Chimioprévention du cancer du sein en cas de mutation BRCA1/2

Marc Espié
Centre des maladies du sein
Hôpital Saint Louis

Chimioprévention

- Buts: réduire la mortalité par cancer
- Le problème doit être un problème de santé publique
- Le traitement proposé doit ne pas avoir d'effets indésirables rendant l'observance aléatoire ou gommant le gain en survie attendu
- La réduction du risque de survenu de cancer est un marqueur d'efficacité intermédiaire
- Quatre essais de chimioprévention par le tamoxifène ont été publiés ainsi qu'un essai de prévention des complications de l'ostéoporose par le raloxifène

Tamoxifène en chimioprévention (1)

	Fisher	Powels	Véronési	IBIS
femmes	13175	2471	3837	7152
Suivi mois	48	70	46	50
KS nombre	368	70	41	170
placebo	244	36	22	101
tamox	124	34	19	69
p	0,00001	0,8	0,63	0,013

Tamox en chimioprévention (2)

Cancers par 1000 femmes par an	Fisher	Powels	Véronési	IBIS
placebo	6,6	5	2,3	7
Tamoxiféne	3,6	4,7	2,1	4,8

Tamox en chimioprévention risque familial

Antécédents	Fisher	Powels	Véronési
1 degré < 50 ans	-	55%	-
0	24%	4%	79%
1	57%	74%	18%
2	16%	15%	3%
≥ 3	3%	7%	0,5%

Risque familial essai IBIS

	placebo	tamox
1 degré < 50 ans	48,9%	47,3%
1 degré bilatéral	16,9%	16,2%
≥ 2	61,9%	61,7%
LCIS	1,2%	1,2%
HA	2,9%	2,7%

Lancet 2002; 360: 817-24

Tamox et femmes à risque

- 19% des femmes de l'essai du BCPT et 36% de celui du Royal Marsden ont un risque estimé à 80% de développer un cancer du sein. Dans ce groupe à haut risque 103 femmes du BCPT (28%) et 42 (60%) du Royal Marsden ont développé un cancer du sein

- pas d'efficacité du tamoxifène pour ce groupe à haut risque
- 6600 femmes en bonne santé, à risque modéré, doivent prendre du tamoxifène pour prévenir 82 petits cancers du sein N- RE +

Effets indésirables

- Risque de cancer de l'endomètre :

  RR= 2,53 (ic: 1,35-4,97) , RR = 4,1 après 50 ans
- Risque d'embolie pulmonaire: RR = 3
- Risque de phlébite: RR = 1,6
- Risque d'AVC: RR = 1,59

➢ pas de réduction de la mortalité par cancer du sein dans aucun des essais

Essai IBIS

- 11 cancers de l'endomètre sous tamoxifène versus 5 sous placebo (p = 0,2)
- 43 accidents thromboemboliques sous tamoxifène versus 17 sous placebo (p = 0,001) RR: 2,5
- 25 décès sous tamoxifène versus 11 sous placebo (p = 0,028) RR > 2
- Excès de mortalité par cancers et par accidents cardiovasculaires

Lancet, 2002; 360 : 817-24

Mutations Génétiques

- En cas de mutation authentifiée de BRCA1 ou 2:
  - 60 à 85% de risque cumulé de développer un cancer du sein
  - 15 à 65% de risque de développer un cancer de l'ovaire (≈ 40%)
- Mutations du gène P53 et syndrome de Li Fraumeni
- Gène PTEN et syndrome de Cowden
- Mutation du gène de l'ataxie télangiectasie

BRCA1

- Gène cloné en 1994
- Localisé en 17q21, gène de grande taille: 100 000 paires de bases
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN
- Gène suppressif de tumeur
- Risque de 50% de développer un cancer à l'âge de 50 ans et de 80% à 70 ans en cas de mutation authentifiée
- Risque majoré de cancer de l'ovaire: 40% à 70 ans, de cancer du colon (x 4) et de cancer de la prostate (x 3)

BRCA2

- Gène cloné en 1995
- Localisé sur le chromosome 13 q12-13
- BRCA2 est deux fois plus grand que BRCA1 (>200 000 paires de bases)
- Rôle dans la réparation des lésions de l'ADN
- Gène suppressif de tumeur
- Risque de cancer du sein de l'ordre de 60%
- Risque de cancer de l'ovaire de l'ordre de 25%, risque majoré de cancer de la prostate et du pancréas

