



Prévention médicamenteuse non hormonale dans le cancer du sein

Dr Campone Mario*,

**Dr Berton Rigaud Dominique, Dr Bourbouloux Emmanuelle, Dr Frenel
Jean-Sébastien, Dr L'Haridon Tiffene, Dr Sadot Sophie, Dr Zanetti Alain.**

***Institut Régional de Cancérologie Nantes Atlantique
CLCC-Centre René Gauducheau**

Centre de Recherche en Cancérologie : Unité INSERM 892

Introduction

- Cancer du sein problème de Santé Publique
- Sporn définit la chimioprévention comme l'utilisation d'un agent pharmacologique naturel ou synthétique qui inhibe ou « reverse » le processus de cancérogenèse.
- FDA autorise en 1999 le TAM en prévention
 - TAM diminue l'incidence du cancer du sein ER+ de 48% sans toutefois réduire l'incidence des cancers du sein ER-
- Que faire pour diminuer incidence cancer du sein ER- et ER+ ?

Identification des cibles thérapeutiques potentielles

La carcinogénèse selon les Anciens concepts

INITIATION →

Cellule normale

Cellule initiée

Hyperplasie épithéliale

Hyperplasie épithéliale atypique

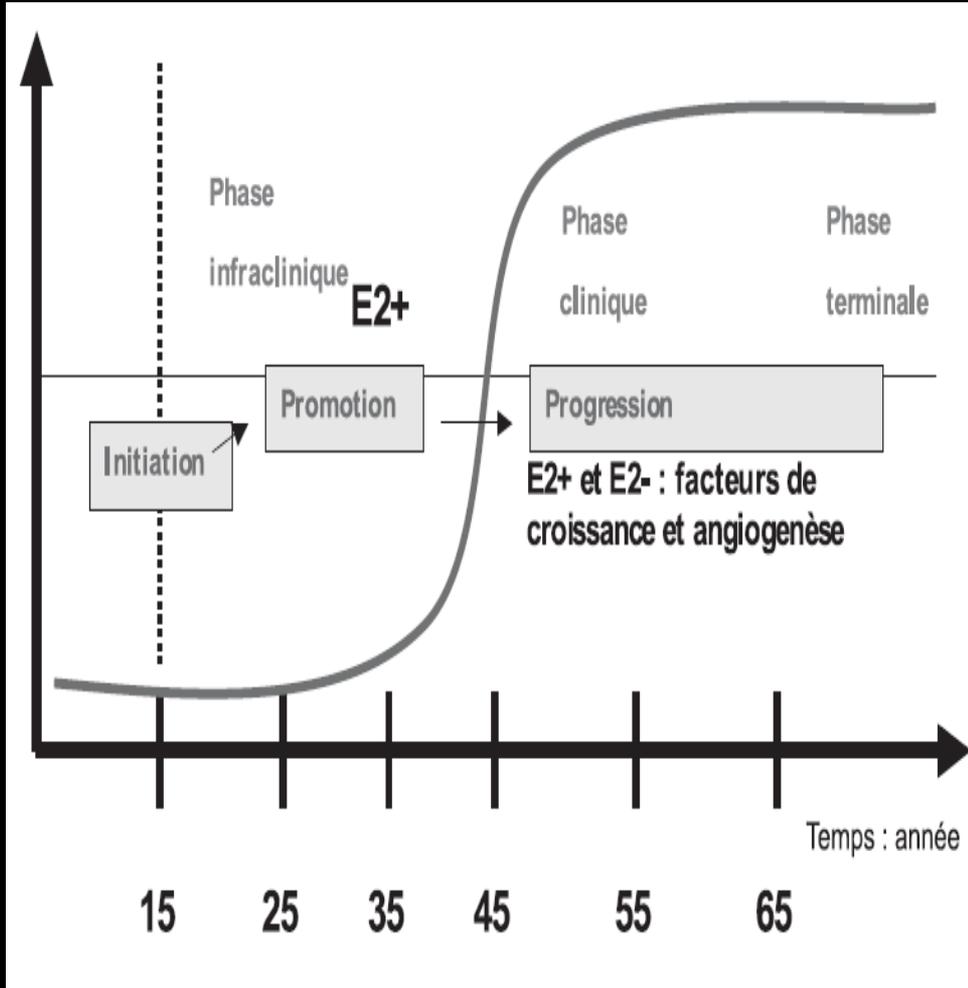
Dysplasie

Carcinome in situ

Carcinome infiltrant

PROMOTION

PROGRESSION



Nouvelle définition de la
carcinogenèse selon
Sporn et Suh

Evénements génétiques

Mutation
Délétion
amplification

**Activation des
proto_oncogènes**

