

La prévention des Cancers du Sein

Une histoire à raconter

SFSPM 2008

La Baule

Incidence des Cancers de la Femme

- 1980 : 73 000
 - 2000 : 117 000
- } + 60%

Cette augmentation se décompose en:

- ↑ population: 11%
 - Vieillessement : 14%
 - Risque : 35%
- } + 60%

Incidence des Cancers de la Femme

- 1980 : 73 000
 - 2000 : 117 000
- } + 60%

Cette augmentation se décompose en:

- Nombre individus : 11%
 - Vieillessement : 14%
 - ➔ – **Risque : 35%**
- } + 60%

Taux d'incidence des Cancers du Sein

- 1980 : 25 000
- 2000 : 45 000

Augmentation de 80% en 20 ans : 4% par an.

Incidence Cancers du sein/ 100 000 h suivant l'âge

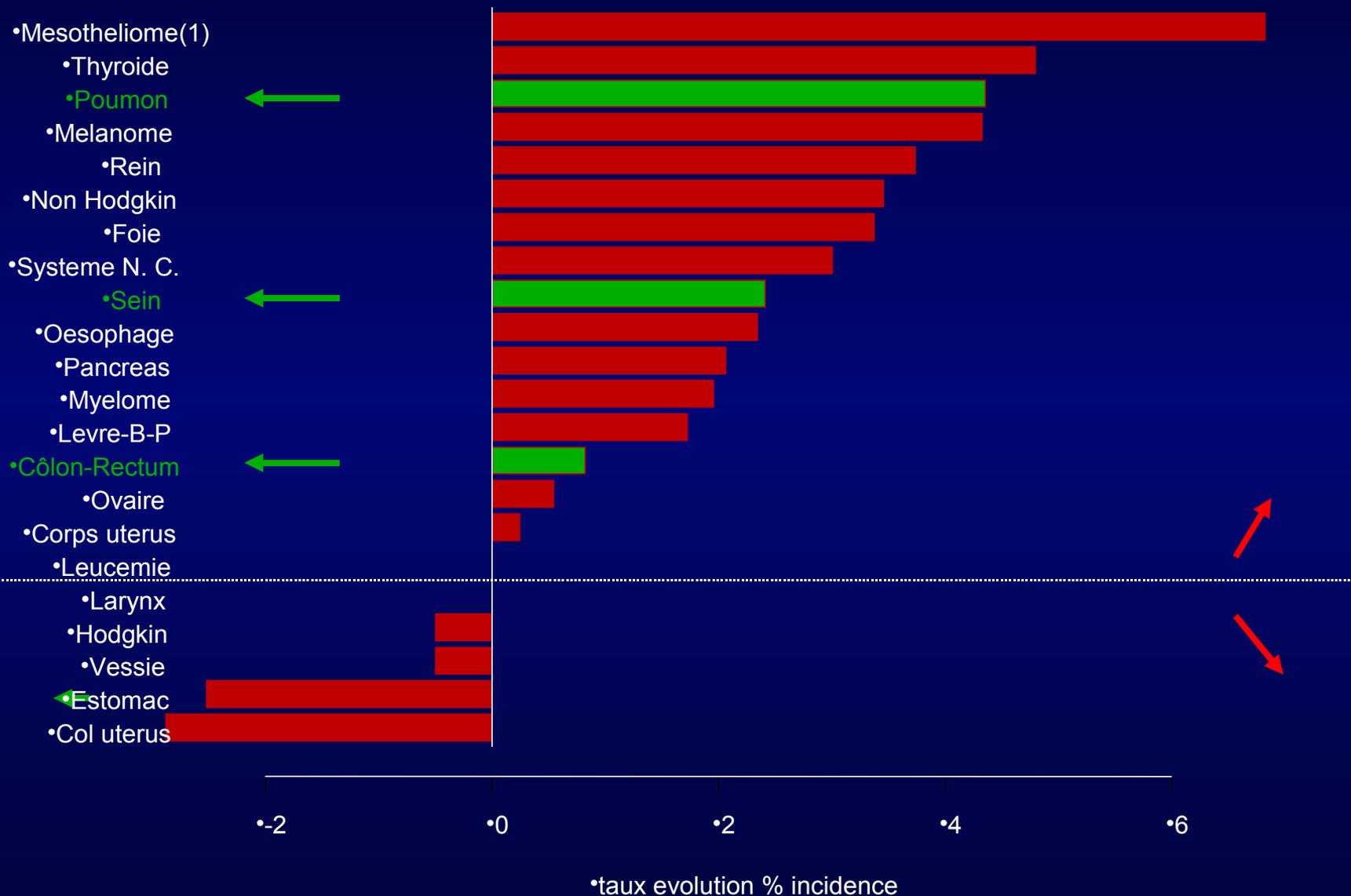
Année	Age : 30 - 49	Age \geq 50
Janvier 2000	120	350
Janvier 2001	130	380
Janvier 2002	130	400
Janvier 2003	140	415

Incidence : 2000 - 2004

- De 2000 à 2004 : + 2.1%
 - < 50 ans :  1.5%
 - > 50 ans :  2.5%
- Chiffre maximal en 2004 : **49.200**

Taux d'evolution par an (%)

Incidence Femme



(1): probablement surestimé (valeur initiale quasi nulle)

Facteurs classiques de risque

Les situations d'hyper oestrogénie
endogène ou exogène

- L'âge
- L'intervalle entre la puberté et la ménopause
- Peu d'enfants et tardifs
- L'hérédité
- L'HSM?

Agir sur le risque : âge

Age	Probabilité de développer un KS
< 40 ans	1 : 218
40 - 49 ans	1 : 62
50 - 59 ans	1 : 40
60 - 69 ans	1 : 26
70 - 79 ans	1 : 23
Tte la vie	1 : 9

Rester jeune !!!!

Vœux universel et difficile à réaliser

Agir sur le risque :
Intervalle Puberté - Ménopause

Retarder la Puberté : impossible

Agir sur le risque : Intervalle Puberté - Ménopause

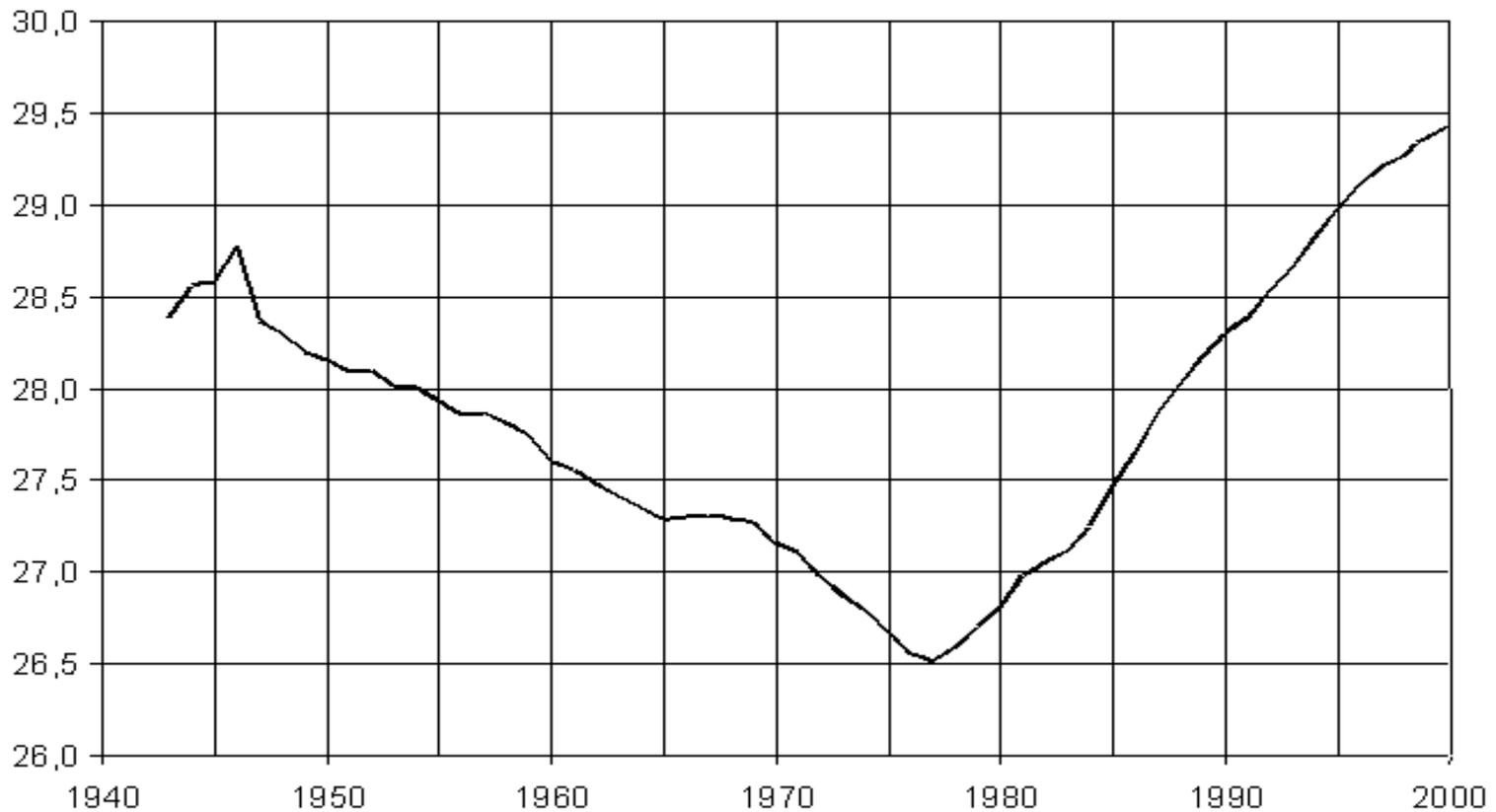
Retarder la Puberté : impossible

Ménopause	Naturelle	Ovariectomie
<35 ans	0.46	0.48
35-39 ans	0.51	0.65
40-44 ans	0.62	0.65
45-49 ans	0.70	0.72
50-54 ans	0.81	
≥ 55 ans	0.85	0.90