Caractéristiques des cancers du sein familiaux

- Survenue à un âge plus jeune, généralement avant 50 ans
- Fréquemment bilatéraux
- Prédominance de cancers médullaires
- Un peu plus de cancers lobulaires et tubuleux?
- Moins de cancers in situ
- Fréquemment de grade III, RE- surtout pour BRCA1
- Le pronostic semble cependant identique

Grades et BRCA1-2

	sporadiques	BRCA 1-2	p
grade	3	3	
Ansquer	24%	71%	< 0,05
Robson	59%	100%	0,0002
Lakhani	36%	66% - 41%	< 0,0001/0,04

Récepteurs et BRCA1 - 2

	sporadiques	BRCA1-2	p
RE -			
Ansquer	37%	90%	<0,04/ 0,005
Robson	35%	64%	0,006
Lakhani	34%	70%	
RP -			
Ansquer	35%	70%	<0,05
Robson	34%	70%	0,002/ 0,09
Lakhani	47%	70%	

Tamoxifène , BRCA1/2 et cancer controlatéral

- Étude cas témoins: 209 femmes atteintes d'un cancer bilatéral avec mutation appariées à 384 femmes atteintes avec mutation et un cancer du sein unilatéral et traitées par tamoxifène
- Les femmes qui « n'ont eu qu'un cancer du sein unilatéral » ont eu d'avantage de traitements adjuvants que les femmes qui ont développé un cancer bilatéral

Narod, Lancet 2000; 356: 1876-1881

Tamoxifène , BRCA1/2 et cancer controlatéral

- En cas de traitement par tamoxifène: RR = 0,5 (0,28-0,89) (réduction significative qu'en cas de mutation BRCA1)
- En cas de chimiothérapie: RR = 0,4 (0,26-0,60)
- En cas de castration: RR= 0,42 (0,22-0,83)

❖Seulement 64 patientes ont été traitées par le tamoxifène (13%)

Narod, Lancet 2000; 356: 1876-1881

Tamoxifène, ovariectomie et cancer du sein controlatéral

- 1139 femmes dans des familles avec mutation BRCA, 491 femmes retenues traitées entre 1975 et 2000
- 327 dans des familles avec mutation BRCA1 et 152 avec mutation BRCA2
- 191 (39%) traitements conservateurs, 254 (52%) mastectomies, 37 (8%) mastectomies bilatérales
- 106 mastectomies (de 1 mois à 14 ans) et 209 ovariectomies
- Suivi moyen de 9,2 ans
- 1 rechute pariétale, 97 cancers controlatéraux HR = 0,03

Metcalfe K JCO, 2004; 22: 2328-2335

Tamoxifène, ovariectomie et cancer du sein controlatéral

- Parmi les 336 femmes avec conservation mammaire
- Survenue moyenne du cancer du sein controlatéral: 5,5 ans (0,1-16,2)
- Risque de survenue du cancer controlatéral à 5 ans: 16,9% et à 10 ans: 29,5%
- En cas de prise de tamoxifène HR = 0,59 (0,35-1,01) mais si ajusté HR = 0,62 (NS)
- En cas d'ovariectomie HR = 0,41 (0,18-0,90)
- En analyse multivariée seule l'ovariectomie a un effet protecteur HR = 0,41 (p = 0,03)

