

# Histoire naturelle du cancer du sein.

**Dr Campone M.**

**Institut de Cancérologie de l'Ouest**

**Centre René Gauducheau**

**Centre de Recherche en Cancérologie : Unité INSERM 892**

# Le Cancer du Sein est un problème de Santé Publique

En raison de son Incidence et de  
sa mortalité

# Incidence/Mortalité

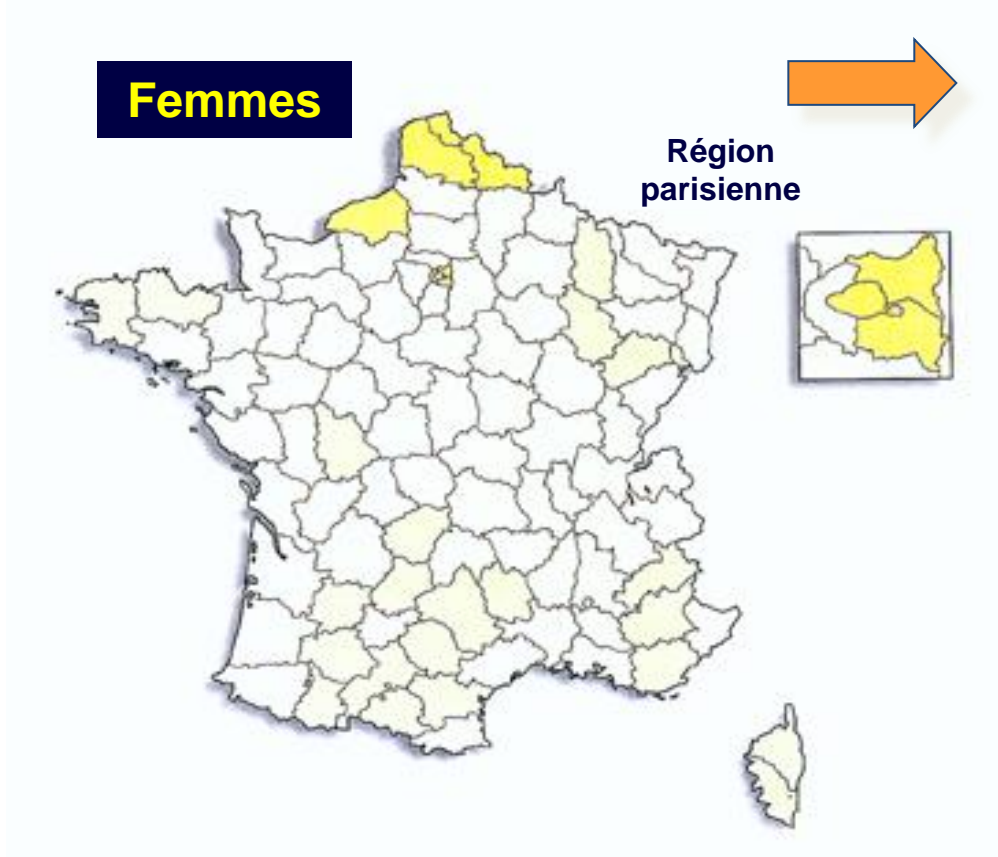
## Incidence :

■ Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France  
Avec **52 600 nouveaux cas en 2010** le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme avant le cancer colorectal (18 900 cas) et le cancer du poumon (10 000 cas).

## Mortalité

Le cancer du sein se situe en tête de la mortalité, avec **11 300 décès en 2010**, mais le taux de mortalité diminue en France depuis près de 15 ans. Chez la femme, la situation concernant le cancer du poumon est toujours aussi préoccupante puisque incidence et mortalité sont en constante augmentation (7 700 décès en 2010).

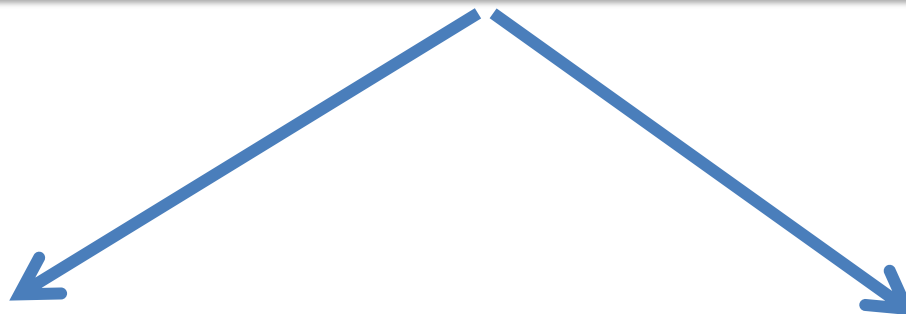
# Répartition géographique de la mortalité



