Prévention du cancer du sein: pour les patientes à risque

Christine Desbiens, md,FRCSC
Chirurgienne-oncologue
Octobre 2010
Québec

Objectif

- Résumer et commenter les recommandations chirurgicales et médicales chez les patientes à risque élevé de cancer du sein

Plan

Définir la population : Qui sont les patientes à risque élevée

Recommandations chirurgicales

- Mastectomie
- Ovariectomie

Recommandations médicales

- médicaments prouvés et en recherche (essais cliniques)
- Étude STAR NSABP-2 : mise à jour 2010
- Recommandations du NCCN et comité d'experts

Autres préventions ne faisant pas l'objet de la discussion

- Diète et obésité
- Alcool
- Exercice
- Suivi mammo ou irm
- Prévention chez les patientes avec CIS

Qui sont les patientes à risque

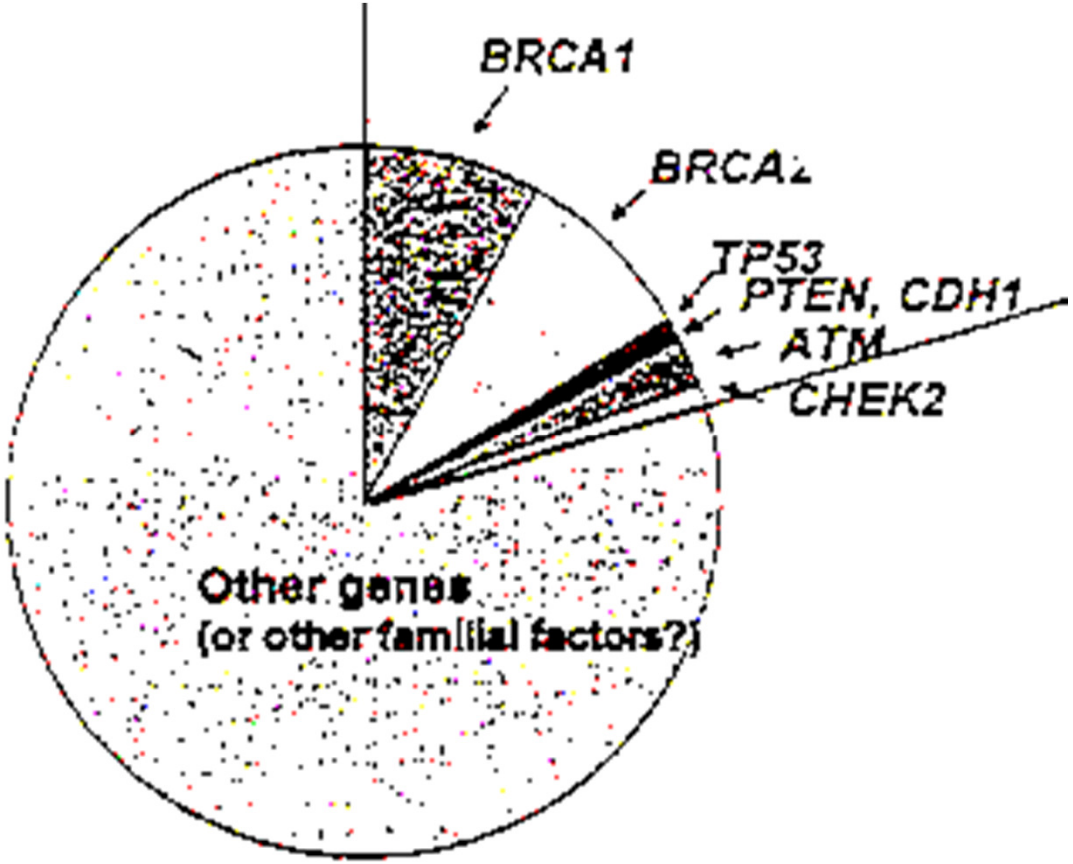
NCCN 2006

- Porteuse de mutations du gène BRCA 1-2 ou autre prouvée
- Modèle de Gail (> 1,7) à 5 ans
- Patientes à risque familial élevé mais sans risque génétique
- HEIA (hyperplasie épithéliale atypique)
- CLIS (Carcinome lobulaire in situ)
- Radiothérapie thoracique antérieure

Population à risque génétique

- BRCA 1-2
- CHEK-2
- Syndrôme Li-Fraumini (p-53)
- Syndrôme de Cowden(pTEN)
- Ataxie- téléangiectasie (ATM)
- Syndrôme de Peutz-jeghers
- Syndrôme de Muir-Torr- (MSH2- MLH1)

