Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

UNIVERSITE PAUL SABATIER
TOULOUSE III

Os et cancer du sein : Une relation complexe ?

Florence TREMOLLIERES

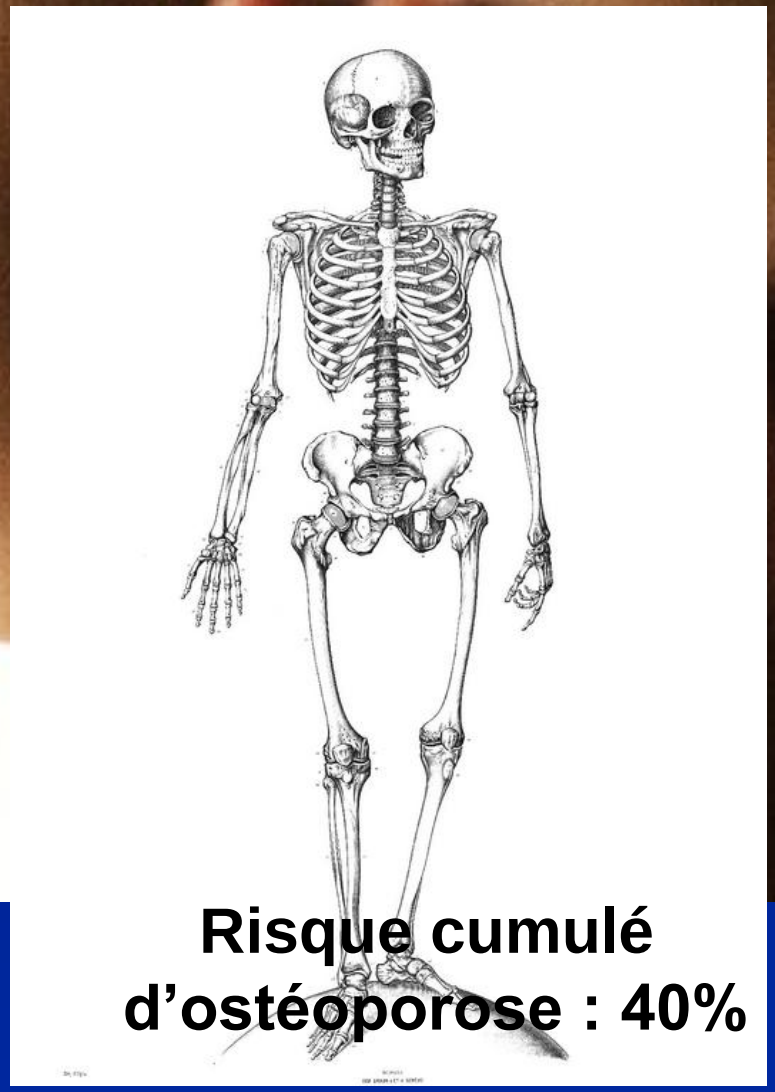
Centre de Ménopause et Maladies Osseuses Métaboliques