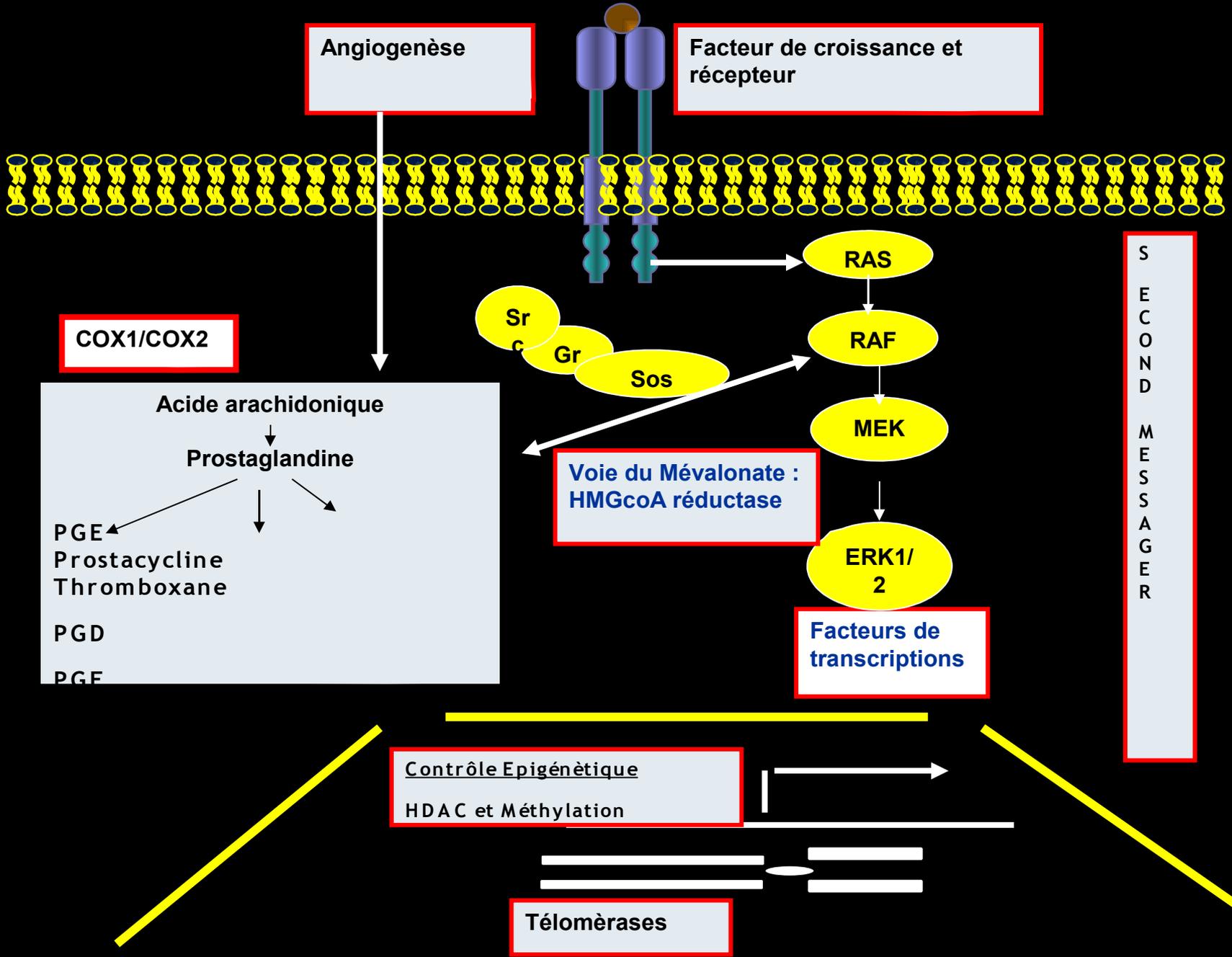
Cellule
mammaire

Environnement

Evénements Epigénétiques

Méthylation
Acetylation Histone

Inactivation des anti-oncogènes



Angiogenèse

Facteur de croissance et récepteur

COX1/COX2

Acide arachidonique
↓
Prostaglandine
↓
PGE
Prostacycline
Thromboxane
PGD
PGE

Sr
Gr
Sos

RAS

RAF

MEK

ERK1/2

Voie du Mévalonate :
HMGcoA réductase

Facteurs de transcriptions

SECONDE MESSAGES

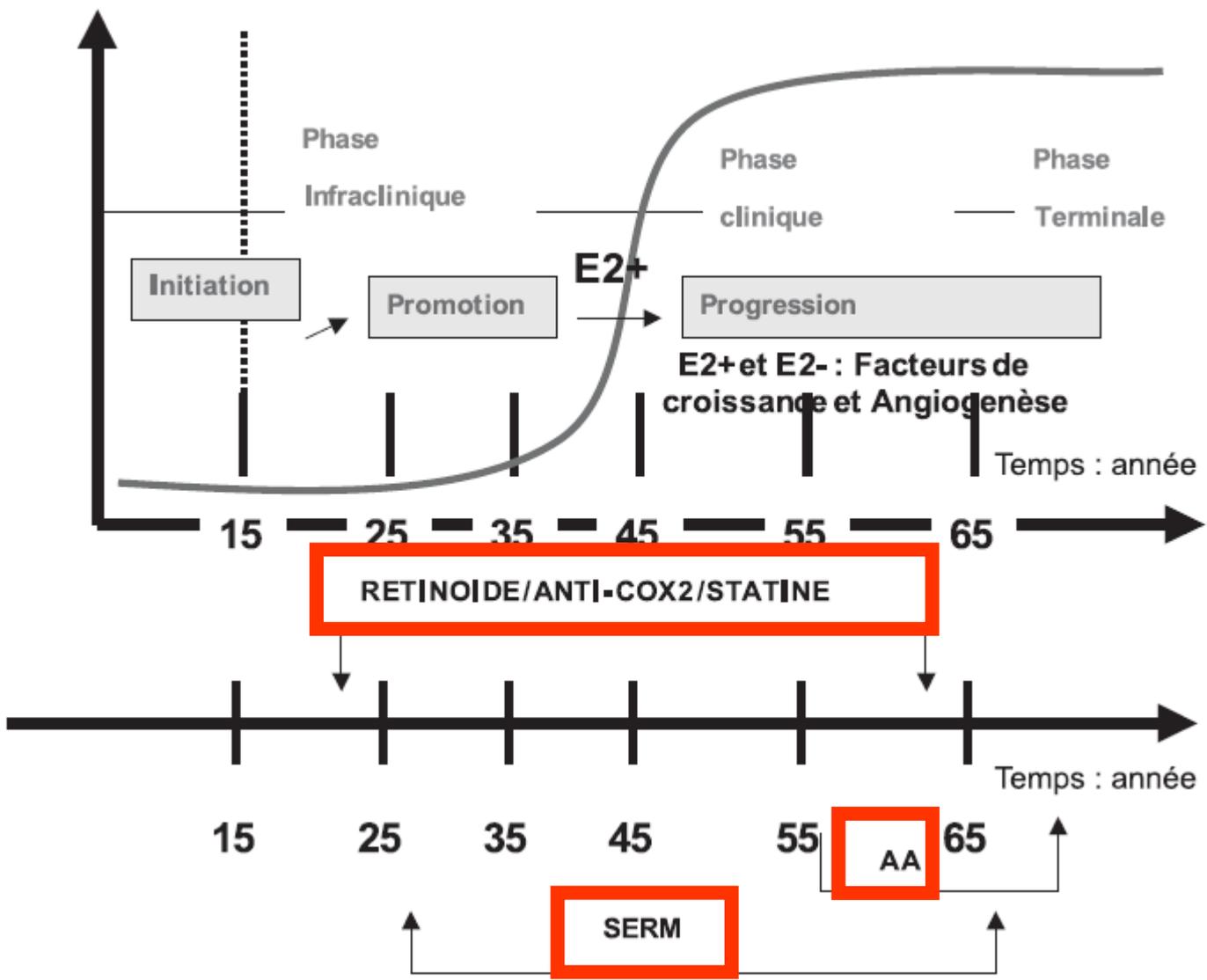
Contrôle Epigénétique
HDAC et Méthylation

Téломèreses

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"> • HMGCoA 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**