Méta analyse Lancet 1997

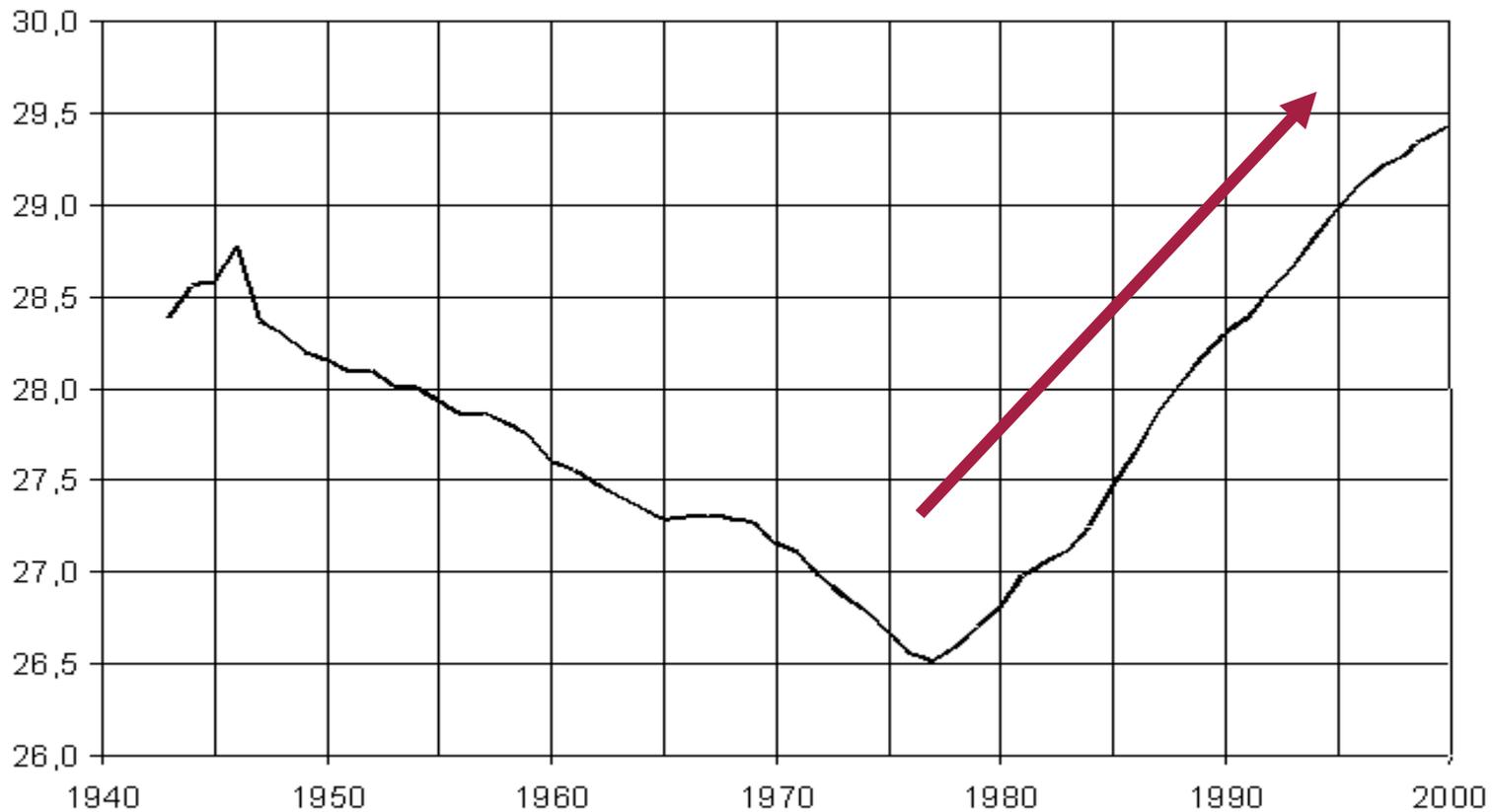
Avancer la ménopause:difficile à proposer !!!!!

1er enfant précoce



Sources : Insee, état civil (1943-98 : Insee, diverses années ; 1999-2000 : Doisneau 2002)

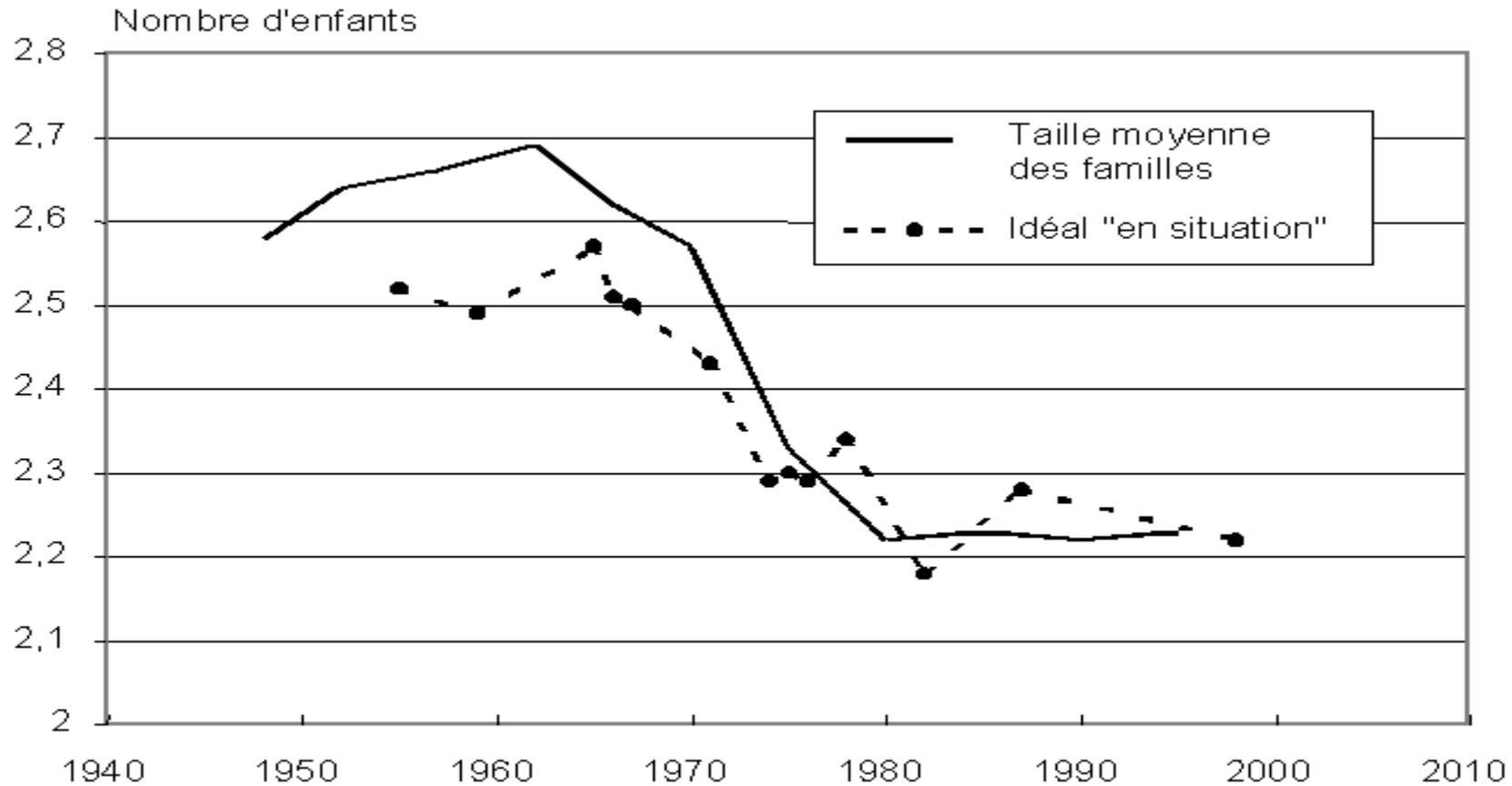
1er enfant précoce : on en prends pas le chemin



Beaucoup d'enfants



La réalité est tout autre !!!!!