Hôpital Paule de Viguier
Toulouse

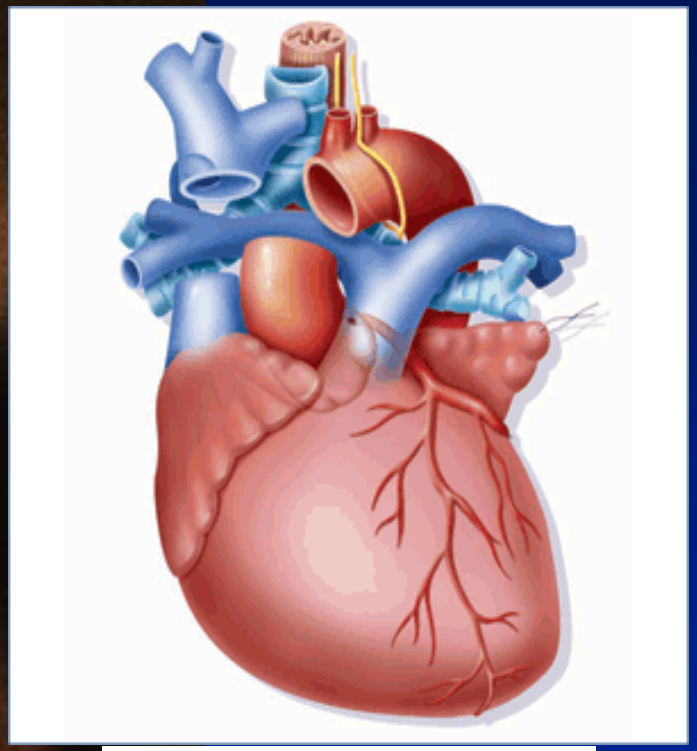
Menopause Unit

A 50 ans…

Risque cumulé de cancer du sein : 9%



Risque cumulé d'ostéoporose : 40%



Risque cumulé de MCV : 45%

D'après Cummings SR et al, 1989 and Melton LJ et al, 1992

Menopause Unit

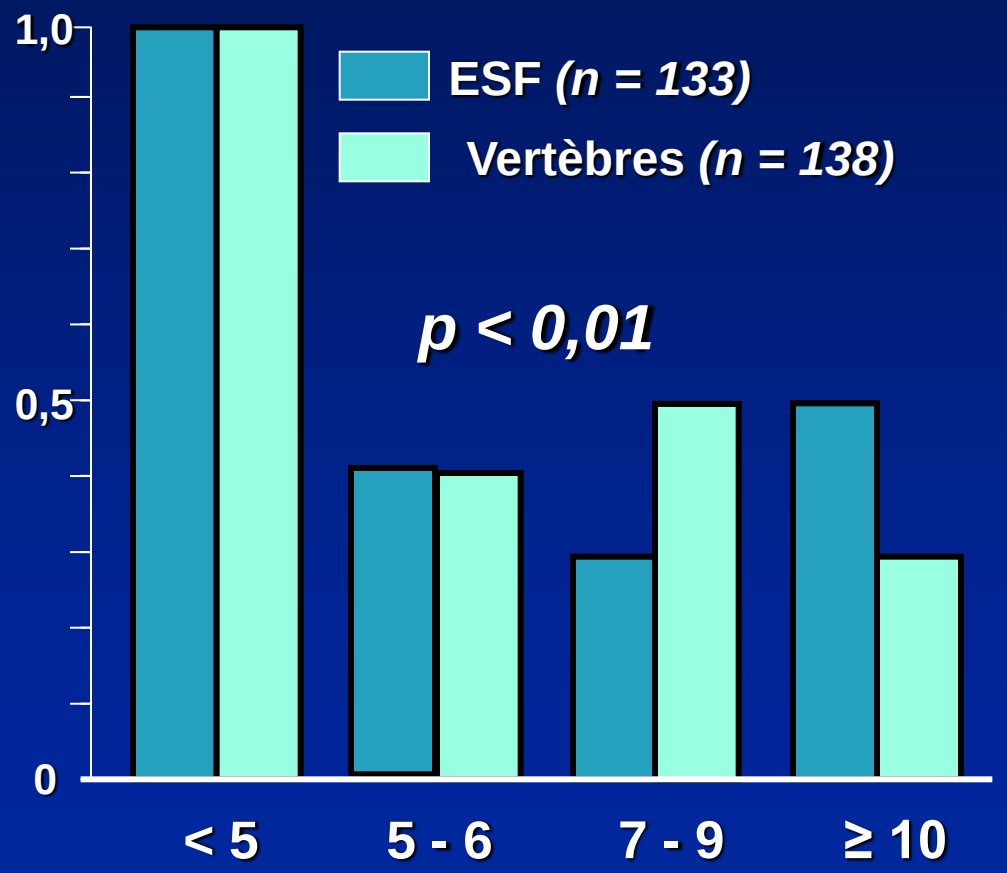
Facteurs cliniques de risque

	Cancer du sein	Ostéoporose
Puberté précoce	+	-
Ménopause précoce	-	+
Ménopause tardive	+	-
Obésité	+	-
THM post-ménopausique	+	-

Menopause Unit

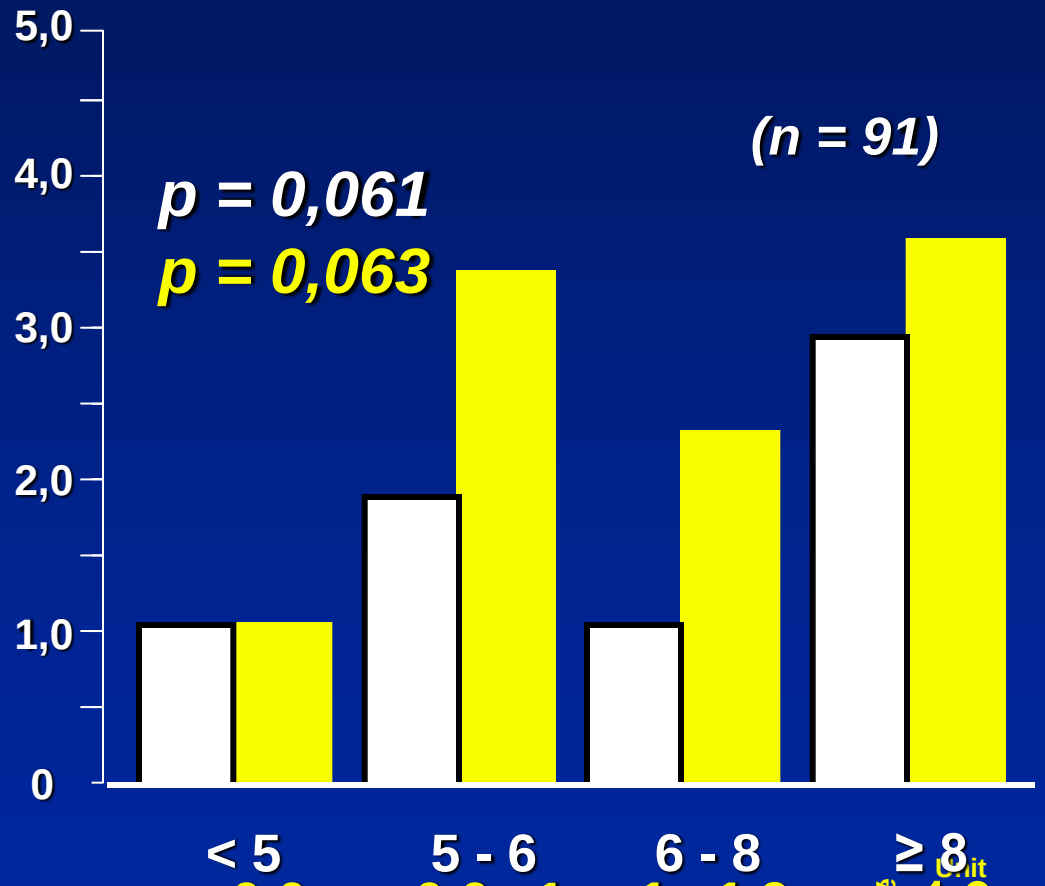
Estradiol plasmatique et pathologies post-ménopausiques