GÈNES ET CANCER DU SEIN



Modèle de Gail (www.nci.nih.gov)

- Âge
- Âge de la ménarche et à la 1°grossesse
- Nombre de parents au 1°degré atteint de cancer du sein
- Nombre de biopsies mammaires pour pathologie bénigne
- Hyperplasie épithéliale atypique sur bx antérieure
- Race

	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS	IBIS mod BCPCG [8]
Facteurs de risque individuels						
Age de la patiente	X	X	X	X	X	X
Age aux premières règles	X				X	X
Age à la ménopause					X	X
Parité	X				X	X
Age à la première naissance	X				X	X
Indice de masse corporelle					X	X
Biopsie mammaire	X					
Antécédent d'hyperplasie atypique	X				X	X
Antécédent de carcinome lobulaire *in situ*	X				X	X
Densité mammaire à la mammographie						X
Taux circulants d'estrogènes et d'androgènes						X
Antécédent de fracture						X
Diminution de la taille						X
Rapport entre le tour de taille et le tour de hanche						X
Densité de l'os de hanche [11]						
Facteurs de risque familiaux						
Cancer du sein, âge au diagnostic		X	X	X	X	X
Nombre d'apparentés atteints de cancer du sein	X	X	X	X	X	X
Premiers degrés atteints, âge au diagnostic		X	X	X	X	X
Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic		X	X	X	X	X
Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic				X	X	X
Ages des apparentés indemnes			X	X	X	X
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic			X	X	X	X
Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic	X		X	X		
Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic			X	X	X	X
Cancers multiples (sein et ovaire chez même cas index)			X	X	X	X
Cancer de la prostate, âge au diagnostic				X		
Cancer du pancréas, âge au diagnostic				X		
Effet cohorte (année de naissance)				X		
Origine ashkénaze			X	X	X	X
Présence/absence d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2				X	X	X

Tableau III : Facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les différents modèles étudiés [2, 8, 18].

Histoire de Mme Tremblay

- 37 ans
- atcd pers: dysplasie
- Rx :anovulants
- Atcd Familiaux:

  2 cousines cancer du sein(45 et 50 ans)

  Mère dcd (44 ans)

  grand-mère paternelle.

Mme Tremblay

- Counselling génétique?
- Arrêt des anovulants?
- Raloxifène ou tamoxifène?
- Mastectomie prophylactique?

Mme Lavoie

- 55 ans
- Porteuse de la mutation BRCA-1 del ag
- Hystérectomie à 45 ans
- Seins denses à la mammo

Mme Lavoie

- Mastectomie bilatérale prophylactique?
- Tamoxifène ou raloxifène?
- Nil
- Ovariectomie bilatérale prophylactique?
- Inhibiteur de l’aromatase?

Mme Gauthier

- 61 ans
- Mère décédée de cancer du sein à 55 ans
- Atcd personnels:

  HEIA sein droit

  Angor et infarctus

  Diabète type 2

  Ostéoporose sévère

  Fumeuse

Mme Gauthier

- Mastectomie bilatérale?
- Suivi annuel: mammographie et examen physique?
- Tamoxifène?
- Raloxifène?
- Anastrozole?

Risque génétique

Tableau 2. Caractéristiques personnelles ou familiales faisant discuter l'indication à un conseil génétique et la possibilité d'une analyse des gènes BRCA1 et BRCA2
(Adapté d'après [2]).

- 1 parent(e) proche portant une mutation pathogénique de BRCA1 ou BRCA2
- 2 parentes du premier ou deuxième degré avec un cancer du sein ≤ 50 ans
- 3 parentes du premier ou second degré (même branche parentale) avec un cancer du sein ou de l'ovaire, dont un diagnostic de cancer du sein < 50 ans ou deux < 60 ans
- ≥ 2 parentes avec un cancer de l'ovaire
- 1 parente avec un cancer du sein < 50 ans ou un cancer de l'ovaire avec ≥ 1 parente du premier ou second degré avec un cancer du sein ou de l'ovaire
- 1 patiente avec un cancer du sein et un cancer de l'ovaire
- 1 patiente avec un cancer du sein < 40 ans
- 1 patiente avec un cancer de l'ovaire < 50 ans
- 1 patiente avec un cancer du sein bilatéral, le premier cancer < 50 ans
- 1 homme avec un cancer du sein avec ≥ 1 parente avec un cancer du sein ou de l'ovaire

Si ascendance juive ashkénaze :