Les Données cliniques

Acide Rétinoïdes

Anti-Cox

Les Statines

Acide Rétinoïde

A cide

R A R : $\alpha\beta\delta$ et R X R

R A R E

Arrêt prolifération et
différenciation cellulaire
Via contrôle AP1

Favorise Apoptose via
sphingolipides et NO

↓ IGF 1

Acide
Fenrétinide

Téломérasés



Critères d'inclusion :

- Cancer du sein traité initialement pas chirurgie
- Pas de traitement adjuvant

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

(n = 3500)

bras 1

Fenrétinide: 200mg/j (arrêt 3 j/mois)

bras 2

Observation

Critère principal : Incidence du sein controlatérale

Critères secondaires : Incidence de rechute homolatérale

- 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 postM :
 - Avantage en terme de diminution du risque de 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 II

R
A
N
D
O
M
I
S
A
T
I
O
N

(n = 235)

bras 1

TAM: 5 mg/j ; 2 ans

bras 2

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

bras 3

Tam:5mg/j

Fenrétinide: 200mg/j (arrêt 3 j/mois)

bras 4

Placebo: 2 ans

Critère principal : diminution de IGF1 et Densité mammaire

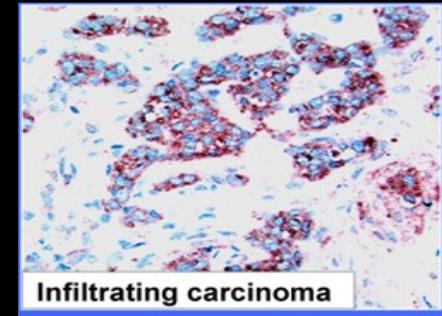
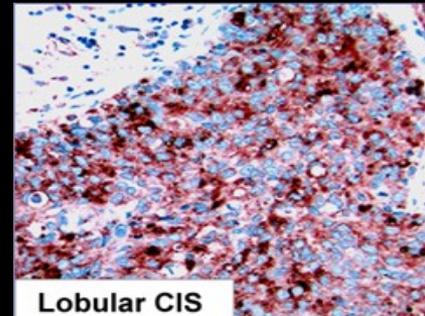
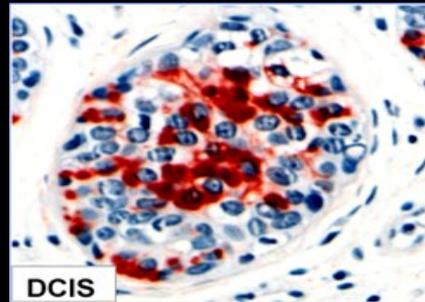
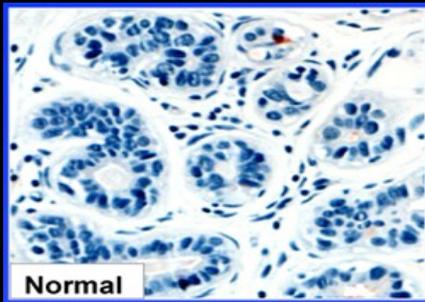
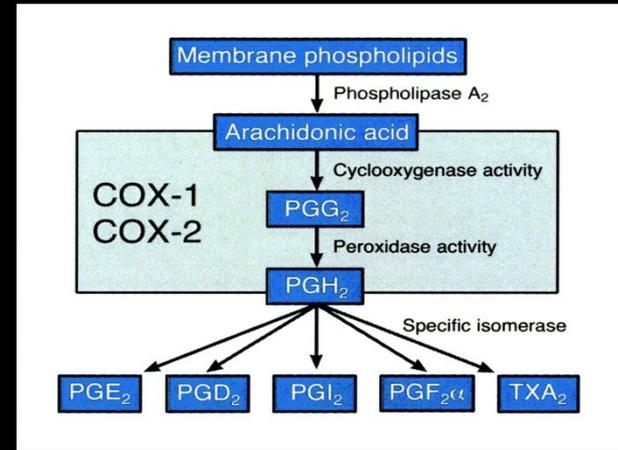
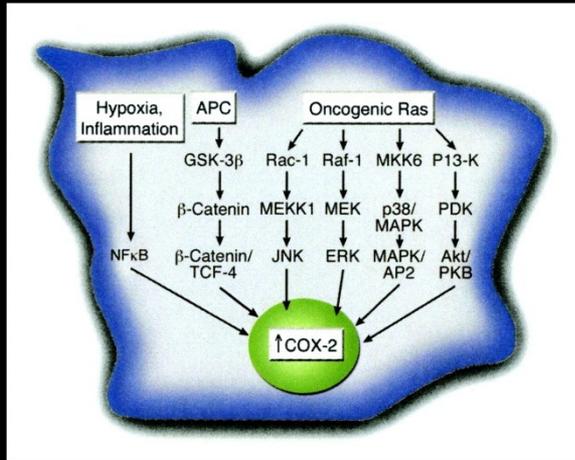
- Pas de différence en terme de survenue de cancer du sein
- ↓ IGF1 de 15% bras TAM et 2% bras Fériténide