Fractures ostéoporotiques



Cummings SR et al, NEJM 1998

Cancer du sein

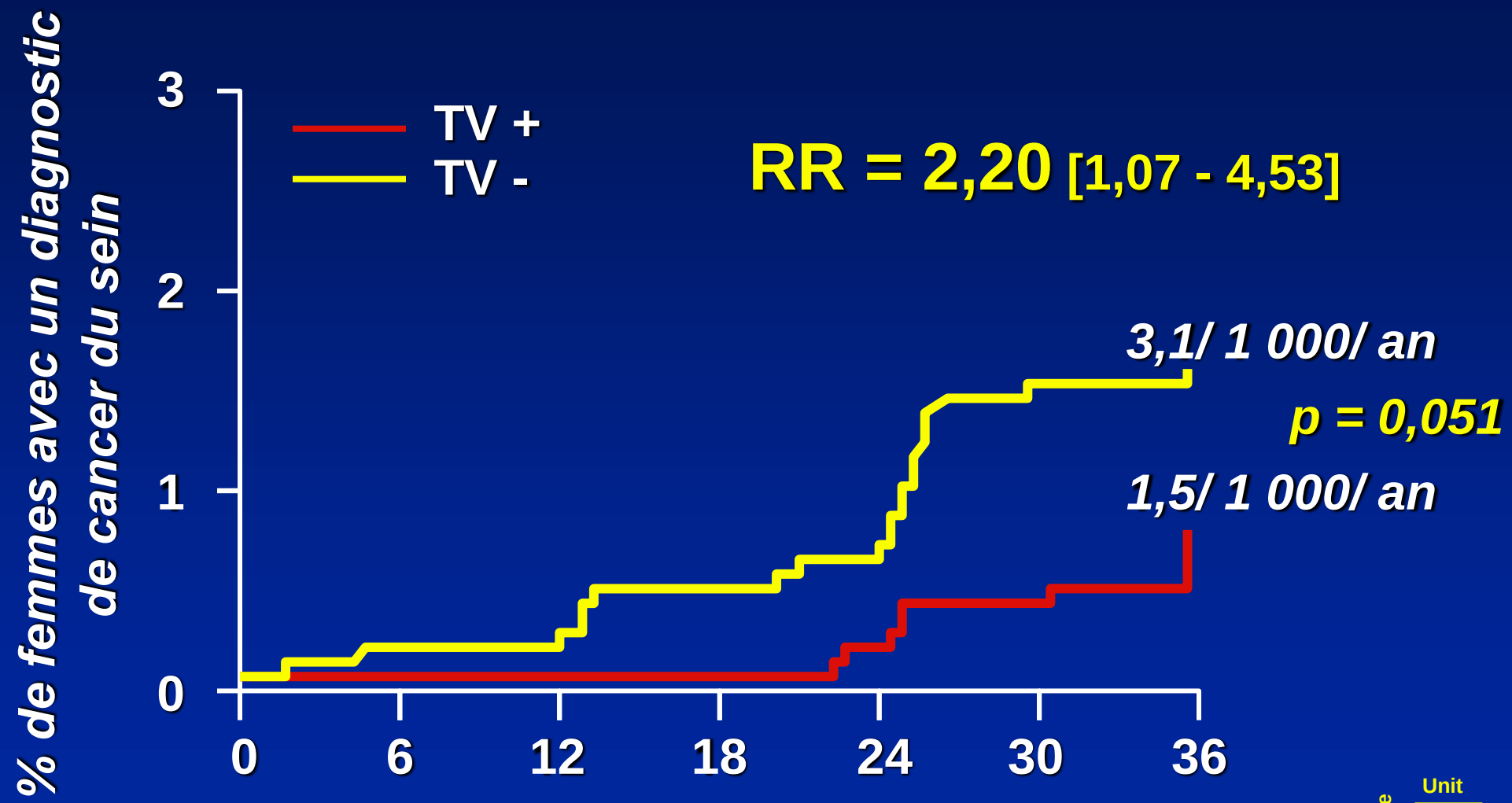


Estradiol (pg/ml)

E2 libre (pg/ml)

Cauley JA et al, Ann Intern Med 1999

Incidence du cancer du sein et prévalence fracturaire (MORE)