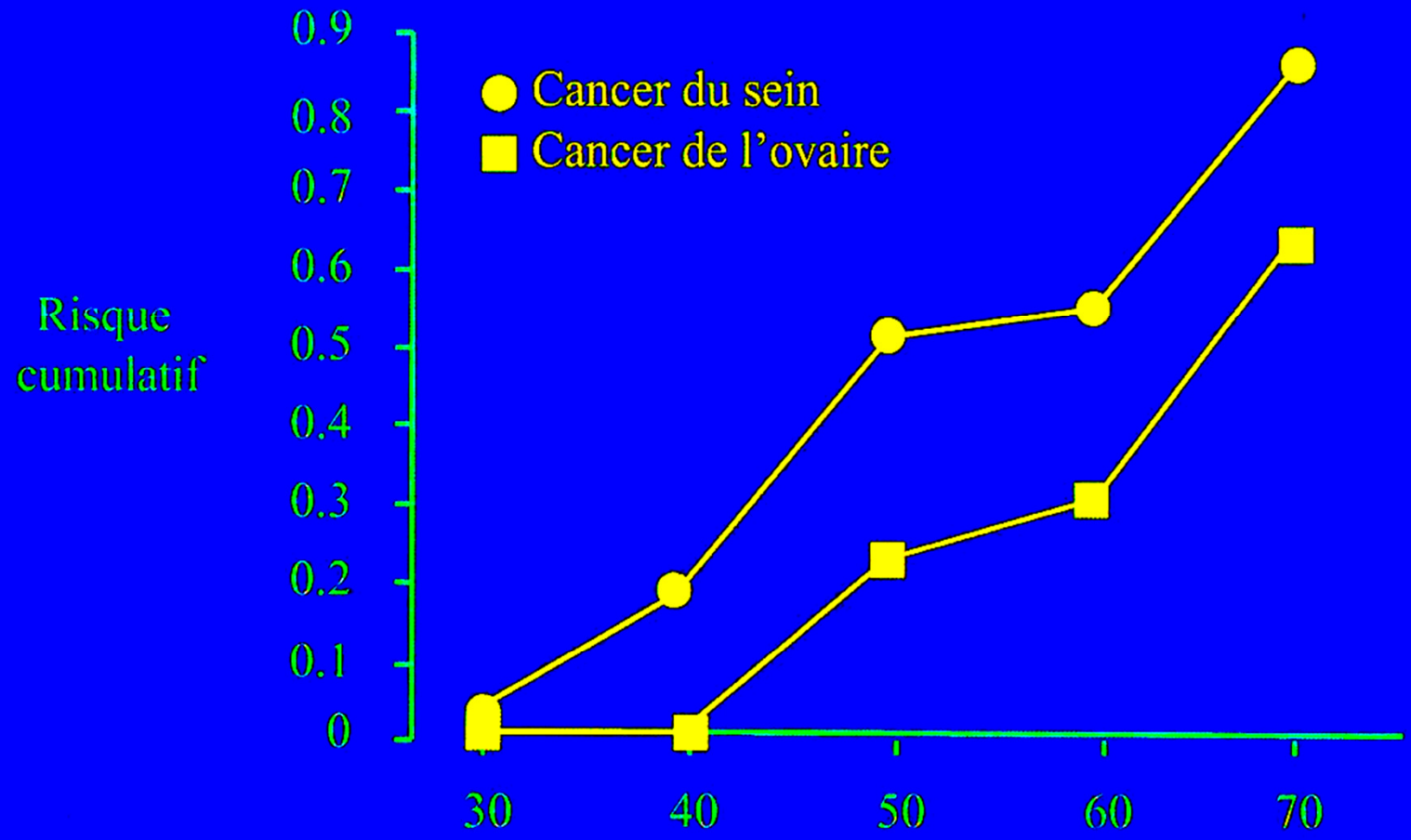
- 1 patiente avec un cancer du sein ≤ 50 ans
- 1 patiente avec un cancer du sein et cancer du sein et/ou de l'ovaire dans la parenté
- 1 patiente avec cancer de l'ovaire
- 1 homme avec cancer du sein

Remarques :
Parents du premier degré : père/mère, frère(s)/sœur(s), enfant(s)
Parents du deuxième degré : grands-parents, oncle(s)/tante(s), neveu(x)/nièce(s)
Cancer du sein : tout type de cancer du sein invasif
Cancer de l'ovaire : comprend aussi les cancers primaires du péritoine et des trompes de Fallope ; les tumeurs borderline de l'ovaire ne sont pas considérées dans ces critères.