- Peu de variations géographiques
- Les taux les plus élevés de mortalité par cancer du sein se retrouvent en région parisienne et dans le Nord

# Comment diminuer l'Incidence et la mortalité?

# CONNAITRE L'HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN

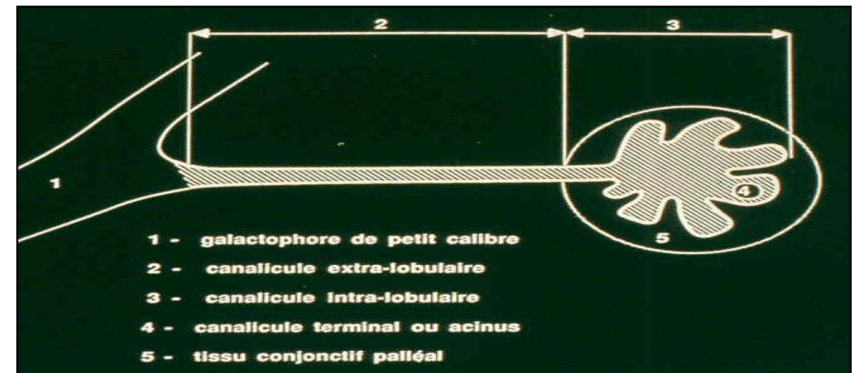


**Prévention Primaire :**  
Intervention sur l'Histoire  
Naturelle du Cancer du sein

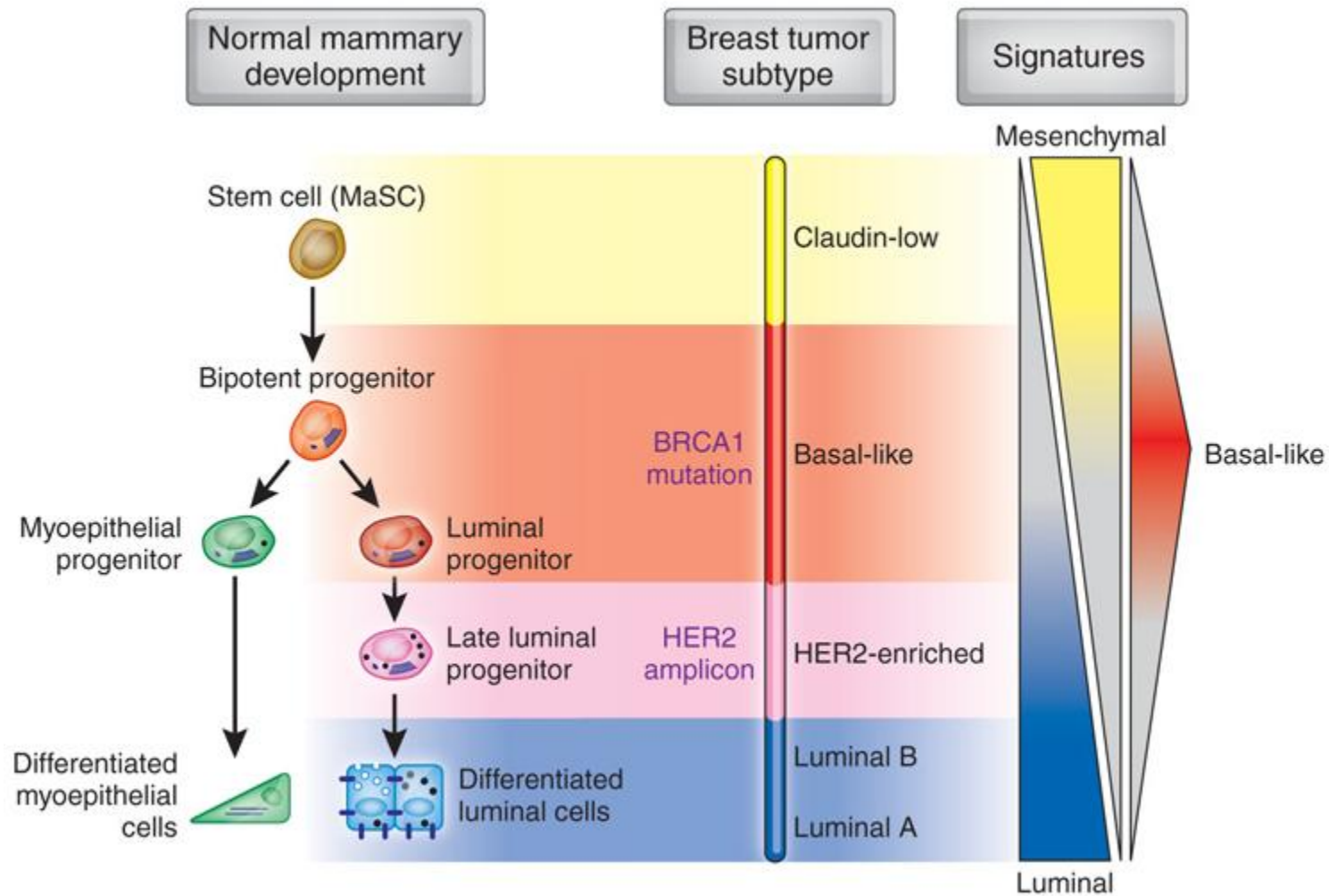
**Prévention secondaire :**  
Dépistage et traitement