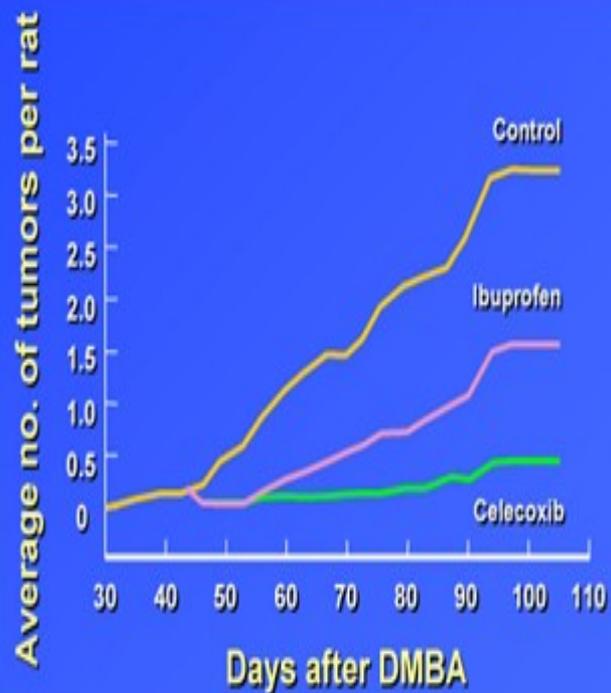
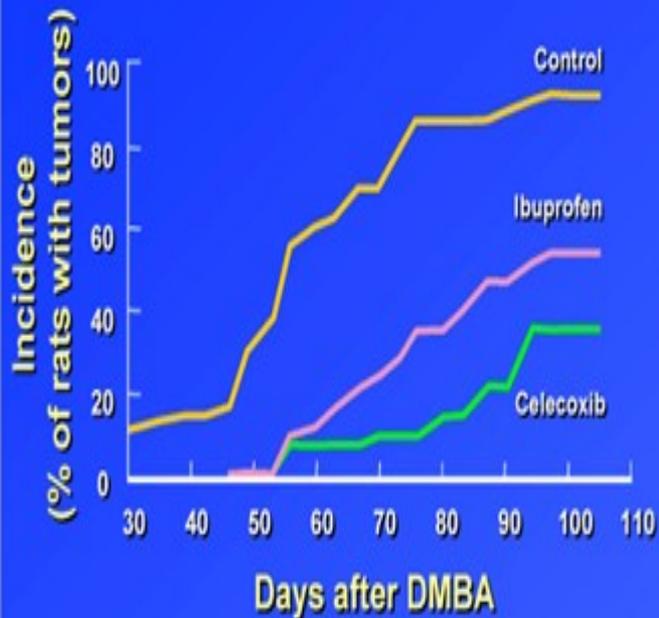
- Nouveaux agents en cours d'évaluation
 - ❑ l'alitretinoïde
 - ❑ l'acide 9 cis rétinoïde : inhibiteur RAR et RXR
 - ❑ bexarotene ou Targretin® : +++++

- 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 diminuent le risque de 18%

- **Gonzalez-Pérez** : 7 études de cohorte (nombre de patients inclus de 7489 à 344350) et 9 études cas/contrôle (nombre de patients inclus de 252 à 5882).

AINS diminuent de 23%

Breast Cancer and Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Meta-analysis

Bahi Takkouche, Carlos Regueira-Méndez, Mahyar Etminan

Background

Breast cancer is one of the leading causes of mortality among women. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be associated with reduced risk for breast cancer, but results from these studies of the association have been inconsistent.