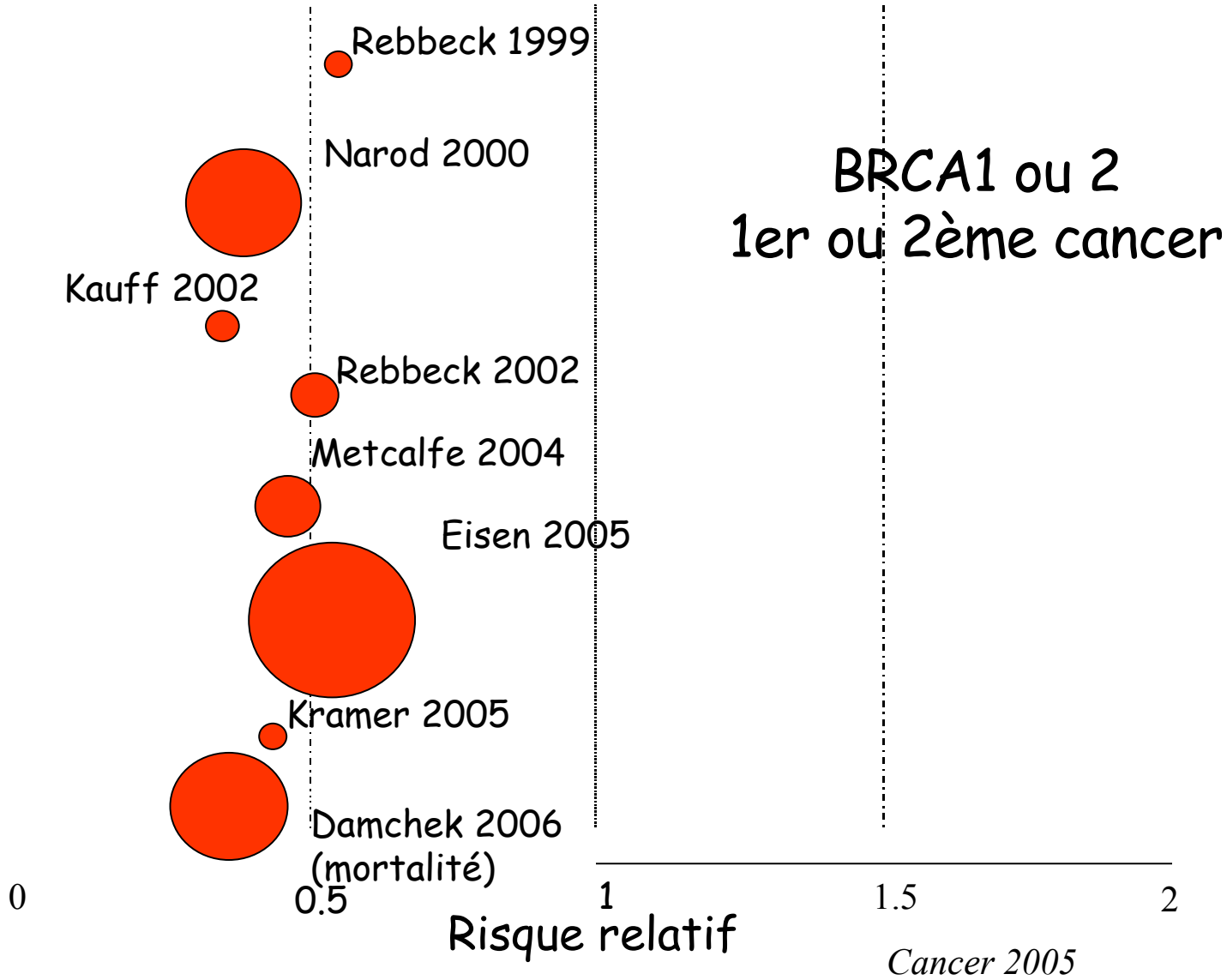
Metcalfe K, JCO, 2004; 22: 2328-2335

Tamoxifène et BRCA1/BRCA2

- 288 femmes atteintes de plus de 35 ans sélectionnées parmi l'étude de chimio-prévention du NSABP
- Parmi celles-ci 19 mutations authentifiées (6,6%)
- 8 mutations BRCA1 dont 5 avaient été traitées par le tamoxifène versus 3 sous placebo: RR = 1,67 (IC: 0,32-10,70)
- 11 mutations BRCA2 dont 3 avaient été traitées par le tamoxifène et 8 sous placebo: RR = 0,38 (IC: 0,06-1,56)

King MC, JAMA 2001; 286: 2251-56

Effet préventif de l'ovariectomie avant la ménopause



Cancer 2005

Effets des estrogènes et des anti-estrogènes sur du tissu mammaire de patientes BRCA mutées

- Tissu mammaire (normal, « à risque », BRCA muté) implanté sur des souris nues. Administration d'estradiol, de tamoxifène ou de fulvestrant
- Détermination: de la prolifération par Ki67 et des RH en immunohistochimie