# Tissu mammaire normal

- Développement final après la naissance
- Différenciation terminale durant la gestation
- Organisation en canaux et lobules à partir des cellules souches mammaires
- Cellules souches sont sensibles aux carcinogènes
- Processus initiateur se déroule durant la puberté.



## Model of the human mammary epithelial hierarchy linked to cancer subtype.



# Identification des facteurs de risques ?

- **Facteurs Génétiques** : Familiaux
- **Facteurs Endogènes** :
  - Endocrinien : Estrogènes, IGF-I, Prolactine,
  - Enzyme de détoxification
  - Enzyme métabolisme des hormones
- **Facteurs Exogènes**
  - Alimentaires : graisse, alcool, vitamines
  - Environnement : radiation ionisante, onde électromagnétique
- **Pathologie Bénigne du Sein**

Facteurs Reproductifs	RR
Age 1ère règle	-
Age 1ère grossesse ≤ 35 ans vs < 20 ans	++
Nb de grossesse 0 vs 1	+
Age Ménopause Tardive vs précoce	+
Allaitement >1 an vs non	-

- : 0,7-0,8 ; + : 1,1-1,4 ; ++ : 1,5-2,9 ; +++ : 3-6,9

Facteurs H	RR
Contraception E2 Oui vs non	+
TSM E2 < 5 ans vs non	+
TSM E2 > 5ans vs non	+
TSM E2+P > 5ans vs non	++
E2 post M plasmatique ↑	+++
IGF-I préM plasmatique ↑	+++
Prolactine plasmatique ↑	++

-: 0,7-0,8 ; +: 1,1-1,4 ; ++ : 1,5-2,9 ; +++ : 3-6,9

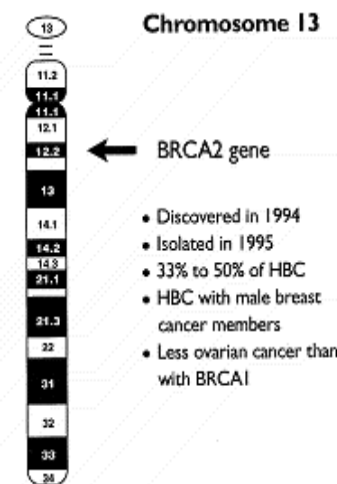
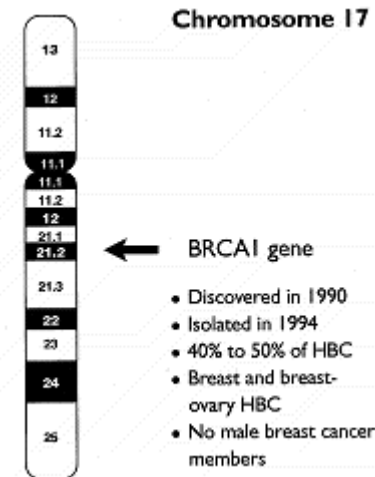
Facteurs Nutritionnels et de vie	RR
Obésité : BMI >27 vs non	-
Prém	+
Post M	
Alcool > 1 verre vs non	+
Taille	+
Activité physique > 3 heures/ semaine	protecteur
Graisse mono-insaturée	protecteur