FACTEURS DE RISQUE

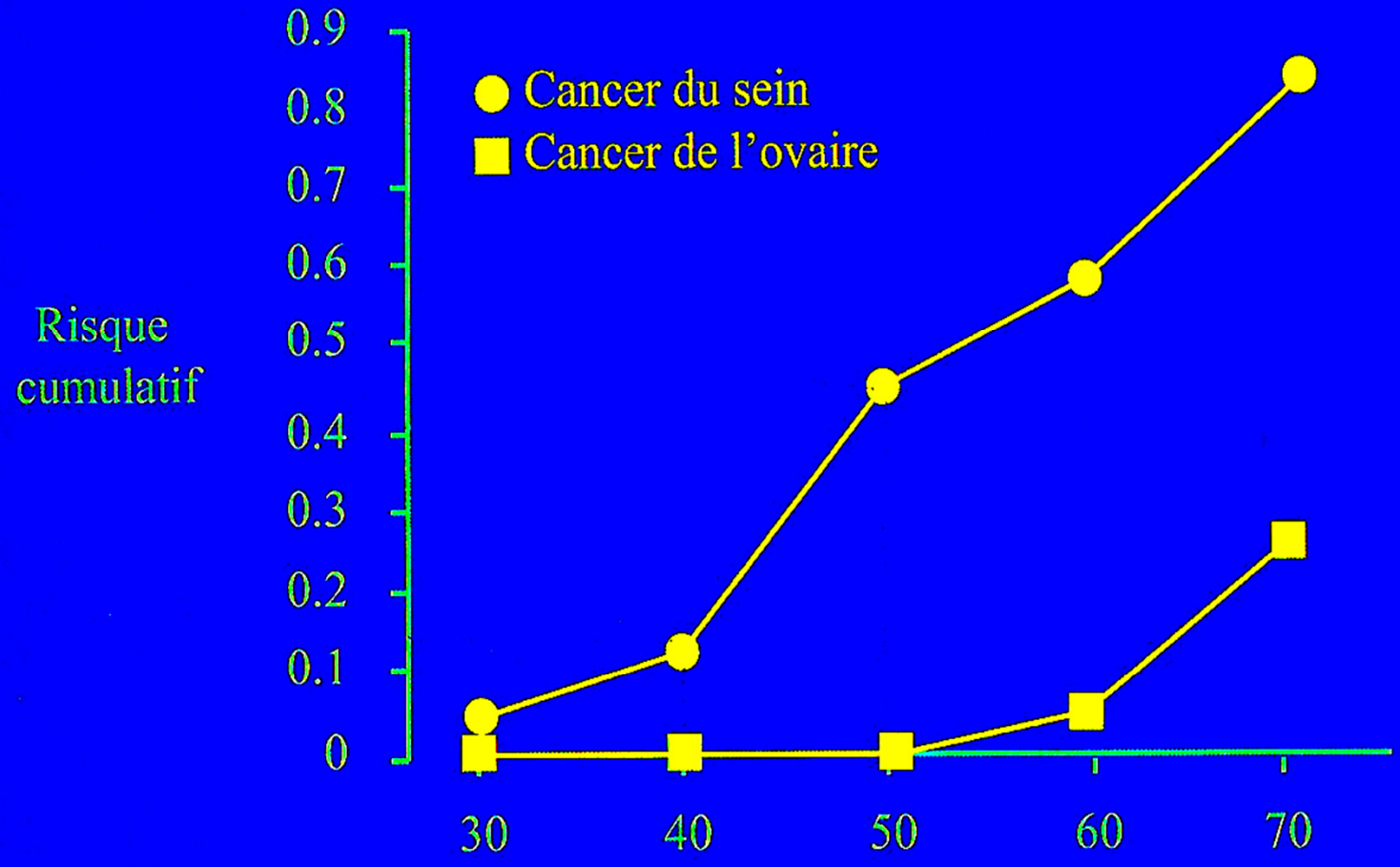
- ≥2 parentes de cancer de l'ovaire
- ≥2 cas de cancer du sein avant 50 ans
- Cancer du sein chez l'homme
- Cancer du sein bilatéral
- Parent 1^0 degré BRCA

Risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire chez les porteuses d'une mutation dans le gène *BRCA1*



Ford et al Am. J. Hum. Genet. 62,676-689, 1998

Risque de développer un cancer du sein ou de l'ovaire chez les porteuses d'une mutation dans le gène *BRCA2*



Ford et al Am. J. Hum. Genet. 62,676-689, 1998

J.S.260299

Quoi offrir aux patientes porteuses de mutation prouvée

- Mastectomie prophylactique
- Ovariectomie prophylactique
- SERM
- Recherche

Traitement chirurgical

- Mastectomie totale BILATÉRALE : Diminue le risque de cancer ≈90%
- Diminue la mortalité de 80-100%
- Mastectomie sous-cutanée vs mastectomie complète (études italiennes : risque accrue de récidive du complexe aréolaire)
- Ganglion sentinelle? Les études tendent à l'effectuer car découverte fortuite de cancer(5-20%)