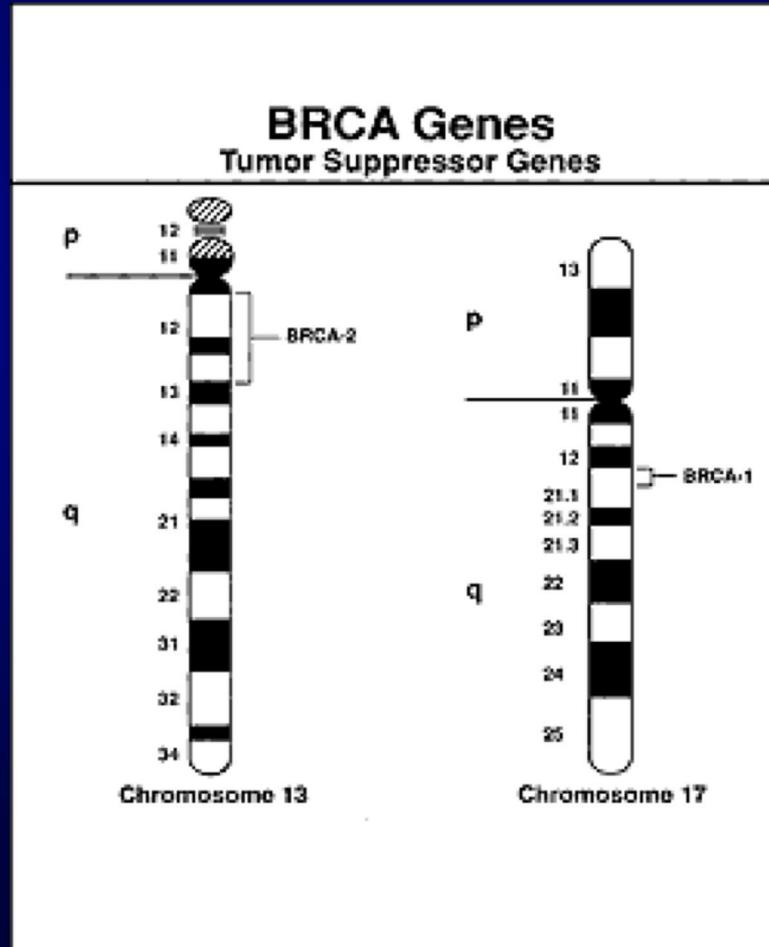


Supprimer l'HSM

Très polémique et non démontrée

Vers 1990 : BRCA 1, BRCA 2

Richard Kennedy



On ne sait pas encore

Y a t il une situation de risque
sur lequel on pouvait agir ?

Le sein controlatéral : risque multiplié par 5

Un peu d'histoire 1

- 1962 : Elwood JENSEN du Ben May Laboratory de Chicago découvre les récepteurs d'oestrogènes et démontre que leur présence est nécessaire à l'action des hormones



Un peu d'histoire 2

- 1967 : Arthur Walpole publie ses travaux sur le ICI 46 474 molécule contraceptive du rat et évoque pour la 1ère fois une action antioestrogénique clinique

Un peu d'histoire 3

1971 : Mary Cole du Christie Hospital de Manchester (ICI Pharma) démontre



l'action de cette molécule appelé Tamoxifène sur le cancer du sein métastatique : efficacité tolérance

Un peu d'histoire 4 : FDA

Le Tamoxifène

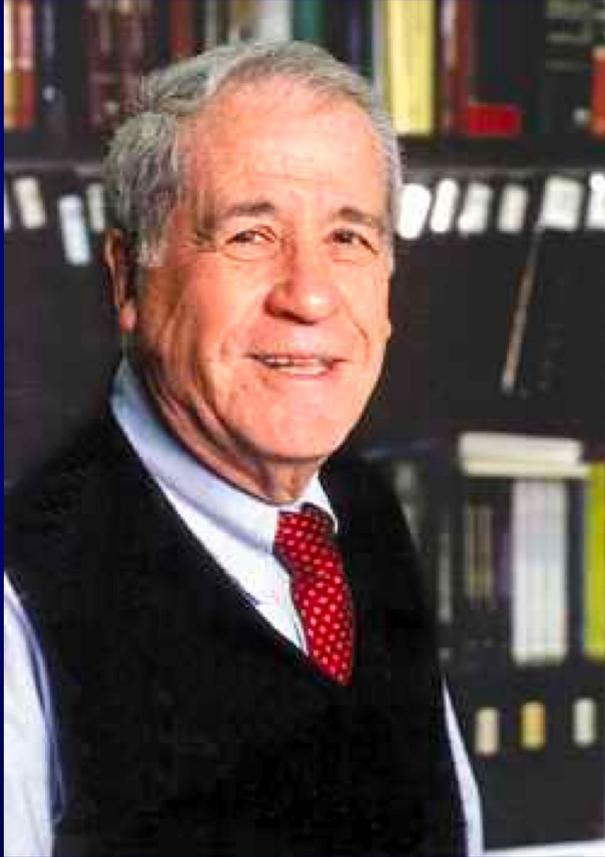
- 1977 : Cancers métastatiques
- 1985 : Adjuvants (+ CT : N+)
- 1986 : Adjuvants (sans CT)
- 1989 : Patientes non ménopausées
- 1990 : Adjuvants N-

Un peu d'histoire 4 : FDA

Le Tamoxifène

- 1977 : Cancers métastatiques
- 1985 : Adjuvants (+ CT : N+)
- 1986 : Adjuvants (sans CT)
- 1989 : Patientes non ménopausées
- 1990 : Adjuvants N- (**NSABP B14**)

Le NSABP



Bernard Fisher

1989 : NSABP B14

Le tamoxifène améliore la SSR
et la SG des cancers N- avec
RE +

Il existe une baisse du
nombre des Cancers du Sein
Controlatéral.

Fisher B et al: NEJM 1989 : 320

Les méta-analyses

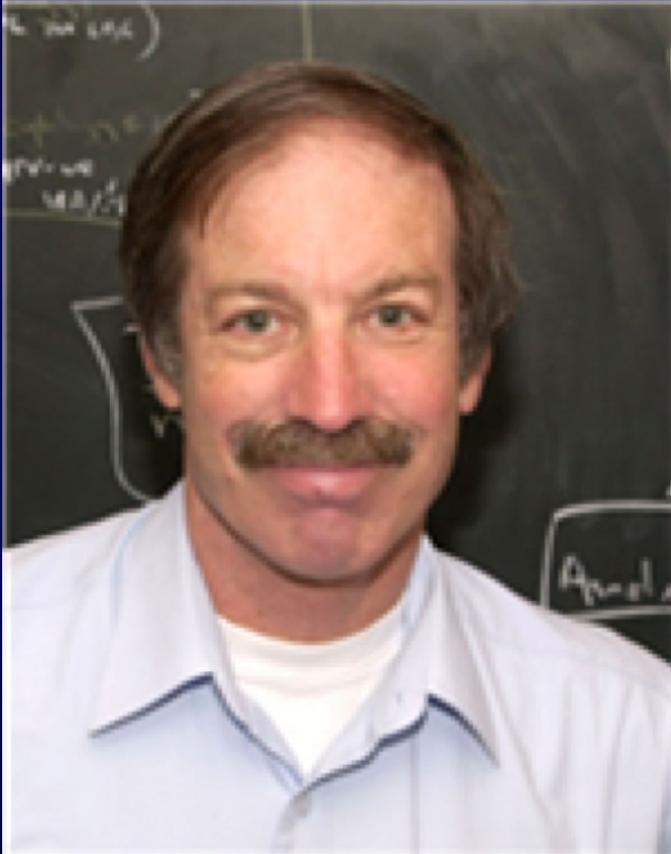


Confirmation de ces résultats par les différentes méta-analyses de **Richard Peto** d'Oxford

Prise de Tam > 2 ans : baisse de > de 50% des CCL.

Early Breast Cancer Trialists
Lancet 1992 ; 339:1-15

Dès 1986



Jack CUZICK

développe les bases scientifiques de l'utilisation du Tamoxifène (AE) en prévention des cancers du sein (E).