- : 0,7-0,8 ; + : 1,1-1,4 ; ++ : 1,5-2,9 ; +++ : 3-6,9

Autres Facteurs	RR
Histoire familiale Mère+Soeur	+++
Radiation ionisante	+
Hyperplasie atypique In Situ	++

**- : 0,7-0,8 ; + : 1,1-1,4 ; ++ : 1,5-2,9 ; +++ : 3-6,9**

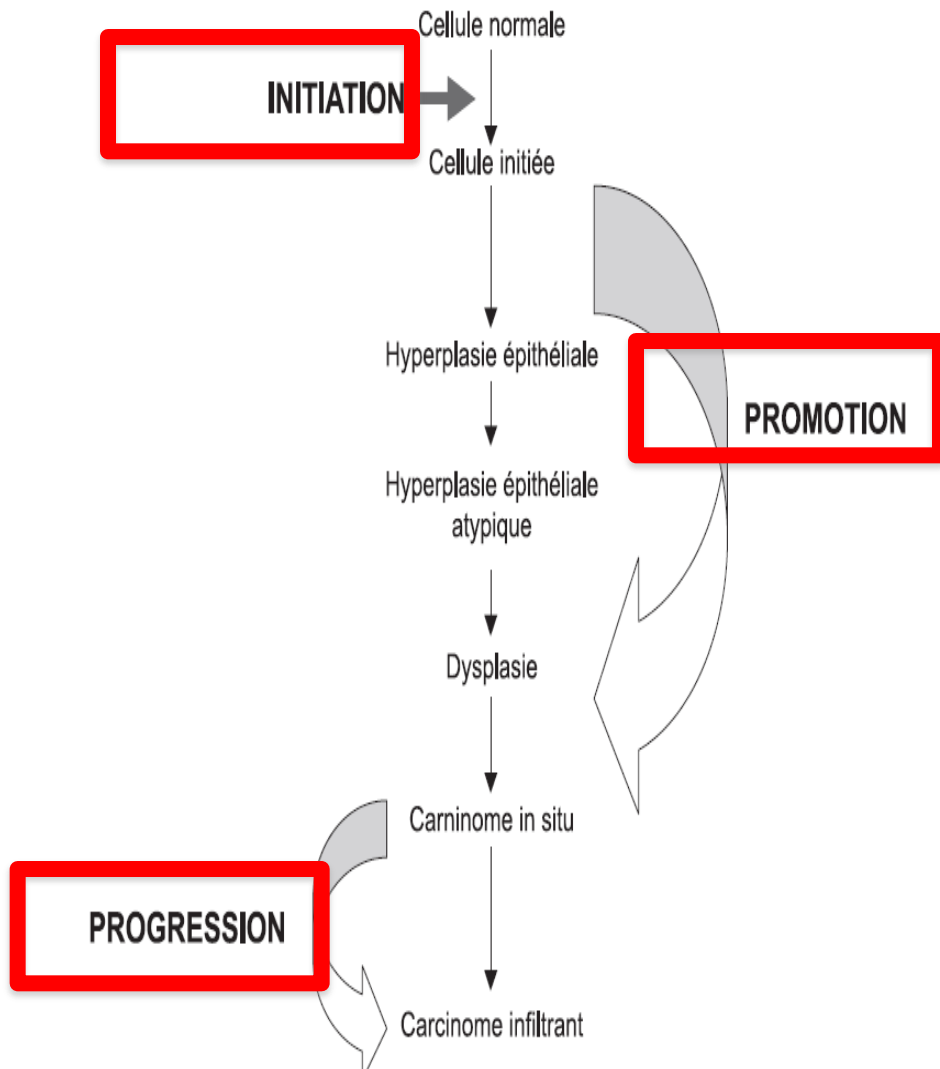
- Sd Peutz-Jehger:
  - gène STK1
- Sd Codwen :
  - gène PTEN
- Sd Muri-Torre:
  - gène MSH2 et MLH1
- Sd Li-Fraumeni:
  - gène p53
- Sd Ataxie –télangiectasie:
  - gène ATM