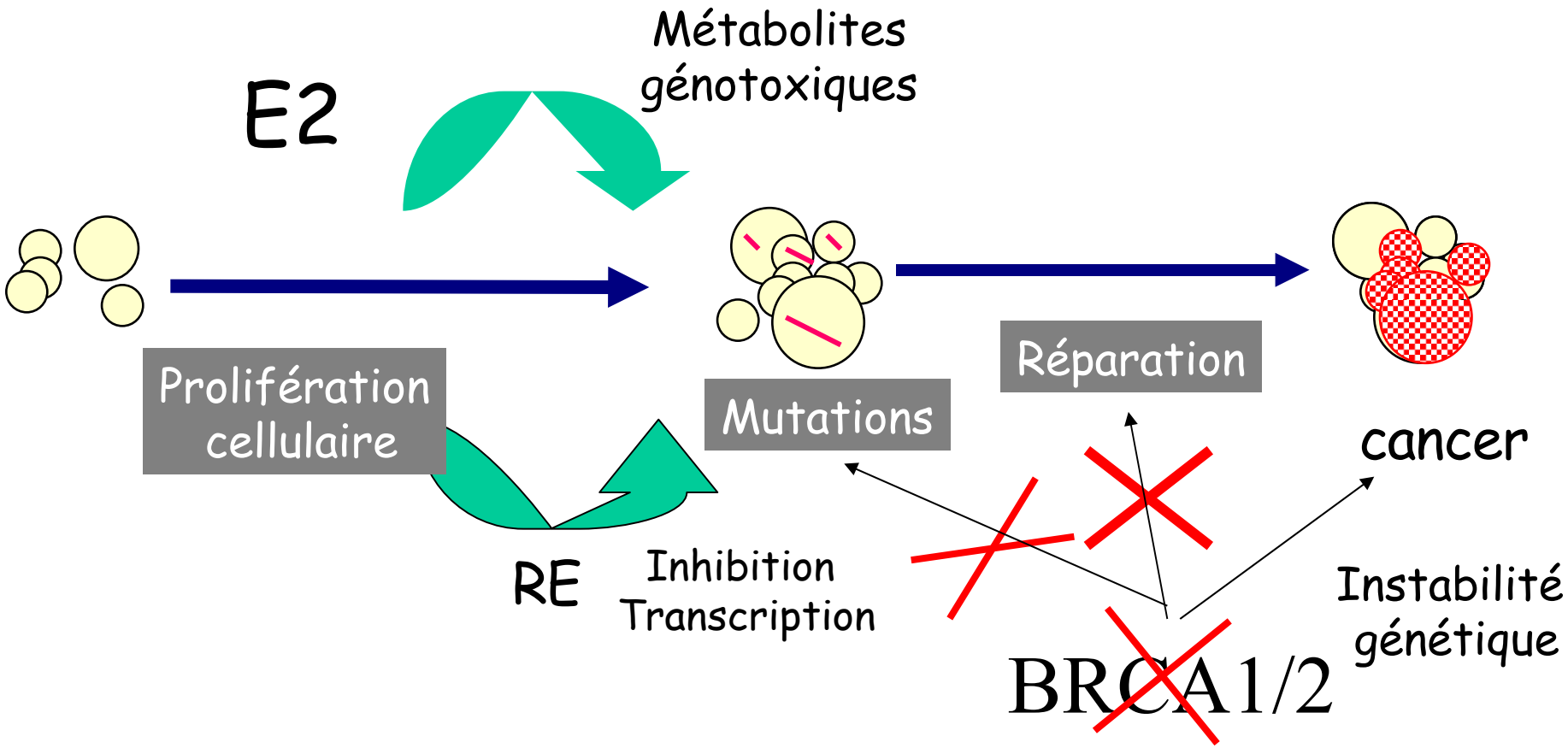
➢ Stimulation par l'estradiol de la prolifération dans tous les sous-groupes

➢ Pas d'induction des récepteurs de la progestérone par l'estradiol en cas de mutation BRCA

➢ Le tamoxifène et le fulvestrant inhibe l'effet de l'estradiol dans tous les sous groupes

Bramley M, BJC 2006; 94:1021-28

BRCA1/2 et prolifération E2-dépendante



CO, ATCD familiaux et cancer du sein

- Étude prospective de cohorte canadienne portant sur 27 318 femmes ayant des ATCD familiaux de cancer du sein
- 16 ans de suivi, 1707 cancers du sein apparus dont 795 avec des ATCD au premier degré
- HR = 0,88 (0,73-1,07) effet durée significatif pour la réduction du risque (p = 0,03)
- HR = 1,03 (0,78-1,38) si ATCD au premier degré

Silvera S, CCC 2005; 16: 1059-63

CO et BRCA1/BRCA2

- 50 femmes juives originaires d'Europe de l'Est, 14 mutations BRCA1 ou BRCA2 authentifiées (36 témoins appariés)
- si CO > 49 mois OR = 6,4 (IC: 0,8- 49,4)
- si CO > 49 mois et avant une première grossesse à terme OR = 7,3 (IC: 1- 54,9)

Ursin, Cancer research, 1997; 57: 3678-3681

CO et BRCA1-2

- Étude cas-témoins norvégienne, 1423 femmes avec antécédents familiaux dont 98 avec une mutation de BRCA1
- RR = 0,9 (0,68-1,18) pour l'ensemble des femmes et RR = 2 (0,36- 10,9) en cas de mutation. Pas d'interaction évidente entre une mutation et la CO
- HR = 1,99 pour 5 ans, 2,05 pour 10 ans, 1,69 pour 15 ans et 0,69 pour plus de 15 ans de prise
- Effet identique à celui observé chez les femmes non mutées