D'après Silverman SL, J Am Geriatr Soc 2004

Menopause Unit

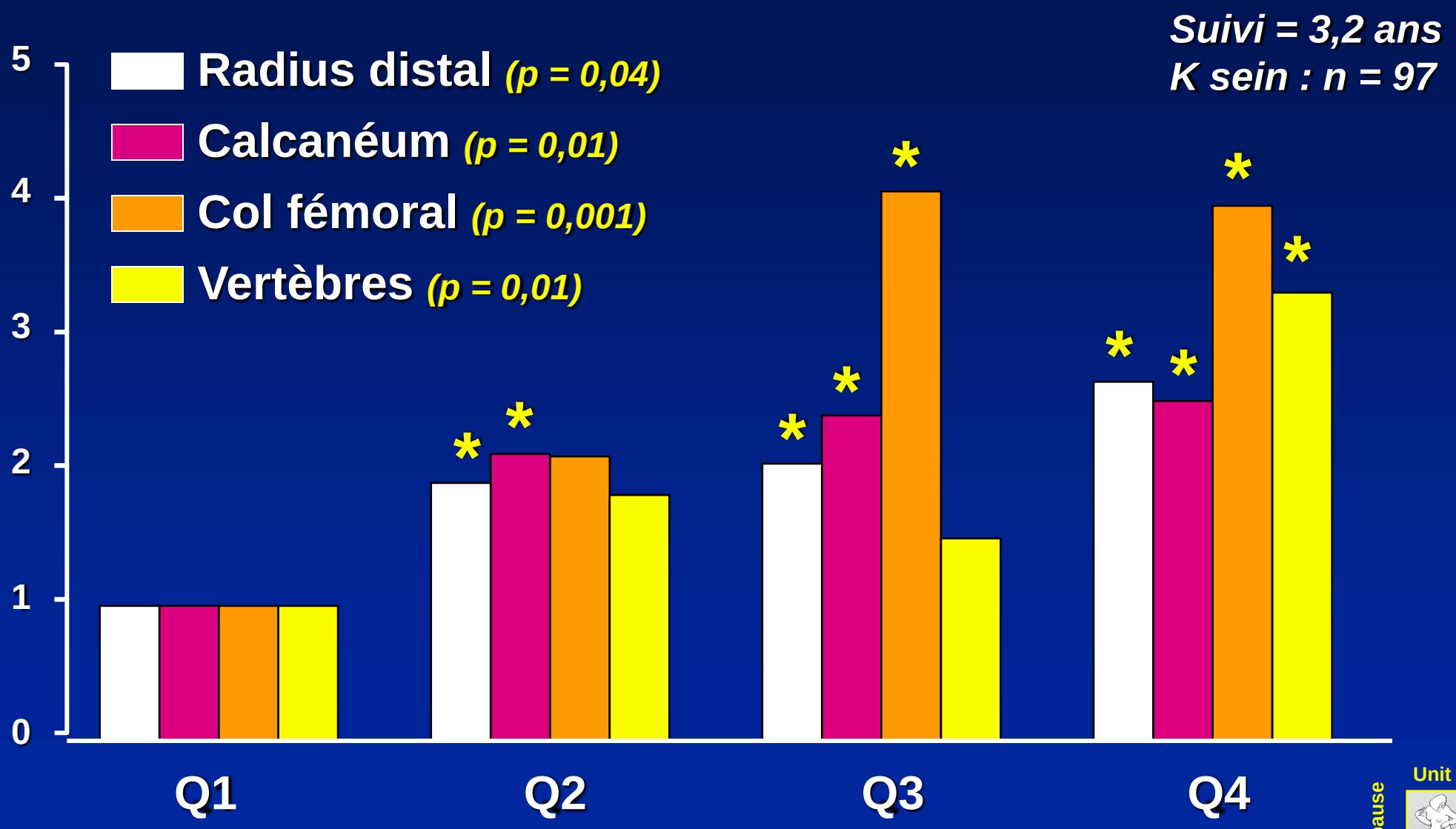
Données épidémiologiques

I - DMO et cancer du sein

II - Fractures ostéoporotiques et cancer du sein

Menopause Unit

DMO et risque de cancer du sein (SOF)



D'après Cauley JA et al, J Am Med Ass 1996

Menopause Unit

Auteurs	n	Suivi (ans)	K sein (n)	Age (ans)	RR [IC 95 %] Q1 vs Q4
Nguyen TV 2000	150	-	30	68 ± 6	2.01 [1.3 - 3.0](1)
Buist DS 2001	8,203	3.7	131	69-70	1.8 [1.0 - 3.2]
Zmuda JM 2001	8,905	6.5	315	> 65	2.7 [1.4 - 5.3]
Ganry O 2001	252	6	126	> 70	3.8 [1.4 - 8.6]
Nelson RL 2002	3,109	9	101	> 55	1.66 [0.7 - 4.0]
Van der Klift M 2003	418	6.5	74	65.5 ± 6.9	2.1 [1.1 - 3.7]
Hadji P 2007	2,492	-	242	54.4 ± 10.3	4.7 [2.7-8.2]
Chen Z 2007	9,941	8.4	327	63 ± 7.4	1.26 [1.1-1.4](1)
Grenier D 2011	37,860	5.4	794	67 ± 7	1.33 [1.07-1.64]

XX

Menopause Unit

DMO élevée, risque de cancer du sein et mortalité

Cohorte EPIDOS → étude cas-contrôle

1 504 femmes âgées de plus de 75 ans

Suivi prospectif : 7 ans

Registre des cancers de la Somme :

→ 45 cancers invasifs incidents : →□ 21 décès (16 liés au K)

In situ/Stade I : 13 (29 %)

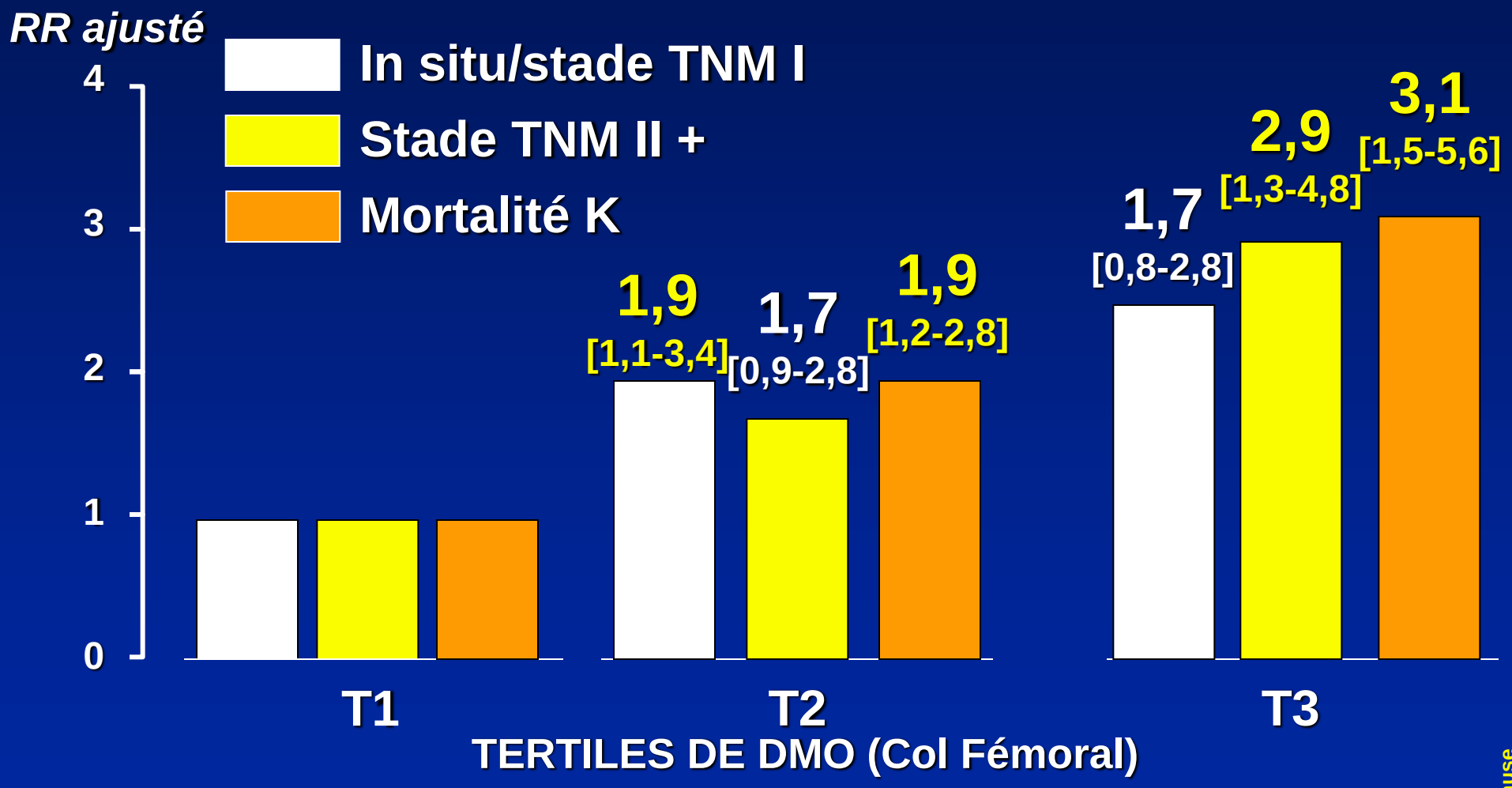
Stade II : 19 (42 %)