# La carcinogenèse

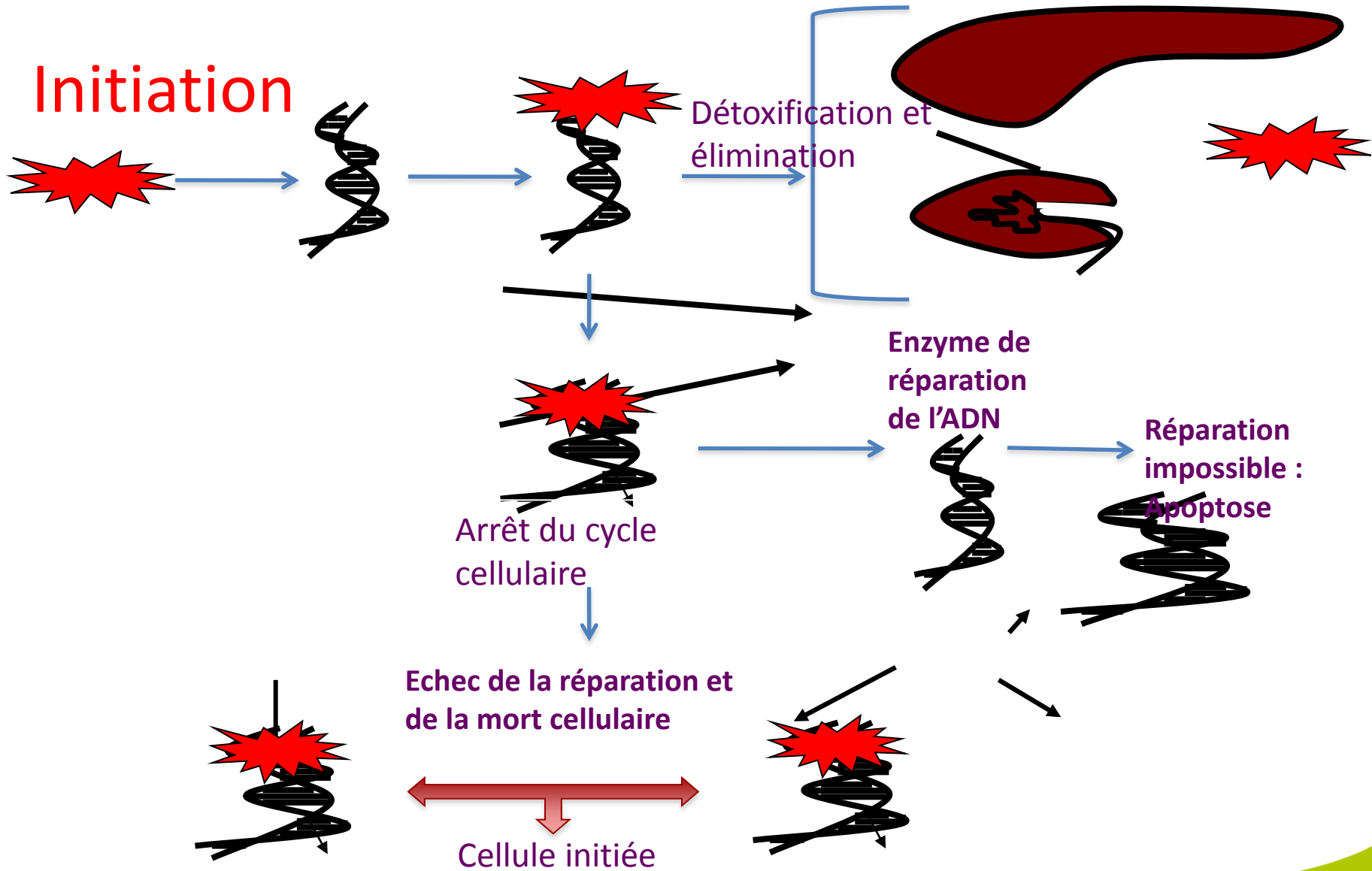
Le facteur Temps est primordial

## Modèle appliqué au cancer du sein

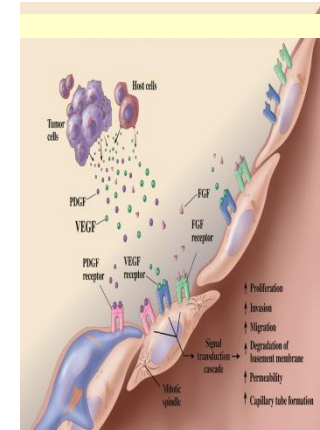
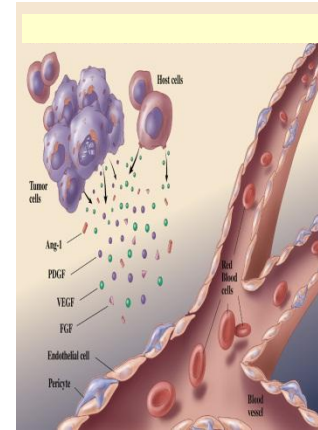
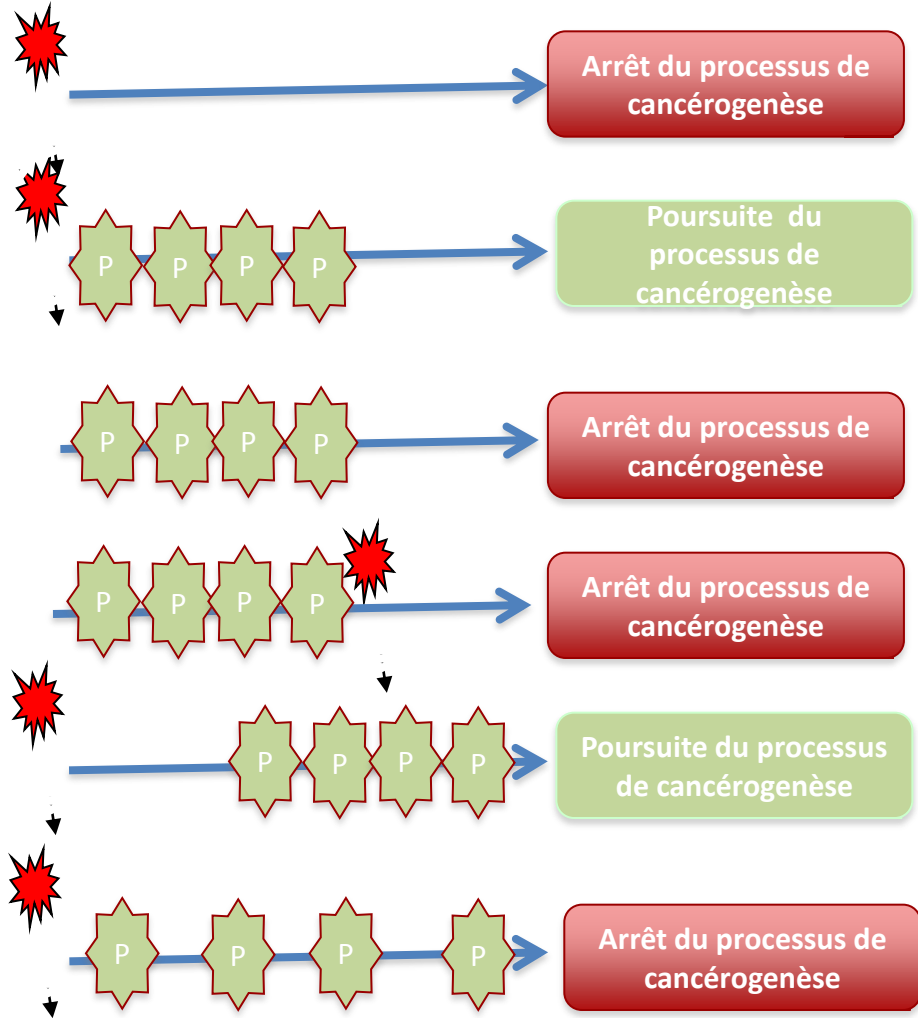