Heimdal, Cancer Detection and Prevention: 2002; 26: 23-27

CO et BRCA1/2

- Étude cas témoins 1311 femmes avec mutation authentifiée appariées à 1311 témoins
- En cas de mutation BRCA2 : pas d'élévation du risque OR = 0,94 (0,72- 1,24)
- En cas de mutation BRCA1 : petite élévation retrouvée OR = 1,2 (1,02-1,40)

Narod, JNCI 2002; 94: 1773-9

CO et BRCA1/2

- OR = 1,29 (1,09-1,52) pour une prise avant 30 ans
- OR = 1,33 (1,11-1,60) pour plus de 5 ans de prise
- OR = 1,38 (1,11-1,72) si diagnostic avant 40 ans
- OR = 1, 42 (1,17-1,75) si prise avant 1975
- Différence USA/Israël et Europe (pas d'élévation significative en Europe)

Narod, JNCI 2002; 94: 1773-9

CO et BRCA1-2

- Étude cas témoins australo-américaine
- En cas de mutation BRCA1: OR = 0,22 (0,10-0,49)
- En cas de mutation BRCA2: OR = 1,02 (0,34-3,09)
- En l'absence de mutations: OR = 0,93 (0,69-1,24) sauf en cas d'utilisation avant 1975 OR = 1.52 (1,22-1,91)

Milne RL, CEBP 2005; 14: 350-6

CO âge et BRCA

- 245 cas de cancers du sein survenus avant 40 ans, chaque cas a été apparié avec trois témoins
- En cas de prise:
  - avant 20 ans: OR = 2,10 (1,32- 3,33)
  - Avant une première grossesse: OR = 1,63 (1,02-2,62)
- L'augmentation du risque est limitée au cas survenus avant 36 ans

Jernström H, EJC 2005; 41: 2312-2320

CO âge et BRCA

- Parmi les 245, 231 cas ont accepté d'avoir une détermination de BRCA: 14 cas de BRCA1 et 5 cas de BRCA2
- En cas de mutation et d'utilisation avant 20 ans 3 fois plus de risque qu'en cas d'utilisation après 20 ans ou qu'en cas d'absence d'utilisation
- Pas d'élévation du risque en cas d'utilisation après 20 ans

Jernström H, EJC 2005; 41: 2312-2320

CO et BRCA1/BRCA2

- la CO augmente-t-elle la prolifération cellulaire en cas de mutation BRCA et chez certaines jeunes femmes prédisposées?
- elle empêcherait l'effet protecteur des cycles anovulatoires de l'adolescence
- le sein serait plus sensible aux carcinogènes entre 10 et 20 ans (cf irradiations)

Ovariectomie préventive en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2 (1)

- Étude rétrospective portant sur 551 femmes atteintes avec une mutation authentifiée
- 259 femmes ayant effectuées une ovariectomie bilatérale appariées à 292 femmes non opérées étudiées pour le cancer de l'ovaire
- 241 femmes sans cancer du sein ni mastectomie préventive, 99 femmes « ovariectomisées » appariées à 142 témoins
- 8 ans de suivi post-opératoire

Rebbeck TR NEJM 2002; 346 : 1616-22

Ovariectomie préventive en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2 (2)

- Dans le groupe « ovaires » opéré:
  - Découverte de 6 cancers de l'ovaire de stade I lors de l'intervention
  - Apparition de 2 carcinoses péritonéales au cours du suivi
- Parmi les témoins:
  - 58 cancers de l'ovaire apparus (19,9%)
- HR = 0,04 (0,01-0,16) pour la carcinose péritonéale

Rebbeck TR NEJM 2002; 346 : 1616-22

Ovariectomie préventive en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2 (3)

- Dans le groupe « seins »:
  - 21 cancers du sein chez les malades ovariectomisées (21,2%)
  - 60 cancers du sein apparus dans le groupe surveillance (42,3%)
- HR = 0,47 (0,29- 0,77)
  - Le THS ne semble pas réduire cet effet protecteur

➢ réduction du risque de carcinose péritonéale et de cancers du sein chez ces patientes

Rebbeck TR NEJM 2002; 346 : 1616-22

Recommandations 2005-2007

- CO d’accord si nécessaire, mais pas à visée préventive
- THS prudence, possible jusqu’à 50 ans en cas d’annexectomie
- Chimioprévention (tamoxifène, raloxifène, inhibiteurs de l’aromatase): Non (hors essai)

Je
vous
remercie