Stade III/IV : 10 (22 %)

DEXA ESF (col fémoral, trochanter, triangle de Ward)

Menopause Unit

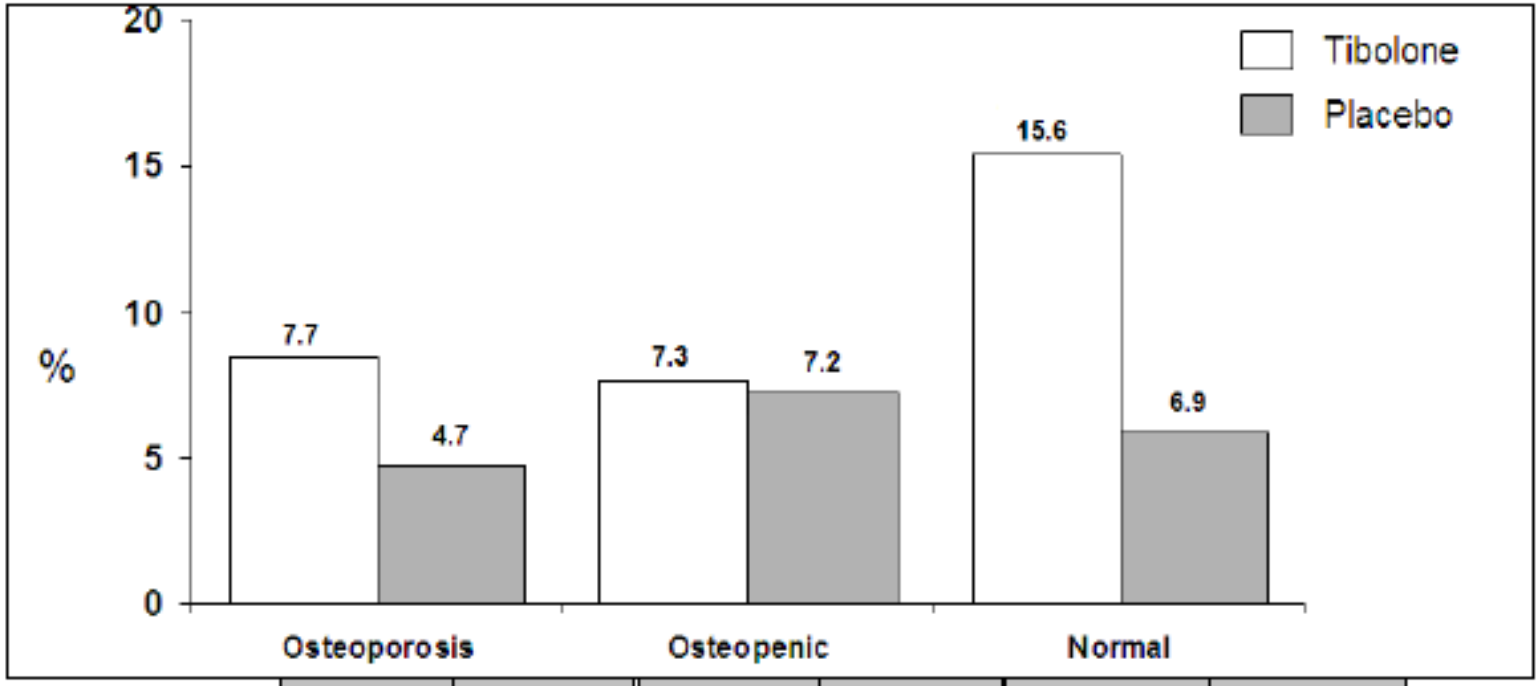
DMO élevée, risque de cancer du sein et mortalité



D'après Ganry O et al, Eur J Epidemiol 2004

Menopause Unit

Plus grande fréquence des récidives sous Tibolone chez les femmes à DMO normale



	Tib	Plac	Tib	Plac	Tib	Plac
n	39	43	165	152	141	159
BC Recurrence	3 (7.7%)	2 (4.7%)	12 (7.3%)	11 (7.2%)	22 (15.6%)	11 (6.9%)

D'après Bundred NJ, Breast Cancer Res 2012

Menopause Unit

DMO et risque de cancer du sein en début de ménopause

	n	Age	FR K du sein	RR [IC 95%] DMO
Kerlikowske K et al, 2005	436 208 K	63 ans	Age Antécédents familiaux Age 1ère ♀ ≥ 30 ans	1,20 [0,7-2,1]
Stewart A et al, 2005	3 013 87 K	48 ans		1,20* [0,95-1,52] 1,15* [0,90-1,47]
Trémollieres F et al, 2008	2 137 98 K	53 ans	Age puberté < 11 ans Antécédents familiaux Age 1ère ♀ ≥ 30 ans THM	0,9 [0,8-1,1] 0,8 [0,6-1,0]

** Par ↓1SD, RR ajusté pour l'age, la taille, le poids, la ménopause et le THM*

Menopause Unit

Données épidémiologiques

I - DMO et cancer du sein

II - Fractures ostéoporotiques et cancer du sein

Menopause Unit

Augmentation du risque de fracture après cancer du sein

Fractures	Patientes n = 5 298	N (%)	Controles n = 80 848	N (%)	OR (IC 95 %)
Col du fémur	31	0,6 %	450	0,6 %	0,9 (0,6-1,3)
Vertèbres (cliniques)*	74	1,4 %	789	1,0 %	1,3 (1,1-1,6)
Radius	169	3,2 %	1 867	2,3 %	1,3 (1,1-1,6)
Autres	514	9,7 %	6 108	7,6 %	1,3 (1,1-1,4)
TOTAL	**722**	**13,6 %**	**8 480**	**10,5 %**	**1,3 (1,2-1,4)**