Mastectomies

Prophylactiques

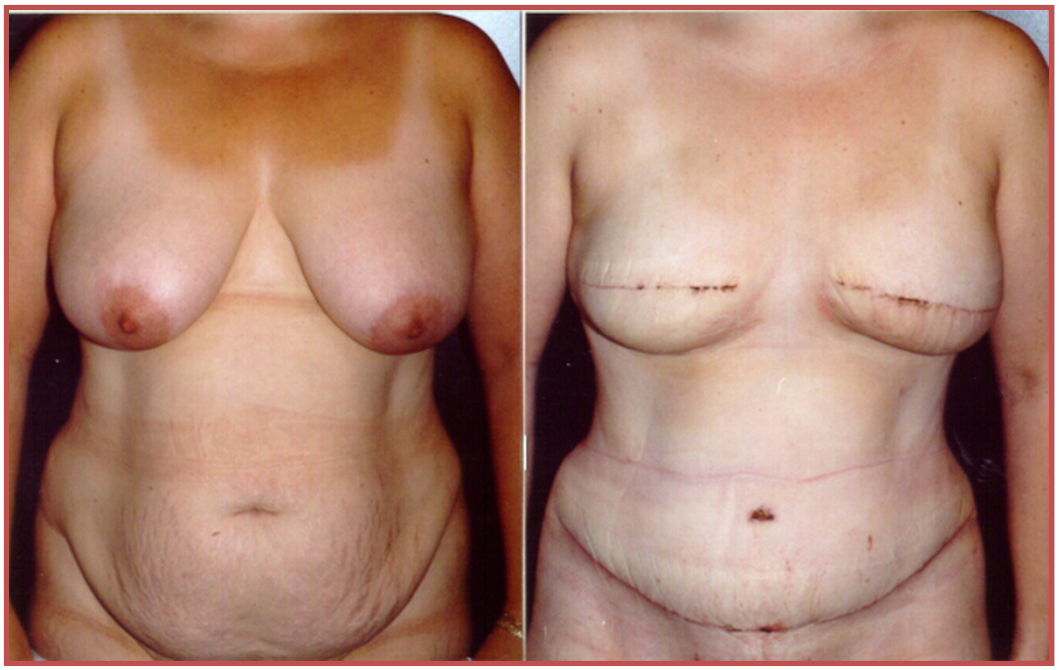
&

Reconstruction

Immédiate

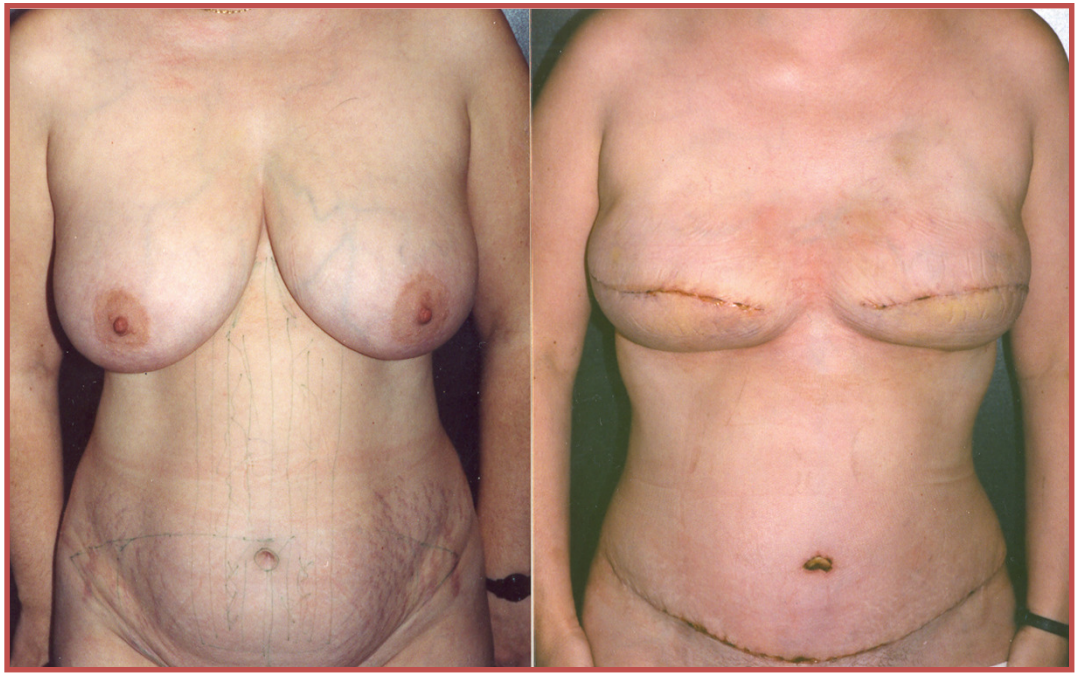
Bilatérale

par TRAM



Reconstruction immédiate bilatérale par TRAM

Cousines BRCA 2 +



Mastectomie prophylactique et reconstruction immédiate avec expansion tissulaire et implants de gel de silicone cohésifs

Mastectomie prophylactique

- Environ 20% des patientes opteront pour la chirurgie au Québec
- Surtout les patientes jeunes avec une soeur décédée
- Presque toutes désirent une reconstruction simultanée
- Nous préconisons la mastectomie complète pour diminuer au maximum le risque de récidive

Ovariectomie

- Diminution du risque de 30% (40-60% dans une étude) de cancer du sein
- Diminution du cancer de l'ovaire: 85-96%
- Recommandé après avoir fondé sa famille et pour diminuer les effets néfastes de ménopause précoce…(après 40 ans)
- Surtout les BRCA-1

Recommandation de Prévention Médicale chez les porteuses de mutation BRCA

- Niveau 1: Raloxifène et tamoxifène ont montrés un bénéfice de réduction de cancer du sein au prix d'effets secondaires important
- Par contre BRCA-1 souvent RH négatif
- Accord d'experts: La médication reste limitée aux protocoles d'évaluation

Patientes à risque familial élevé sans mutation génétique

- Aucune recommandation chirurgicale à moins d'avoir eu une atteinte familiale significative même sans mutation prouvée et avec l'accord d'un comité multidisciplinaire
- Rare

Recommandations médicales

Historique

- Concept de chimioprévention proposé en 1975 par Sporn and coll.
- But: développer une médication bien ciblée pour une action sélective avec peu d'effets secondaires