Il suggère un ET randomisé impliquant les femmes à risque

Calcul du risque

On criteria for evaluating models of absolute risk

Mitchell H. Gail* and Ruth M. Pfeiffer

Biostatistics Branch, Division of Cancer
Epidemiology and Genetics, National Cancer
Institute, Executive Plaza South, EPS 8032,
Bethesda, MD 20892-7244, USA

Effets collatéraux du tamoxifène

- Effets bénéfiques
 - Baisse du cholestérol
 - Augmentation de l'ostéodensitométrie
- Effets indésirables
 - Troubles thromboemboliques
 - Cancers de l'endomètre
 - Bouffées de chaleur?

Nécessité d'essais thérapeutiques

- B Fisher : bases du P1
 - Population à risque : Gail ↗
 - 5000 femmes traitées
 - 5000 femmes non traitées
 - 15 à 20 ans de suivi
 - Objectif : 25% de réduction des cancers + bénéfices collatéraux sur l'os et le cholestérol

Le Royal Marsden à Londres



Trevor Powles

Etude préliminaire de
200 femmes à risque,
âgées de 35 à 65 ans
Bonne tolérance

2nde Etude randomisée
De 2500 femmes
Tamoxifène 20 mg 8 ans

Royal Marsden : résultats

- Bonne tolérance : bonne compliance
- Amélioration de la densitométrie osseuse
- Chute du cholestérol (LDL)

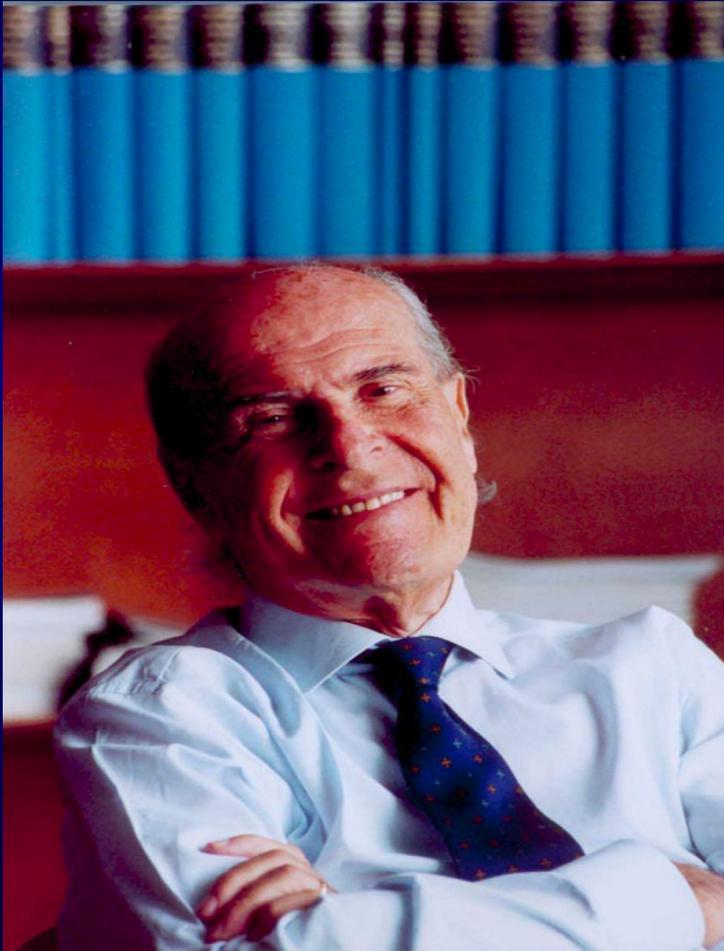
Mais

- Troubles de la coagulation
- Kystes des ovaires (préménopausées)
- Hypertrophie endomètre : ↗ hystérectomies

Et pour les cancers du sein ?

- 34 dans le groupe traité,
- 36 dans le groupe témoin !!!!!!!!

Les Complications utérines



- Essai italien

Umberto Veronesi

- Les femmes ne sont pas à risque (↘)
- Elles ont subi une Hystérectomie

Début : 1992

Difficultés de recrutement
5408 femmes

Cancers : bras traité 19

Bras placebo : 22

Découverte du Raloxifène



Craig Jordan

Pouvoir antioestrogénique

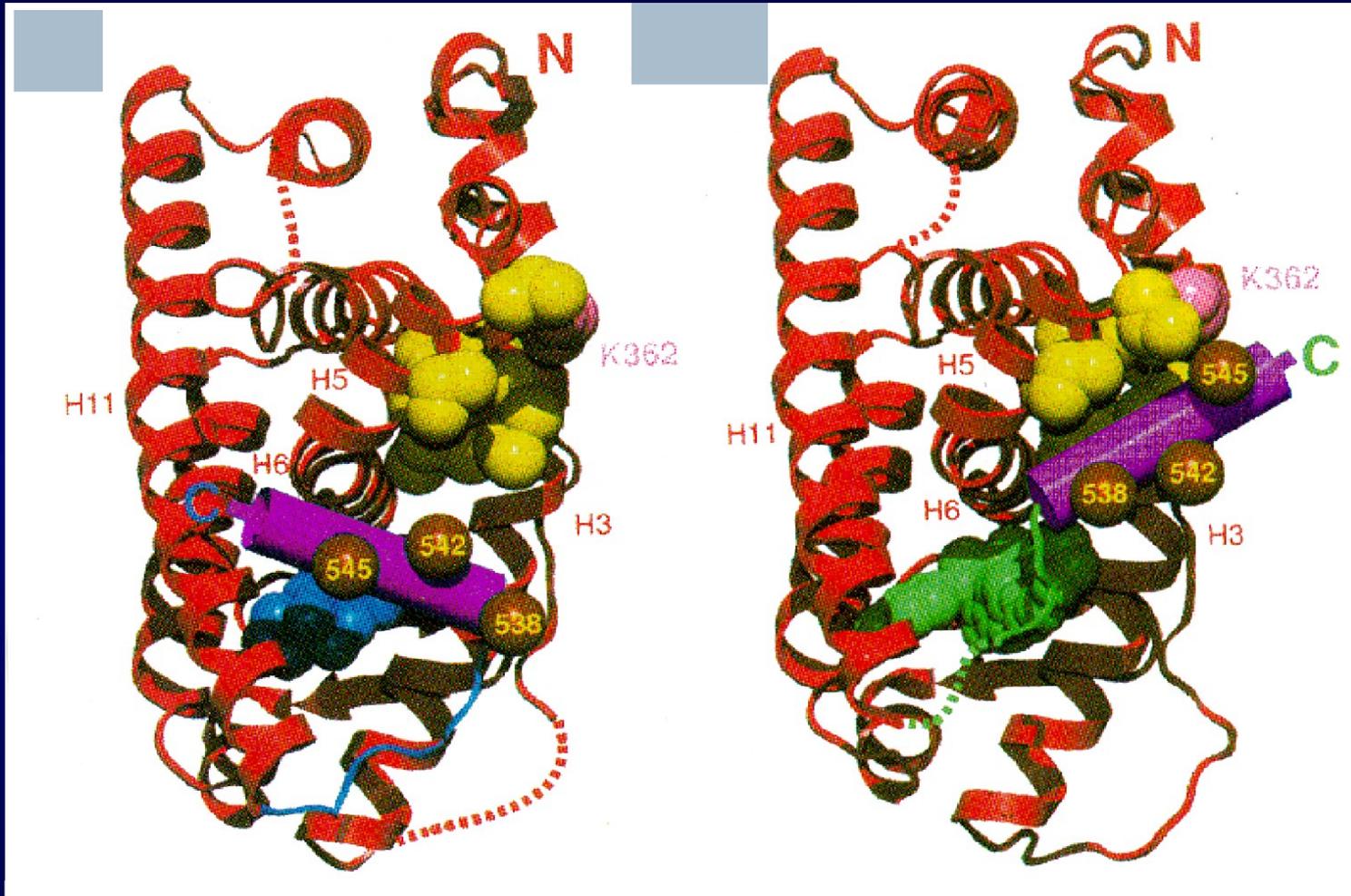
Identique

Pas d'action sur l'utérus

Bon effet sur la densité

Osseuse (RJ Cummings)