** RR = 1,78 [1,28-2,46] si K du sein < 55 ans*

Chen Z et al, Arch Intern Med 2005

Menopause Unit

Hospitalisation pour fracture du col du fémur après cancer du sein

Variable	+Breast cancer Hx N = 5,980	−Breast cancer Hx N = 23,165	p value
Age at entry (mean)	67.5 (SD ± 0.29)	67.5 (SD ± 0.28)	p = 0.056
			p < 0.001
Breast cancer AJC stage (proportion)			
Stage 0 (DCIS)	0.17	—	
Stage I	0.48	—	
Stage II	0.34	—	
Breast Cancer Dx < 5 years (proportion)	0.43	—	
Two-year look-back variables			
Continuous Charlson scores[a] (mean)			
MEDPAR file	0.98	0.98	p = 0.923
NCH files	0.86	0.83	p = 0.143
OUTPT file	0.29	0.26	p = 0.002
No prior claims (proportion)			
MEDPAR file	0.83	0.86	p < 0.001
NCH files	0.13	0.18	p < 0.001
OUTPT file	0.28	0.43	p < 0.001
All three files	0.11	0.16	p < 0.001
Incident hospitalizations (proportion)			
Hip fracture	0.005	0.0081	p = 0.014

TABLE 3. Adjusted rate ratio of hospitalization for hip fracture in observation period (N = 29,145)

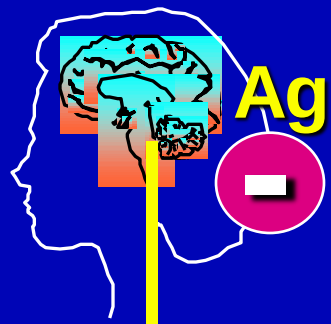
Variable	RR	95% CI
History of breast cancer	0.63	0.43–0.94

17/10 000 AF vs 23/10 000 AF

D'après Lamont EB, Ann Epidemiol 2003

Menopause Unit

Les traitements adjuvants du cancer du sein entraînent un hypogonadisme



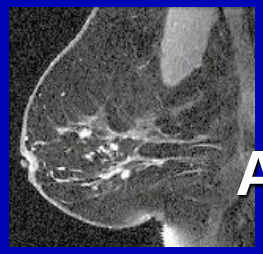
Agonistes GnRH

Tissus périphériques

Androgènes → Aromatase → E2

Anti-aromatase

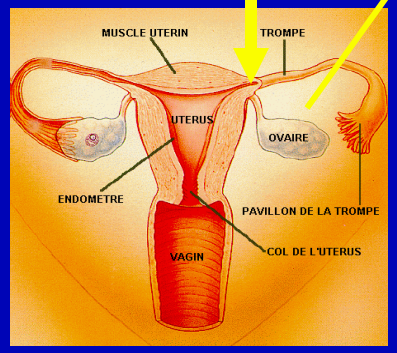
Seins



Anti-estrogènes

Aromatase

Anti-aromatase



Ovaires

Ovariectomie

Chimiothérapie

Fractures ostéoporotiques et traitement par IAs

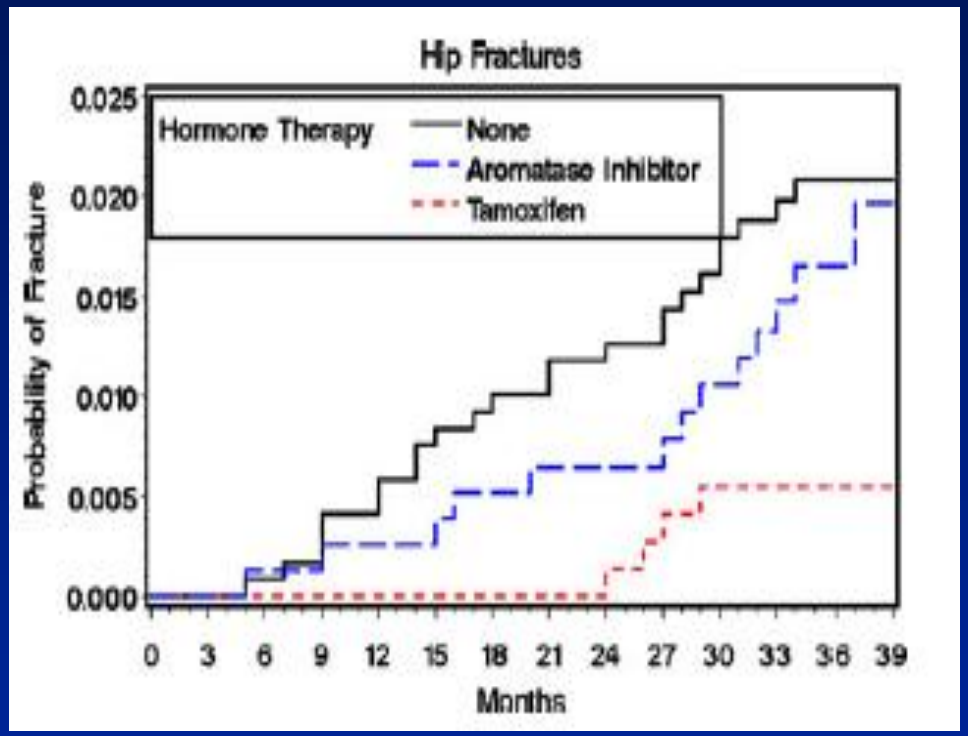
Essais (reférence)	Nombre de fractures/ population	Inhibiteurs de l'aromatase	Contrôles	p
Anastrozole				
- ATAC [9, 19]	356/5 216	5,9 %	3,7 % (1)	< 0,0001
- ABCSG 8/ARNO 95 [20]	50/3 224	2,0 %	1,0 % (1)	0,015
- ITA [21]	4/448	1,0 %	1,3 % (1)	0,6
Létrozole				
- MA.17 [10]	140/5 187	3,6 %	2,9 % (2)	0,24
- BIG 1-98 [22]	384/8 010	5,7%	4,0 % (1)	< 0,001
Exémestane				
- I.E.S. [11]	125/4 742	3,1 %	2,3 % (1)	0,08

