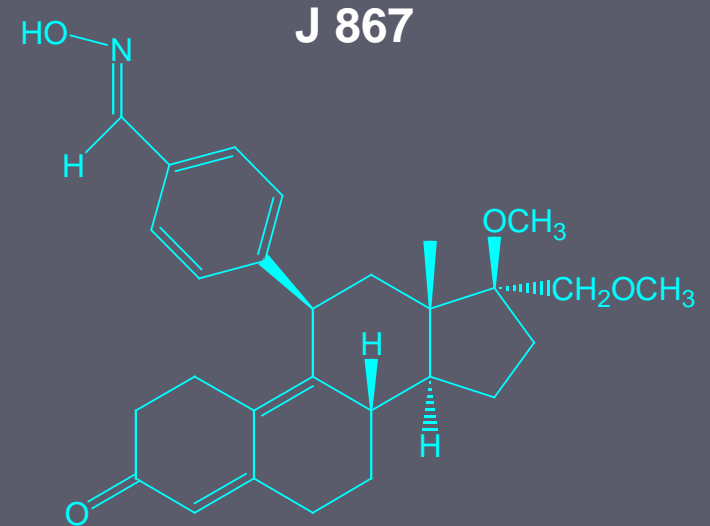
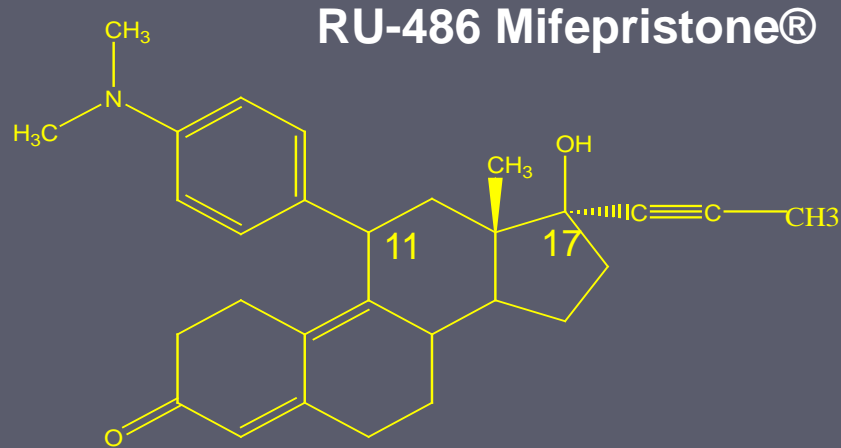
Burden of the follow up

Duration of the treatment

Lack of support from their other physicians

Declared by investigators

Modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (PRMs)



Les SPRMs

inhibent la croissance de lignées mammaires tumorales

Dans des modèles animaux

Seuls ou en association avec des anti E2

Sont en cours d'évaluation dans le Cancer du sein métastatique

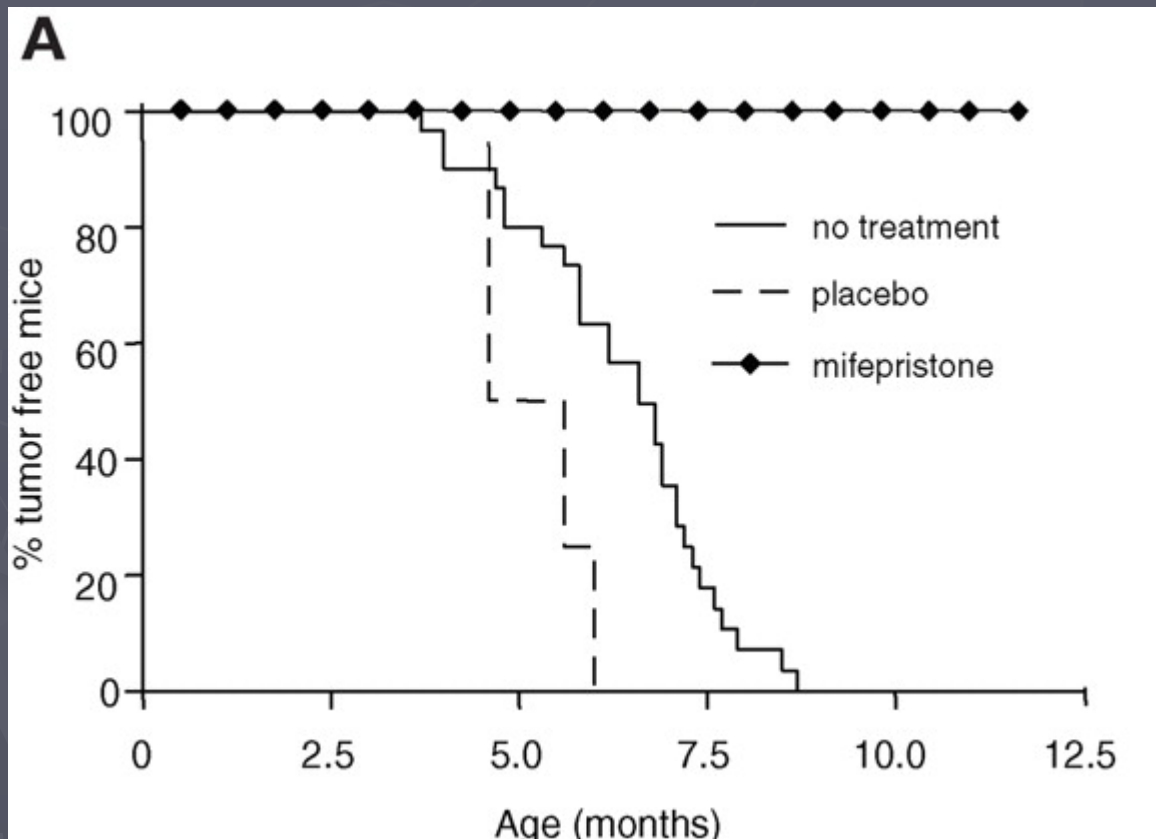
Authors	Antiprogestin	Dose (mg/day)	N	CR	PR	NC	PD
Romieux et al. [40]	Mifepristone (<i>third-line</i>)	200	22	0	3	9	10
Klijn et al. [9]	Mifepristone (<i>second-line</i>)	200–400	11	0	1	6	4
Jonat [41]	Onapristone (<i>second-line</i>)	100	90	1	8	38	43
In total			123	1 (1%)	12 (10%)	53 (43%)	57 (46%)
Perrault et al. [42]	Mifepristone (<i>first-line</i>)	200	28	0	3 (11%)	11 (39%)	14
Robertson et al. [43]	Onapristone (<i>first-line</i>)	100	18	0	10 (56%)	2 (11%)	7

*N = number; CR = complete response; PR = partial response; NC = no change; PD = progressive disease.

Réponse + = tumeur PR+

Dans un modèle de Souris BRCA1 -/- (p53 -/-)

Prévention de la survenue de cancer mammaire



A suivre

Autres stratégies

- ▶ Concept de prévention par aspirine (inflammation), IEC (angiogénèse), rôle des bisphosphonates?
- ▶ PARP1 inhibiteur poly(adenosine diphosphate [ADP]–ribose) polymerase (olaparib (AZD2281) etude de Phase 1 : 60 femmes) Effet antitumoral chez les femmes mutées atteintes