Estradiol and Raloxifene Occupy the Same Ligand Binding Site



Estradiol, $K_d = 86$ pM

Raloxifene, $K_d = 54$ pM

Nécessité d'ET de + grande envergure

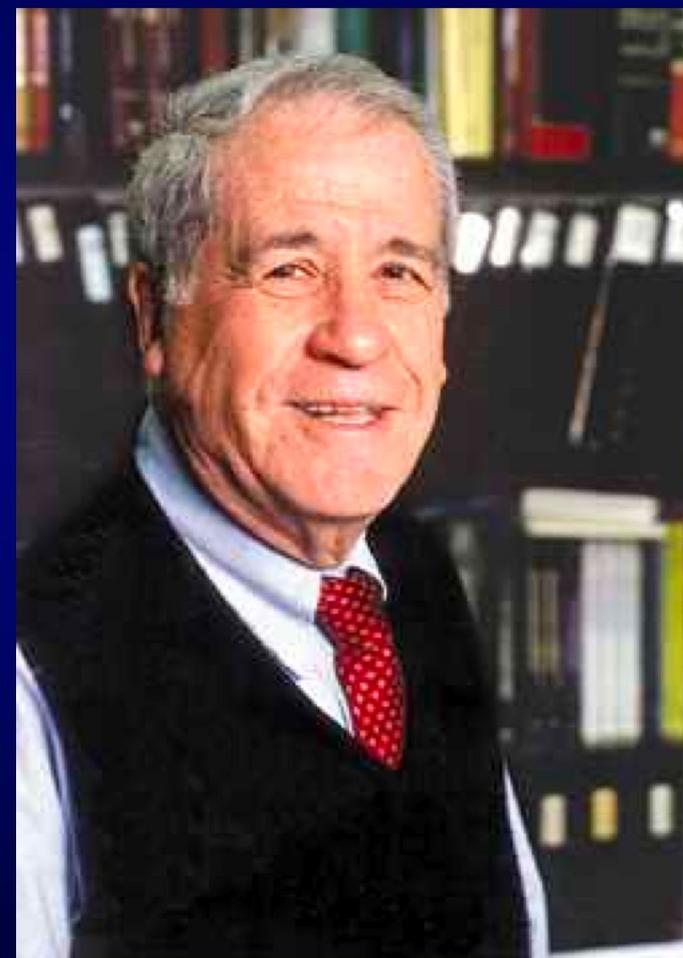
1992 : lancement du
l'essai du NSABP

The Breast Cancer
Prevention Trial

P1

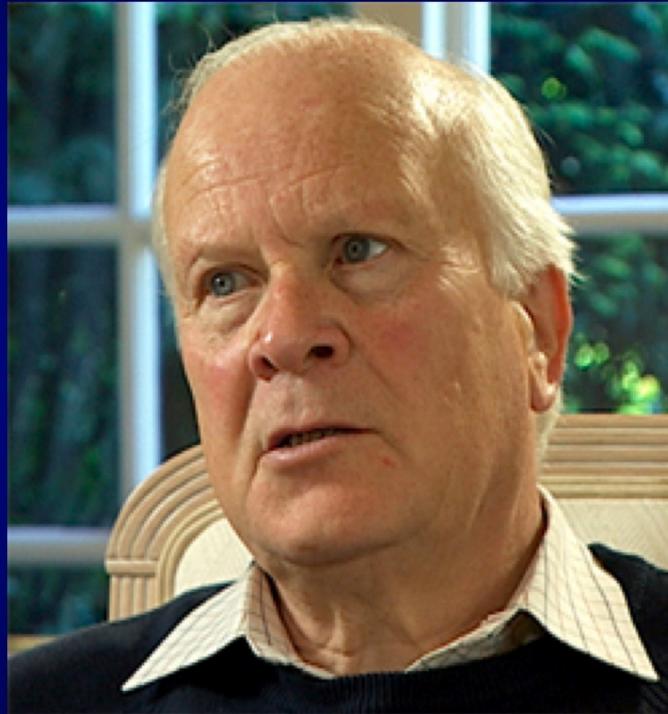
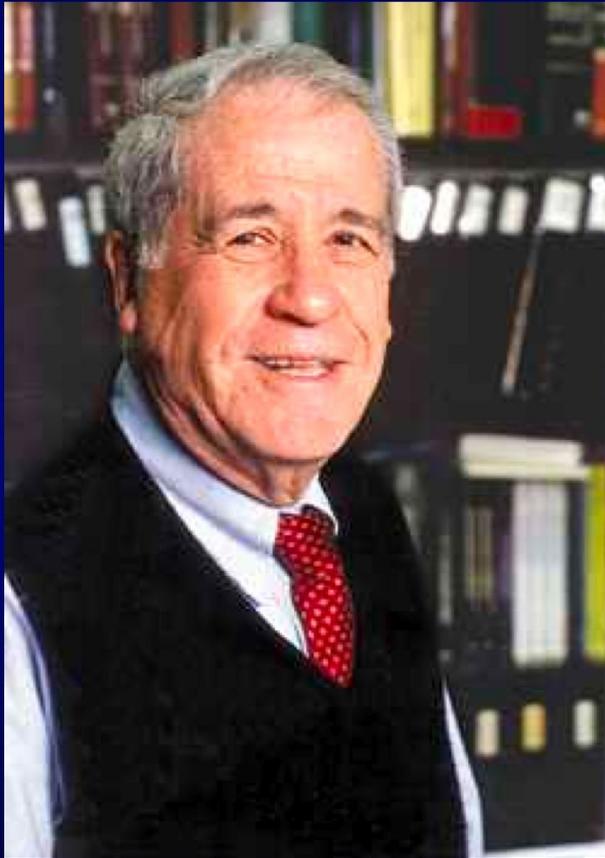
16 000 femmes à risque

Calculettes de calcul du
Gail > 1.6



1991 : Orlando

Congrès sur la durée du Tam adjuvant



Michael Baum



IBIS

Essai Franco-Anglais

- France divisée en 20 régions : comité opérationnel de 80 personnes
 - Un oncologue médical d'un CLCC
 - Un oncologue médical hors CLCC
 - Un radiologue
 - Un chirurgien

Autour du B14

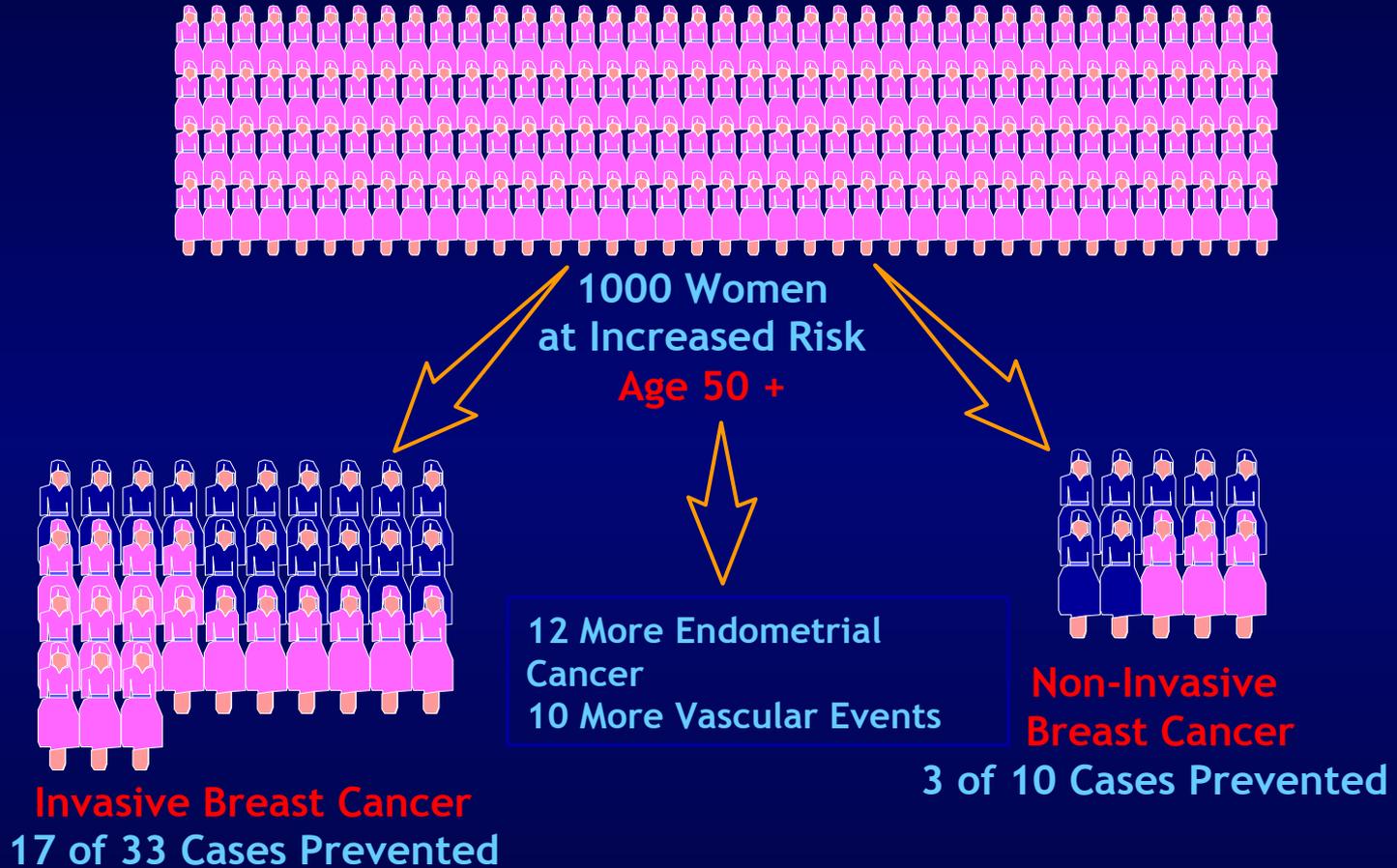
- 1994 : Augmentation des cancers de l'endomètre : JNCI; 86: 527
- 1996 : Confirmation des résultats d'efficacité et sur les cancers du sein controlatéral: JNCI ; 88 : 1529