- Diminuer l'influence de l'oestrogène
- Rétinoides, dérivé de serm(EM-800,droloxifène…), COX-2

Recommandations médicales

- SERM (selective estrogen- receptor modulator)
  - Tamoxifène
  - Raloxifène (evista®)

- Inhibiteur de l'aromatase (études en cours)
  - Anastrozole (arimidex®)
  - Letrozole (femara®)
  - Exemestane (Aromasin®)

Prévention par tamoxifène

(4 études)

NSABP-1

- 13388 femmes
- 60 ans et plus ou pré-ménopausées avec risque élevé ou LCIS
- Placebo vs tam
- Résultats:
  - Diminution de 50% du risque relatif de cancer et 20% de risque absolu
  - Supérieure pour les RH nég.
  - Réduction supérieur si HEIA

IBIS 1: Diminution de 32% du risque

Etude du **royal marsden hospital** et italienne non-significative avec tam (Compliance limitée et critères différents)

Essai de prévention par Tamoxifene Efficacité

NSABP1	39%<50 ans	>1,66 Gail	13388	50%
Royal Marsden		Histoire familiale	2494	0
IBIS 1	35-70 ans	RR>2	7152	32%
Etude italienne	Hysterect Ovariect 48% Age 51 ans		5408	0

SERM

- Raloxifène a fait l'objet de plusieurs études depuis '80 pour l'ostéoporose d'abord et ensuite la prévention du cancer du sein (Etude RUTH, MORE)

- Malgré son potentiel espéré, les données ont été en partie décevantes par le taux de complications et d'effets secondaires

Etude de prévention **STAR**: Comparant le tamoxifène et le raloxifène
chez les patientes ménopausées à risque élevé

Oncology (Williston Park). 2008 May;22(6):666-73; discussion 679, 682, 684.

Preventing breast cancer in high-risk women, 2008.

Vogel VG.

Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania, USA.