Methods

Studies that examined the association between risk of breast cancer and use of NSAIDs, including aspirin and ibuprofen, that were published between January 1, 1966, and July 1, 2008, were identified using Medline, EMBASE, and other databases. We performed meta-analysis by pooling studies according to the inverse of their variances and performed separate analyses of studies pooled according to aspirin use and ibuprofen use. We evaluated publication bias and study quality.

Results

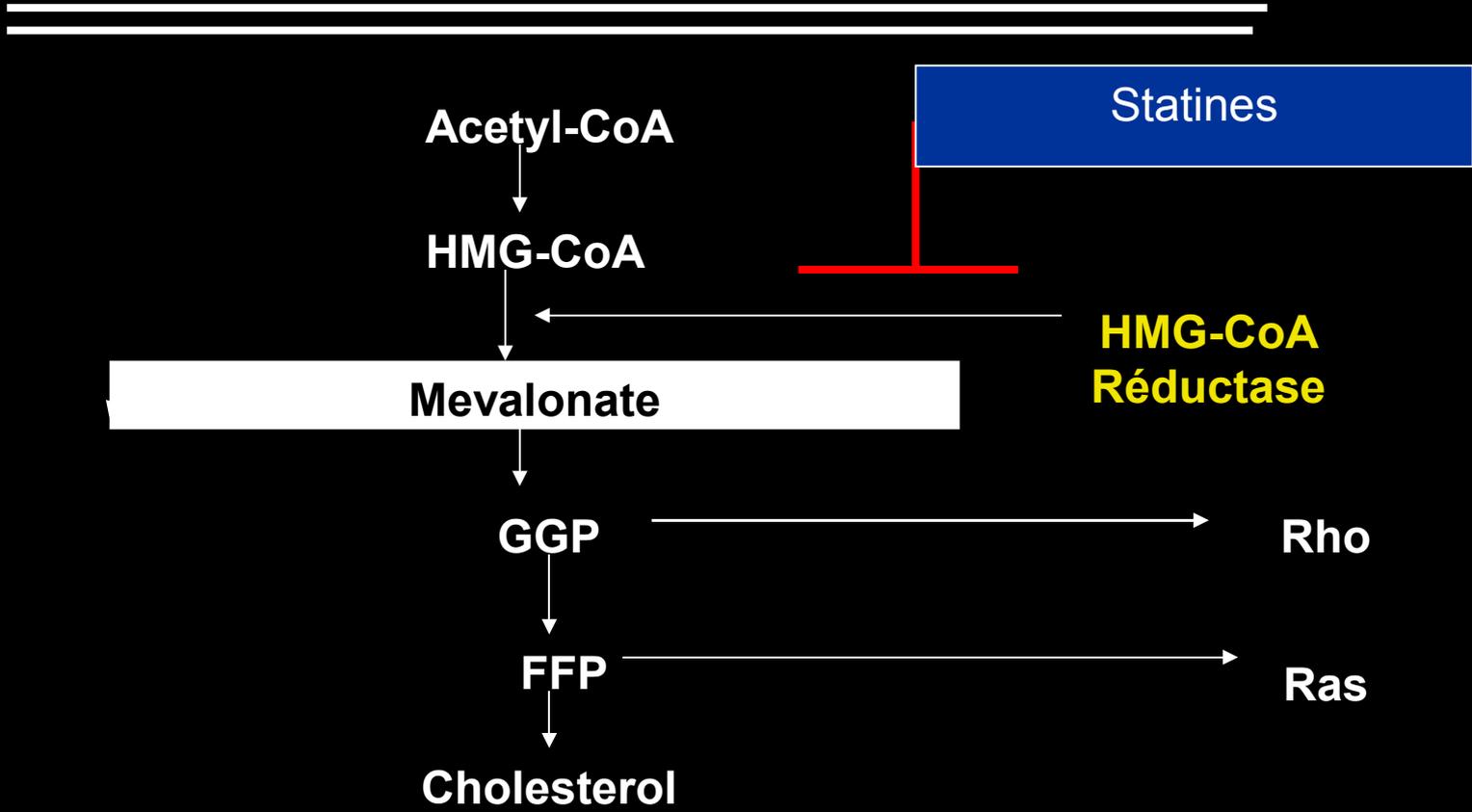
A total of 38 studies (16 case-control studies, 18 cohort studies, 3 case-control studies nested in well-defined cohorts, and 1 clinical trial) that included 2788715 subjects were identified. The results of these studies suggest that overall, NSAID use was associated with reduced risk for breast cancer (relative risk [RR] = 0.88, 95% confidence interval [CI] = 0.84 to 0.93). Specific analyses for aspirin (RR = 0.87, 95% CI = 0.82 to 0.92) and ibuprofen (RR = 0.79, 95% CI = 0.64 to 0.97) yielded similar results.