1998 : publication du P1 : NCI + NSABP

- Sur internet
- Sans attendre la fin du recrutement (13500)
- Lève l'aveugle : survie impossible à calculer
- Réduction de l'incidence de 45%

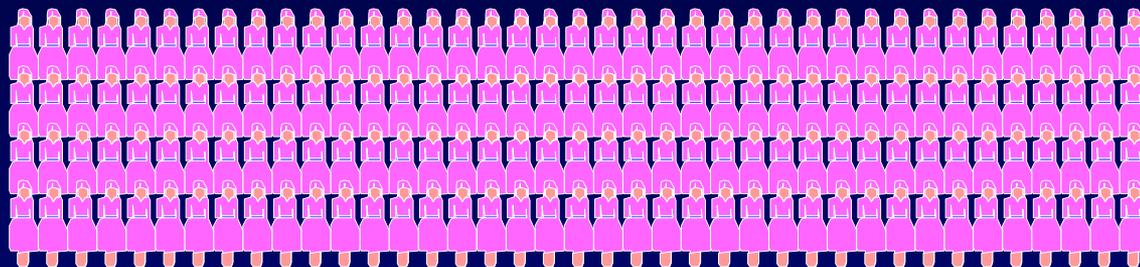
Risques et bénéfices du BCPT

Age 50+

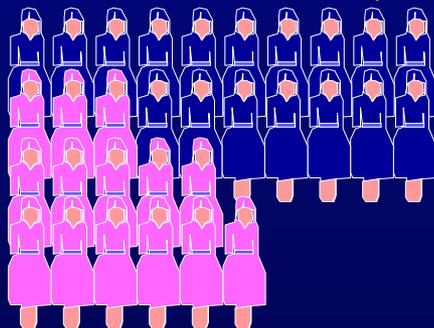


Risques et bénéfices du BCPT

Age 35-49

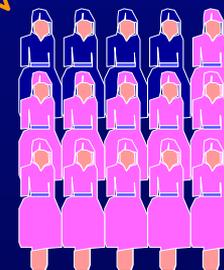


1000 Women
at Increased Risk
Age 35 - 49



Invasive Breast Cancer
14 of 31 Cases Prevented

No Effect on:
Endometrial Cancer
or Vascular Events



**Non-Invasive
Breast Cancer**
11 of 15 Cases Prevented

Invasive breast cancer risk reduction¹

49%

RELATIVE RISK
REDUCTION vs PLACEBO
($p < .00001$)
(RR: 0.51, 95% CI, 0.39–0.66)

1.3%

ABSOLUTE RISK
REDUCTION
(AR: placebo 2.6%; tamoxifen 1.3%)

La prévention : histoire d'une logique



Résultats complémentaires du P1

- **Effets bénéfiques secondaires**

- Fractures ostéoporotiques
- Infarctus du myocarde
- Angors et coronaropathies

} NS

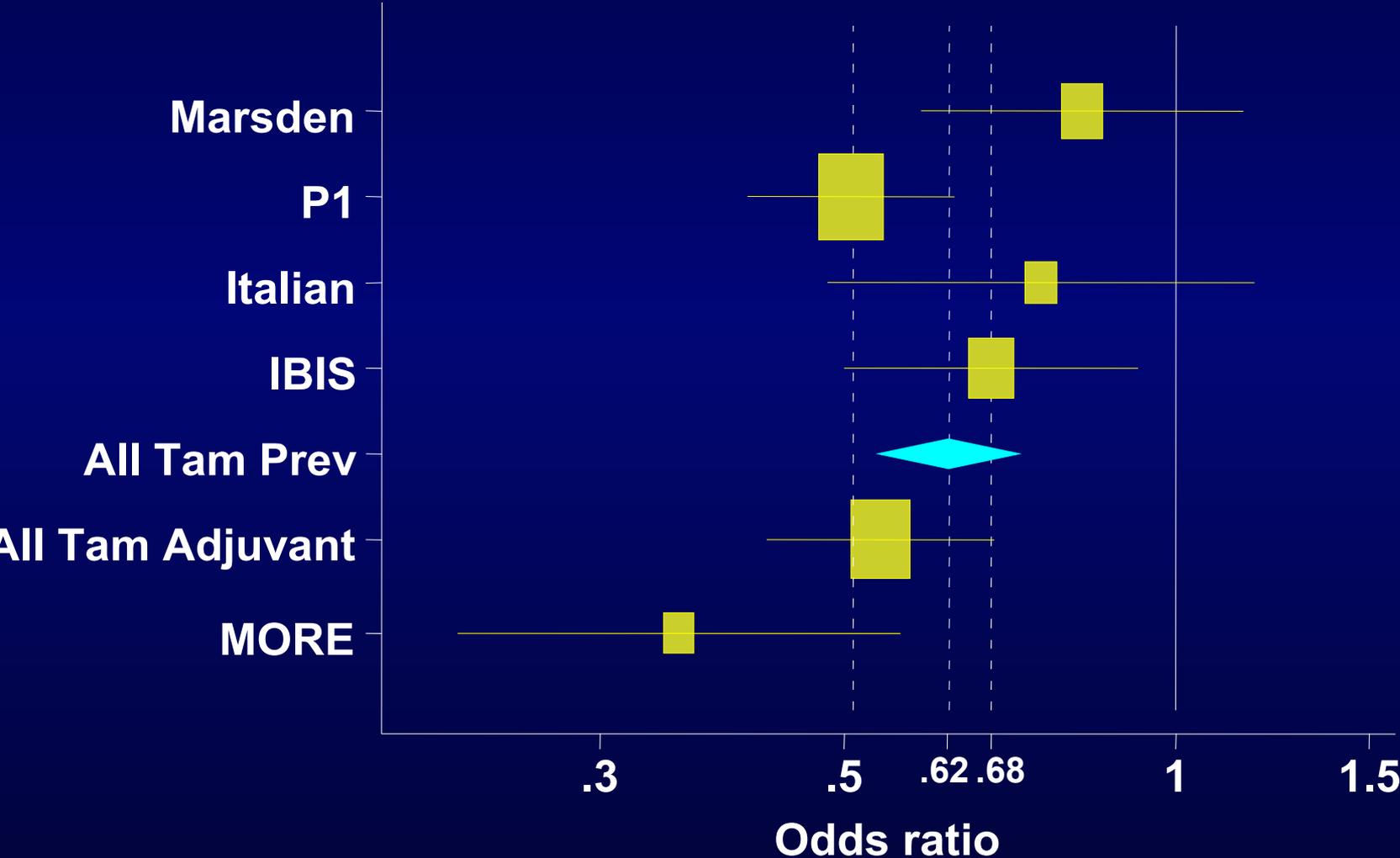
- **Effets non désirables**

- Cancers de l'endomètre
- Thromboses veineuses
- Embolie pulmonaire
- Cataractes