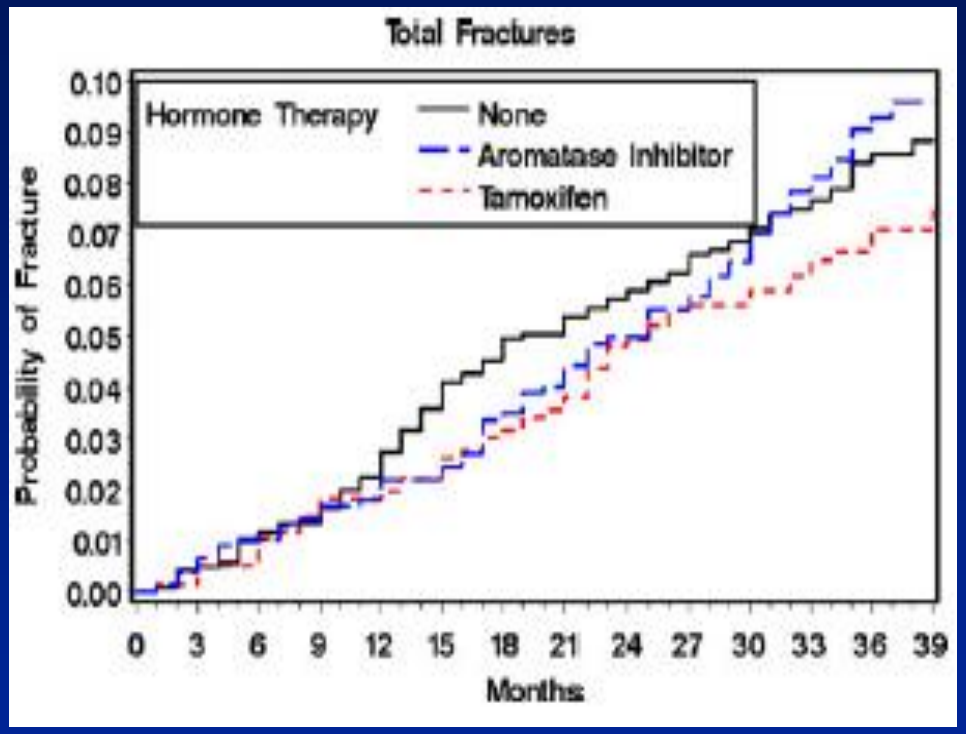
Groupe contrôle : (1) *versus* tamoxifène ; (2) *versus* placebo

D'après ATAC trialists'group, Lancet 2005 - Goss et al, J Natl Cancer Inst 2005 - Coleman E et al, Lancet Oncol 2007 – Coombes RC et al, NEJM 2004 – Jakesz R et al, Lancet 2005

Menopause Unit

Risque de fracture et cancer du sein





2,748 femmes avec K du sein
72,8 ans, 3 ans de suivi

D'après Neuner JM, Osteoporosis Int 2010

Menopause Unit

Risque de fracture et cancer du sein

Cancer type	≤1 year	1–5 years	>5 years
Mouth, pharynx and salivary glands	2.53 (0.56–11.4)	1.17 (0.64–2.15)	1.16 (0.70–1.91)
Oesophagus, ventricle and small intestine	1.28 (0.43–3.82)	1.68 (0.79–3.56)	0.99 (0.59–1.66)
Liver, gall bladder, pancreas	3.24 (1.49–7.05)*	4.53 (1.38–14.9)*	0.74 (0.33–1.68)
Colon and rectum	1.08 (0.69–1.70)	0.89 (0.67–1.18)	0.91 (0.75–1.10)
Nose, larynx	–	2.00 (0.82–4.90)	1.31 (0.68–2.50)
Lung	5.21 (2.97–9.16)*	3.04 (1.82–5.07)*	0.82 (0.51–1.33)
Malignant melanoma	2.05 (0.80–5.27)	0.96 (0.49–1.89)	0.83 (0.54–1.29)
Non melanoma skin cancer	1.06 (0.66–1.70)	0.96 (0.75–1.22)	1.12 (0.87–1.45)
Kidney and urinary tract	1.91 (1.00–3.62)*	1.50 (0.99–2.25)	1.11 (0.82–1.51)
Breast cancer (women only)	1.03 (0.63–1.69)	0.94 (0.74–1.20)	0.90 (0.76–1.07)
Female genitalia (women only)	1.25 (0.60–2.61)	0.81 (0.53–1.23)	0.86 (0.70–1.05)
Male genitalia (men only)	1.69 (0.31–9.37)	1.17 (0.32–4.27)	1.61 (0.59–4.39)
Prostate cancer (men only)	1.70 (0.95–3.03)	1.70 (1.20–2.40)*	1.30 (0.88–1.93)
Primary bone cancer	15.0 (1.45–155)*	2.56 (0.84–7.76)	1.74 (0.37–8.12)
Lymphomas and leukaemia	2.49 (1.27–4.89)*	0.89 (0.53–1.49)	1.13 (0.76–1.68)
Multiple myeloma	6.00 (1.68–21.4)*	1.76 (0.76–4.05)	0.60 (0.20–1.79)
Bone metastases	6.50 (2.78–15.2)*	2.91 (1.19–7.12)*	0.82 (0.25–2.65)
Other metastases excl. bone	2.34 (1.43–3.82)*	1.65 (1.00–2.71)*	1.14 (0.75–1.75)
Other and non-specified	1.12 (0.49–2.57)	1.05 (0.61–1.80)	1.15 (0.72–1.84)