Abstract

Several large, prospective trials have evaluated tamoxifen compared with placebo for breast cancer risk reduction in women at increased risk for breast cancer. Analysis of the large, prospective breast cancer risk-reduction trials that used tamoxifen estimated that tamoxifen decreased breast cancer incidence by 38% on average and estrogen receptor-positive tumors by 48%. Tamoxifen is known to have several serious side effects, including uterine malignancy, thromboembolic events, cataracts, and menopausal symptoms, that have limited its usefulness in the risk-reduction setting. Raloxifene (Evista) is a benzothiophene selective estrogen-receptor modulator that has antiestrogenic effects on breast and endometrial tissue as well as estrogenic effects that are similar to but distinct from tamoxifen. Among postmenopausal women who are at increased risk for breast cancer, raloxifene is as effective as tamoxifen in reducing the risk of invasive breast cancer but appears to be less effective than tamoxifen in reducing the risk of in situ breast cancer. Raloxifene causes less benign and malignant uterine changes and fewer thromboembolic events than tamoxifen. Symptomatic side effects are comparable for the two drugs. Raloxifene is more appropriate than tamoxifen for reduction of breast cancer risk among postmenopausal women at increased risk for breast cancer.

Expert Rev Anticancer Ther. 2009 Jan;9(1):51-60.

The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial.

Vogel VG.

University of Pittsburgh Cancer Institute, Magee-Womens Hospital, Pittsburgh, PA 15213-3180, USA. vvogel@magee.edu

Erratum in:

Expert Rev Anticancer Ther. 2009 Mar;9(3):388.

Abstract

In the Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial, postmenopausal women at increased risk of breast cancer received either oral tamoxifen (20 mg/day) or raloxifene (60 mg/day) over 5 years. There were an equal number of cases of invasive breast cancer in women assigned to tamoxifen and raloxifene. There were fewer cases of noninvasive breast cancer in the tamoxifen group than in the raloxifene group (risk ratio [RR]: 1.40; 95% confidence interval [CI]: 0.98-2.02). There were more cases of uterine cancer with tamoxifen than with raloxifene (RR: 0.62; 95% CI: 0.35-1.08). Thromboembolic events occurred less often in the raloxifene group (RR: 0.70; 95% CI: 0.54-0.91) and there were fewer cataracts and cataract surgeries in the women taking raloxifene (RR: 0.79; 95% CI: 0.68-0.92). The STAR trial has shown that raloxifene is as effective as tamoxifen in reducing the risk of invasive breast cancer and has a lower risk of adverse events but a nonstatistically significant higher risk of noninvasive breast cancer. The risk of other cancers, fractures, ischemic heart disease and stroke is similar for both drugs.

PMID: 19105706 [PubMed - indexed for MEDLINE] PMCID: PMC2785111 Free PMC Article

Raloxifène =tamoxifène pour ↓risque de cancer invasif avec moins d'effets secondaires (cancer utérus, cataracte, thrombo-embolie)
Mais pas de différence pour le DCIS

STAR P-2 update 2010

Cancer Prev Res (Phila Pa). 2010 Jun;3(6):696-706. Epub 2010 Apr 19.

Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer.

Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margolese RG, James J, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

NSABP, Pittsburgh, PA 15212, USA.

Comment in:

Cancer Prev Res (Phila Pa). 2010 Jun;3(6):686-8.
Cancer Prev Res (Phila Pa). 2010 Jun;3(6):681-5.
Cancer Prev Res (Phila Pa). 2010 Jun;3(6):689-91.

Abstract

The selective estrogen-receptor modulator (SERM) tamoxifen became the first U.S. Food and Drug Administration (FDA)-approved agent for reducing breast cancer risk but did not gain wide acceptance for prevention, largely because it increased endometrial cancer and thromboembolic events. The FDA approved the SERM raloxifene for breast cancer risk reduction following its demonstrated effectiveness in preventing invasive breast cancer in the Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR). Raloxifene caused less toxicity (versus tamoxifen), including reduced thromboembolic events and endometrial cancer. In this report, we present an updated analysis with an 81-month median follow-up. STAR women were randomly assigned to receive either tamoxifen (20 mg/d) or raloxifene (60 mg/d) for 5 years. The risk ratio (RR; raloxifene:tamoxifen) for invasive breast cancer was 1.24 (95% confidence interval [CI], 1.05-1.47) and for noninvasive disease, 1.22 (95% CI, 0.95-1.59). Compared with initial results, the RRs widened for invasive and narrowed for noninvasive breast cancer. Toxicity RRs (raloxifene:tamoxifen) were 0.55 (95% CI, 0.36-0.83; P = 0.003) for endometrial cancer (this difference was not significant in the initial results), 0.19 (95% CI, 0.12-0.29) for uterine hyperplasia, and 0.75 (95% CI, 0.60-0.93) for thromboembolic events. There were no significant mortality differences. Long-term raloxifene retained 76% of the effectiveness of tamoxifen in preventing invasive disease and grew closer over time to tamoxifen in preventing noninvasive disease, with far less toxicity (e.g., highly significantly less endometrial cancer). These results have important public health implications and clarify that both raloxifene and tamoxifen are good preventive choices for postmenopausal women with elevated risk for breast cancer. 2010 AACR.