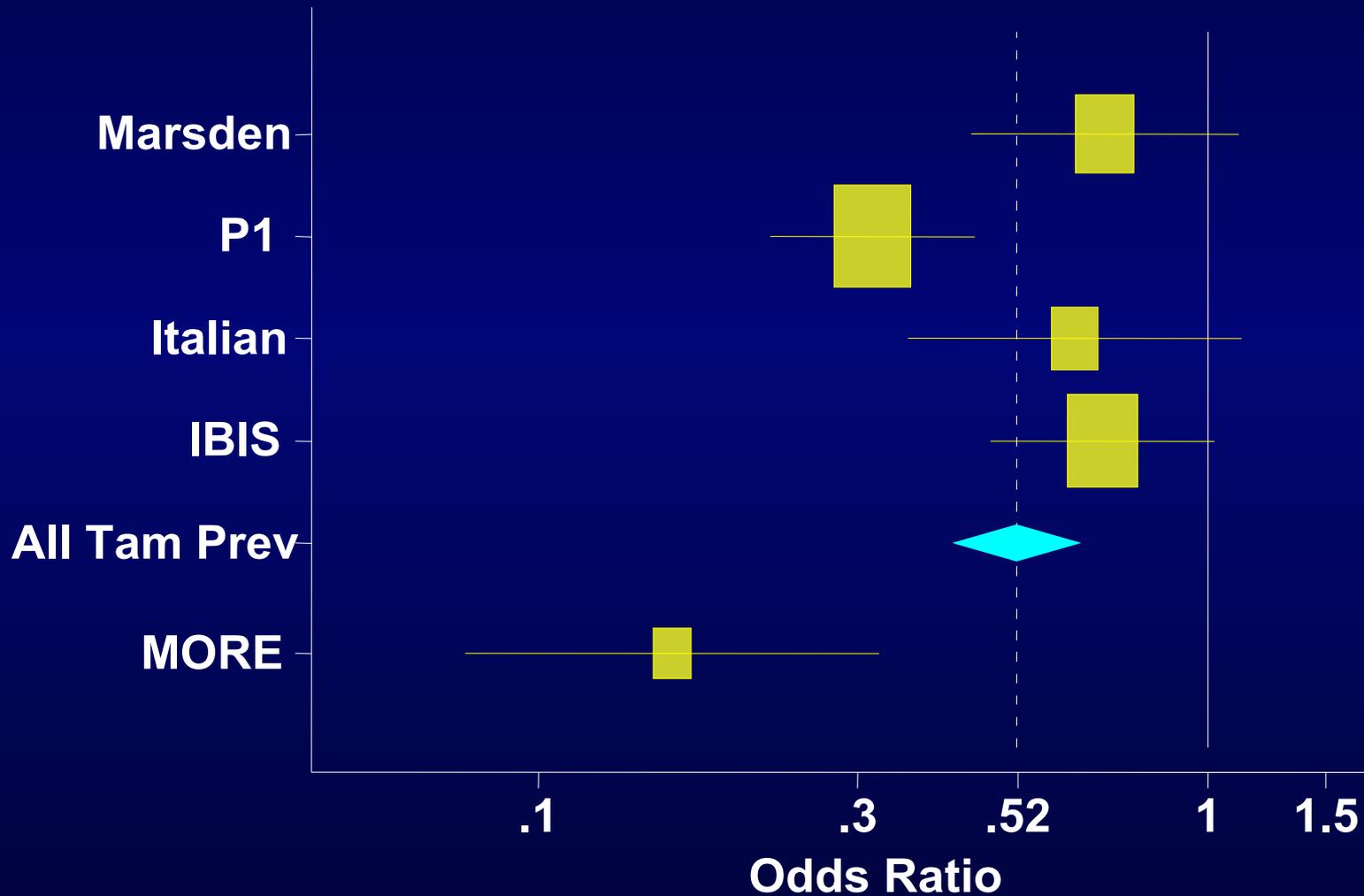
} Plus nombreux

Overview : All Breast Cancers

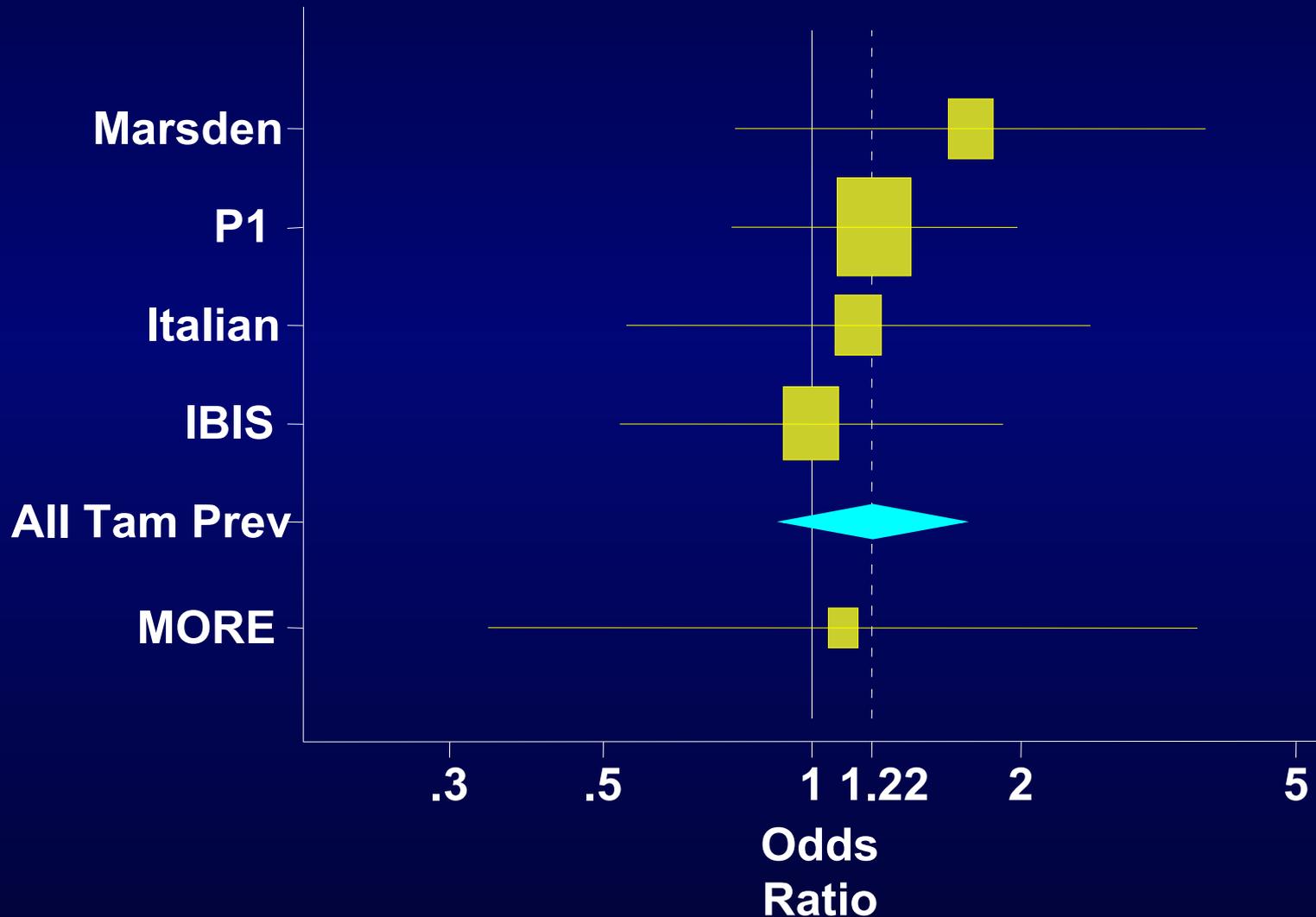
Including DCIS, except adjuvant



Overview : ER Positive Invasive Breast Cancer



Overview : ER Negative Invasive Breast Cancer



Outcome in 1000 women at high risk of breast cancer followed for 5 years

	No Treatment	Tamoxifen for 5 years
Breast Cancer	30	19
VTE	6	12
Endometrial Cancer	2	5

NSABP STAR Schema

Risk-Eligible
Postmenopausal Women

STRATIFICATION

- Age
- Gail Model Risk
- Race
- History of LCIS

TAMOXIFEN
20 mg/day
x 5 years

RALOXIFENE
60 mg/day
x 5 years



STAR : P2

19 750 personnes
recrutées

77 000 personnes
années de suivi

47,3 mois

NSABP P-2 (STAR) and NSABP P-1 Comparison

P1 : 13 388 pts vs P2 : 19 747 pts

P-2 Invasive Breast Cancer Events

	<u>TAM</u>	<u>RLX</u>
TOTAL cases	163	168
Age <50	7	8
Age 50-59	83	78
Age 60+	73	82
Prior LCIS	33	33
No prior LCIS	122	121
Prior Atypical Breast Hyperplasia	41	47