6 411 femmes avec K du sein
72,8 ans, 8 ans après le diagnostic

D'après Vestergaard P, Ann Oncol 2009

Menopause Unit

Risque de fracture et cancer du sein

	All fractures			Nonpathologic, nonincidental fractures owing to moderate trauma		
Fracture site	Obs	Exp	SIR (95% CI)[b]	Obs	Exp	SIR (95% CI)[b]
Skull/face	11	4.03	**2.7 (1.4–4.9)**	6	2.30	2.6 (0.96–5.7)
Hands/fingers	24	14.1	**1.7 (1.1–2.5)**	12	8.44	1.4 (0.7–2.5)
Distal forearm	22	28.2	0.8 (0.5–1.2)	16	22.6	0.7 (0.4–1.2)
Other arm	26	21.6	1.2 (0.8–1.8)	21	17.9	1.2 (0.7–1.8)
Clavicle/scapula/sternum	14	6.13	**2.3 (1.2–3.8)**	6	3.45	1.7 (0.6–3.8)
Ribs	62	23.0	**2.7 (2.1–3.4)**	29	18.2	**1.6 (1.1–2.3)**
Thoracic/lumbar vertebrae	152	26.9	**5.7 (4.8–6.6)**	52	27.3	**1.9 (1.4–2.5)**
Cervical vertebrae	6	1.60	**3.8 (1.4–8.2)**	3	0.56	**5.3 (1.1–16)**
Pelvis	30	14.9	**2.0 (1.4–2.9)**	18	12.6	1.4 (0.8–2.2)
Proximal femur	33	25.6	1.3 (0.9–1.8)	25	23.0	1.1 (0.7–1.6)
Other leg	40	32.5	1.2 (0.9–1.7)	26	22.2	1.2 (0.8–1.7)
Feet/toes	26	24.0	1.1 (0.7–1.6)	12	8.60	1.4 (0.7–2.4)
Any site	270	146	**1.8 (1.6–2.1)**	148	132	1.1 (0.95–1.3)

Suivi médian 10.4 ans; 42% suivie → DC
A 15 ans, 51% en vie

D'après Melton III LJ, J Bone Miner Res 2012

Menopause Unit

Risque de fracture et cancer du sein

	All women	Premenopausal at diagnosis (N = 102)		Postmenopausal at diagnosis (N = 503)		
	Any Fx (n = 568)	Any Fx (n = 49)	Pathologic Fx (n = 22)	Any Fx (n = 518)	Pathologic Fx (n = 64)	Osteoporotic Fx[b] (n = 119)
Risk factor	HR (95% CI)[c]	HR (95% CI)[c]	HR (95% CI)[c]	HR (95% CI)[c]	HR (95% CI)[c]	HR (95% CI)[c]
Postmenopausal at diagnosis	**2.0 (1.1–3.4)**	NA	NA	NA	NA	NA
Stage III/IV at diagnosis	**2.9 (2.0–4.3)**	2.3 (0.6–8.2)	2.2 (0.3–17)	**2.9 (2.0–4.3)**	**10 (4.7–20)**	**2.7 (1.4–5.6)**
Metastasis to bone	**8.5 (5.3–14)**	**23 (11–47)**	**58 (14–240)**	**7.1 (4.2–12)**	**91 (45–184)**	1.7 (0.4–6.1)
Bilateral oophorectomy	1.1 (0.8–1.5)	3.0 (0.9–9.3)	**6.2 (1.1–35)**	1.0 (0.8–1.4)	1.5 (0.6–4.0)	0.9 (0.5–1.5)
Used aromatase inhibitors	**2.5 (1.6–3.7)**	**11 (5.0–27)**	**44 (11–178)**	**2.0 (1.2–3.2)**	**6.4 (2.9–14)**	0.9 (0.3–2.5)
Used tamoxifen	**1.4 (1.1–1.9)**	**2.5 (1.1–5.6)**	**6.1 (2.0–19)**	**1.4 (1.1–1.8)**	**2.6 (1.1–5.9)**	1.4 (0.9–2.2)
Used other estrogen antagonists	**2.4 (1.5–4.2)**	**3.0 (1.1–7.7)**	**4.7 (1.1–20)**	**2.4 (1.3–4.5)**	**6.8 (2.7–17)**	1.8 (0.5–6.5)
Any radiation therapy	1.2 (0.95–1.6)	1.8 (0.8–4.4)	**12 (1.4–106)**	1.2 (0.9–1.5)	**3.0 (1.1–8.4)**	1.1 (0.7–1.9)
Any chemotherapy	**2.1 (1.6–2.7)**	**5.2 (2.1–13)**	**20 (1.1–363)**	**1.9 (1.5–2.6)**	**9.5 (4.4–21)**	**2.4 (1.4–4.1)**
Used glucocorticoids	**1.4 (1.1–1.8)**	**3.4 (1.7–6.9)**	**13 (1.6–103)**	1.3 (0.99–1.7)	1.6 (0.7–3.7)	1.6 (0.97–2.5)
Prior osteoporotic fracture	**1.7 (1.2–2.4)**	**2.6 (1.3–5.3)**	18 (0.2–1630)	**1.7 (1.2–2.3)**	0.6 (0.2–2.0)	1.7 (0.95–2.9)
Used bisphosphonates	**1.6 (1.1–2.2)**	1.9 (0.7–5.3)	2.6 (0.4–18)	**1.6 (1.2–2.2)**	**3.0 (1.4–6.5)**	**1.9 (1.1–3.3)**
Charlson comorbidity index	**1.1 (1.04–1.1)**	**1.2 (1.7–1.3)**	**1.3 (1.1–1.7)**	**1.1 (1.03–1.1)**	**1.2 (1.1–1.4)**	1.0 (0.97–1.1)
Obesity	0.8 (0.6–1.1)	1.8 (0.6–5.2)	1.8 (0.3–11)	**0.7 (0.6–0.99)**	0.5 (0.2–1.2)	**0.6 (0.3–0.9)**
Alcoholism	**1.7 (1.1–2.6)**	0.2 (0.01–2.8)	0.2 (0.01–4.4)	**1.8 (1.1–2.7)**	0.6 (0.2–2.2)	2.1 (1.0–4.4)

D'après Melton III LJ, J Bone Miner Res 2012

Conclusions

- Une DMO élevée est associée à une augmentation du risque de cancer du sein et pourrait représenter un marqueur de risque de cancer chez la femme en post-ménopause (> 65 ans)

- Les déterminants physiopathologiques de l'association DMO élevée/cancer du sein restent méconnus, mais pourraient impliquer le métabolisme des estrogènes ou d'autres voies (IGFs, FGFs….)

- Le risque fracturaire chez les femmes traitées pour un cancer du sein est multifactoriel, mais apparaît peu ou pas majoré en cas de cancer à distance de la ménopause

Menopause Unit