Conclusions

This meta-analysis provides evidence that NSAID use is associated with reduced risk for breast cancer. Future research should include careful evaluation of the biologic mechanisms involved in the relationship between NSAIDs and breast cancer.

- 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

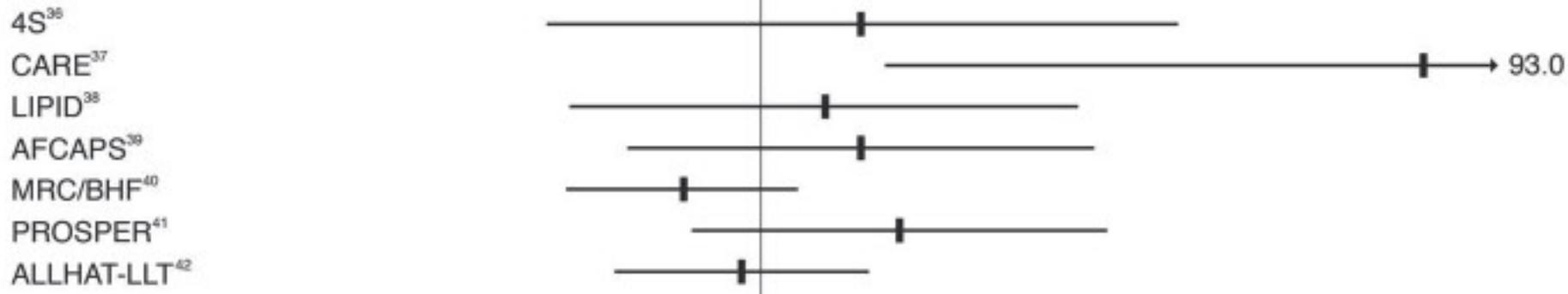
Les Statines



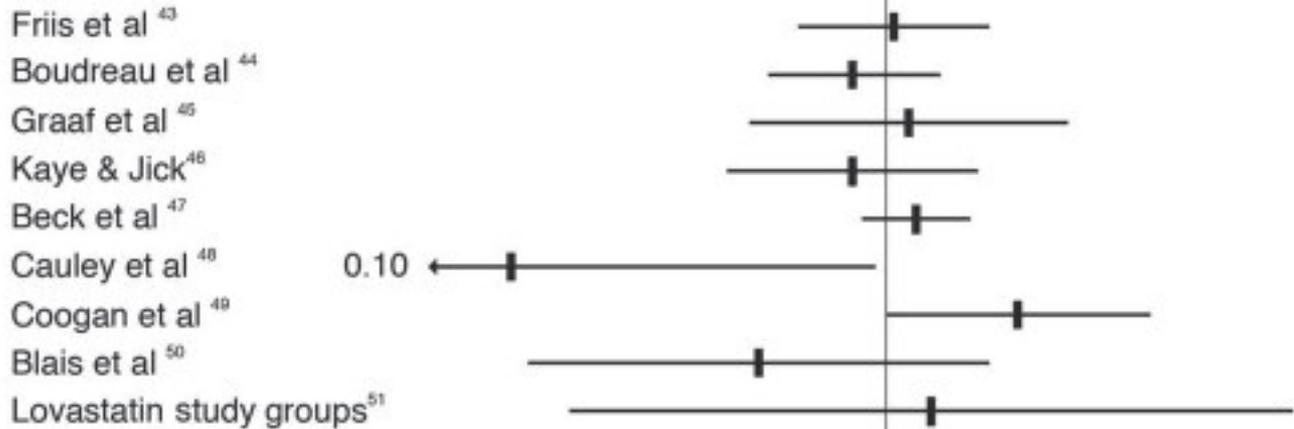
Use of Statins and Breast Cancer: A Meta-Analysis of Seven Randomized Clinical Trials and Nine Observational Studies

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

- 7 études randomisées
- 9 études observationnelles



Randomly assigned trials: pooled estimate



Observational studies: pooled estimate

All studies: pooled estimate



Relative Risk (logarithmic scale)

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