P-1 Invasive Breast Cancer Events

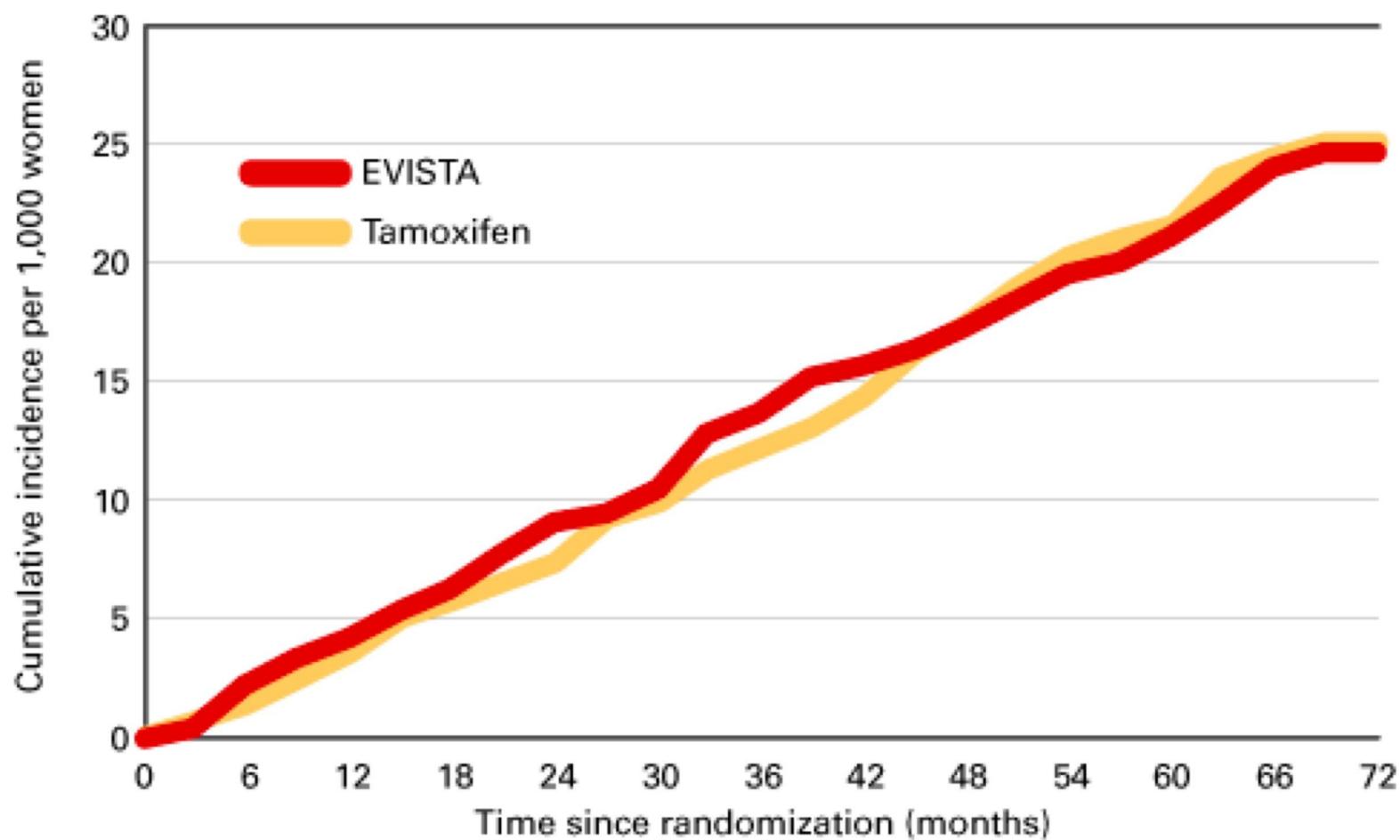
	<u>PLC</u>	<u>TAM</u>
TOTAL	175	89*
Age <50	68	38*
Age 50-59	50	25*
Age 60+	57	26*
Prior LCIS	18	8
No prior LCIS	157	81*
Prior Atypical Breast Hyperplasia	23	3*

*significant difference between treatment groups, within the trial.

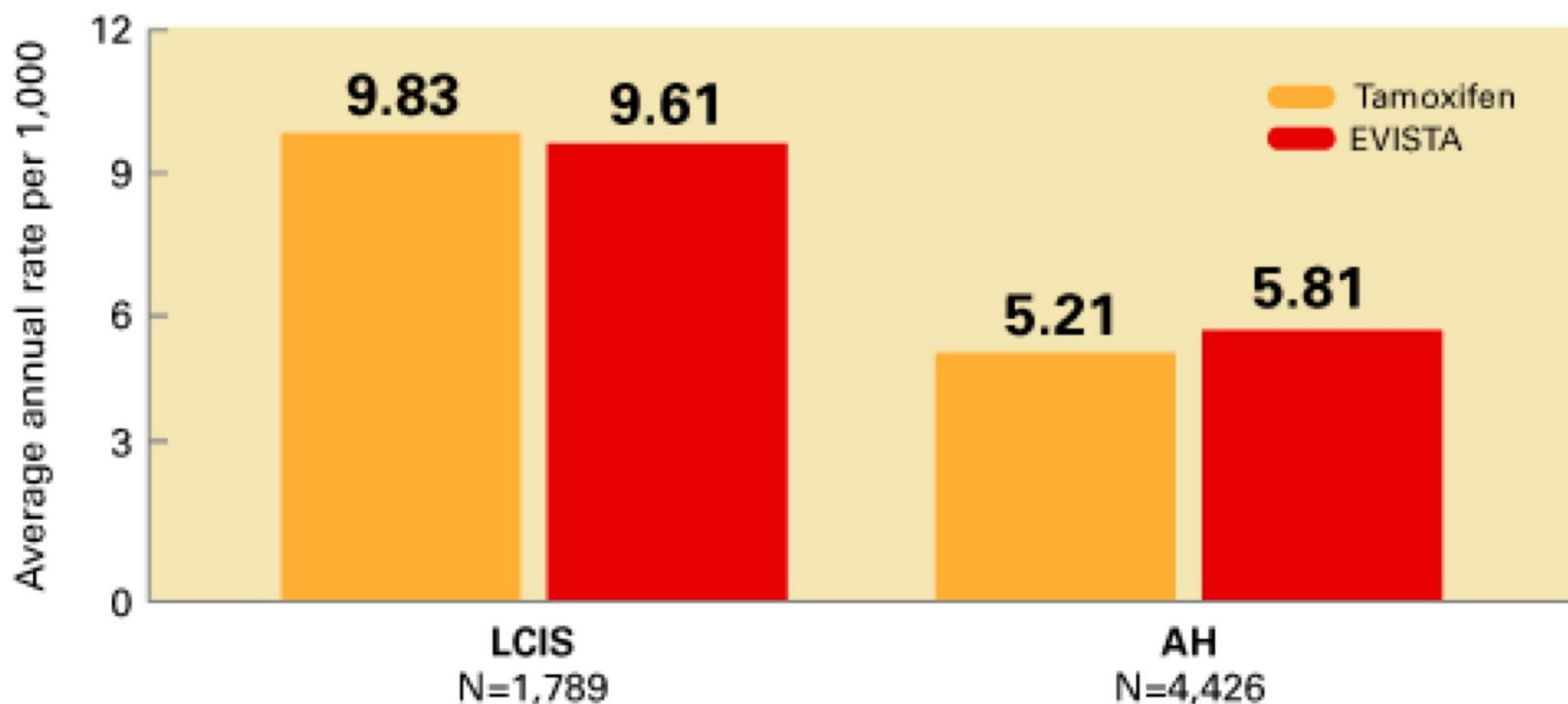
P1: Fisher B, et al. J Natl Cancer Inst 1998;90:1371-88

P2: Vogel VG et al. JAMA Online June 5, 2006 doi:10.1001/jama.295.23.joc60074

Cumulative incidence of invasive breast cancer^{2,3}



STAR–Invasive breast cancers by history of atypical hyperplasia (AH) and lobular carcinoma *in situ* (LCIS)²



	Tamoxifen	EVISTA
Uterine cancer	36 cases of uterine cancer	23 cases of uterine cancer
Uterine hyperplasia*	84 cases of uterine hyperplasia	14 cases of uterine hyperplasia
Hysterectomy*	244 hysterectomies	111 hysterectomies
Ischemic heart disease	114 cases	126 cases
Stroke and TIA	53 strokes; 41 TIAs	51 strokes; 50 TIAs
Thromboembolic events*	141 cases of deep vein thrombosis and pulmonary embolism	100 cases of deep vein thrombosis and pulmonary embolism
Fractures	104 cases of 1 type of fracture; 26 hip fractures	96 cases of 1 type of fracture; 23 hip fractures
Cataracts*	394 cases of cataracts; 260 cataract surgeries	313 cases of cataracts; 215 cataract surgeries
Deaths	101 deaths	96 deaths

2004

- On est dans une impasse
- Bénéfices obérés par les effets secondaires

A large, white, sans-serif question mark is centered on the slide, positioned below the list of points. It is a simple, clean design with a small square dot at the bottom.

Les bonnes nouvelles

- Australie
- Etats-Unis
- Nouvelle Zélande
- Canada
- Allemagne

- France

Incidence 2004 - 2006

- De 2004 à 2006

- ↓ 4.3% entre 2004 et 2005 et de
- ↓ 3.3% entre 2005 et 2006

	< 50 ans	> 50 ans
2004 - 2005	↓ 0.5%	↓ 6%
2005 - 2006	↑ 2%	↓ 5,3% - 7 700 cancers

Incidence Cancers du sein

Année	Age : 30 - 49	Age \geq 50
Janvier 2000	120	350
Janvier 2001	130	380
Janvier 2002	130	400
Janvier 2003	140	415
Janvier 2004	140	405
Janvier 2005	140	405

Une histoire qui se termine bien

- Bénéfices sans effets secondaires
- Bénéfices surtout pour les femmes ménopausées
- Raison : ???
 - Arrêt de l'HSM?
 - Dépistage depuis 20 ans?
 - Changement habitudes alimentaires?

MERCI