STAR:Mise à jour 2010
Raloxifène vs tamoxifène

- Suivi de 81 mois

Cancer invasif	RR 1,24	IC [1.05-1.47]
DCIS	RR 1.22	IC [0.95-1.59]
Cancer utérin	RR 0.55	IC [0.36-0.83] p=0.003

Le raloxifène présente une efficacité de 76% p/r au tamoxifène pour le cancer invasif , avec un taux de complications moindre. Les auteurs considèrent l'usage du raloxifène comme possible prévention chez les femmes ménopausées avec risque élevé

Prévention et inhibiteur de l'aromatase Etude en cours

- IBIS 2: Anastrozole vs placebo
- Map3: aromasin +/- celecoxib vs placebo
- Aucun résultat jusqu'à maintenant

Résumé NCCN:
Prévention médicale chez les femmes pré-ménopausées

- Usage du Tamoxifène seulement
- données limités concernant les porteuses de mutation ou celles ayant eu RXTX thorax.
- Limitée aux facteurs de risques suivants:
  - ≤ 35 ans
  - Indice de Gail> 1.7
  - LCIS (néoplasie lobulaire)
- Non approuvée en prévention au Canada

Résumé NCCN: Prévention médicale chez les femmes post-ménopausées

- Usage de tamoxifène et raloxifène possible
- Décision influencée par l'âge, le risque utérin et les co-morbidités.
- Non accepté en prévention au Canada, seulement par la FDA
- L'usage d'un inhibiteur de l'aromatase est innapropriée en dehors d 'étude clinique.

Compliance médicamenteuse et toxicité

- Etude canadienne et américaine démontrant une compliance du tam de ≈ 50% des patientes en adjuvant…pire chez les moins de 40 ans,
- Effets secondaires incommodants

- La durée et la dose de la médication reste à élucider.

Prévention par Fenretinide (Veronesi 2006)

- Traitement de 5 ans de 1739 femmes avec antécédent personnel de cancer du sein
- Pas d ’effet à 8 ans.
- Après 14,6 ans, diminution de 50% chez les femmes de moins de 40 ans.
- Troubles de la vision nocturne et réactions cutanées.
- Problèmes méthodologiques

Histoire de Mme Tremblay

- 37 ans
- atcd pers: dysplasie
- Rx :anovulants
- Atcd Familiaux:

  2 cousines cancer du sein(45 et 50 ans)

  Mère(44 ans)

  grand-mère paternelle.

Mme Tremblay

- Counselling génétique? oui
- Arrêt des anovulants? Préférable ou sélectif
- Raloxifène ou tamoxifène? Non approuvé au Canada hors d'étude
- Mastectomie prophylactique? Si mutation génétique prouvée

Mme Lavoie

- 55 ans
- Porteuse de la mutation BRCA-1 del ag
- Hystérectomie à 45 ans
- Seins denses à la mammo

Mme Lavoie

- Mastectomie bilatérale prophylactique? Indiquée avec équipe multi
- Tamoxifène ou raloxifène? Non prouvé
- Nil? Surveillance par IRM, examen q 6 mois…
- Ovariectomie bilatérale prophylactique? possible
- Inhibiteur de l'aromatase? Non prouvé, en étude

Mme Gauthier

- 61 ans
- Mère décédée de cancer du sein à 55 ans
- Atcd personnels:

  HEIA sein droit

  Angor et infarctus

  Diabète type 2

  Ostéoporose sévère

  Fumeuse

  Rx: premarine depuis 8 ans

Mme Gauthier

- Mastectomie bilatérale? non
- Suivi annuel: mammographie et examen physique? Suivi HEIA
- Rx: Cesser hormonothérapie substitutive
- Tamoxifène? Risque accru de complications
- Raloxifène? Si tx pour ostéoporose habituel innefficace…
- Anastrozole? Non

Résumé

- Cibler les patientes à risque
- Référer pour conseil génétique si pertinent
- Référer pour participer aux études cliniques
- chirurgie prophylactique (sein+/- ovaires) si mutation génétique prouvée
- Pas d'indication de TAMOXIFÈNE ou de RALOXIFÈNE en PRÉVENTION de Cancer du sein au Canada

Défi Industrielle Alliance au Maroc
125 000 $
fois MERCI !
INDUSTRIELLE ALLIANCE
fondation des hôpitaux Enfant-Jésus - Saint-Sacrement
Deschênes Fabia
Centre des Maladies du Sein

Attention aux miracles!!!