- Phase préclinique:
  - ✓ États pré-cancéreux
  - ✓ Hyperplasie à Dysplasie
- Phase infraclinique:
  - ✓ Carcinome in situ
- Phase clinique :
  - ✓ Loco-régionale et à distance

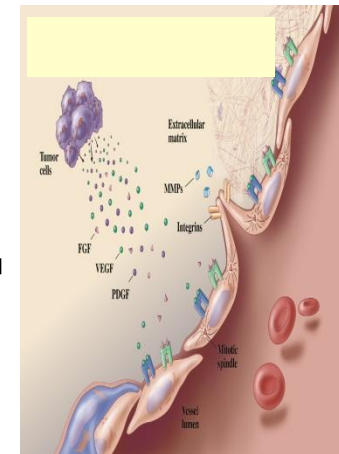
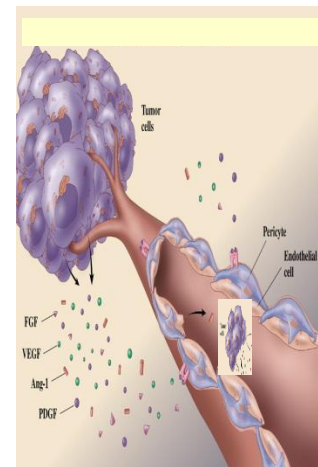
# Initiation

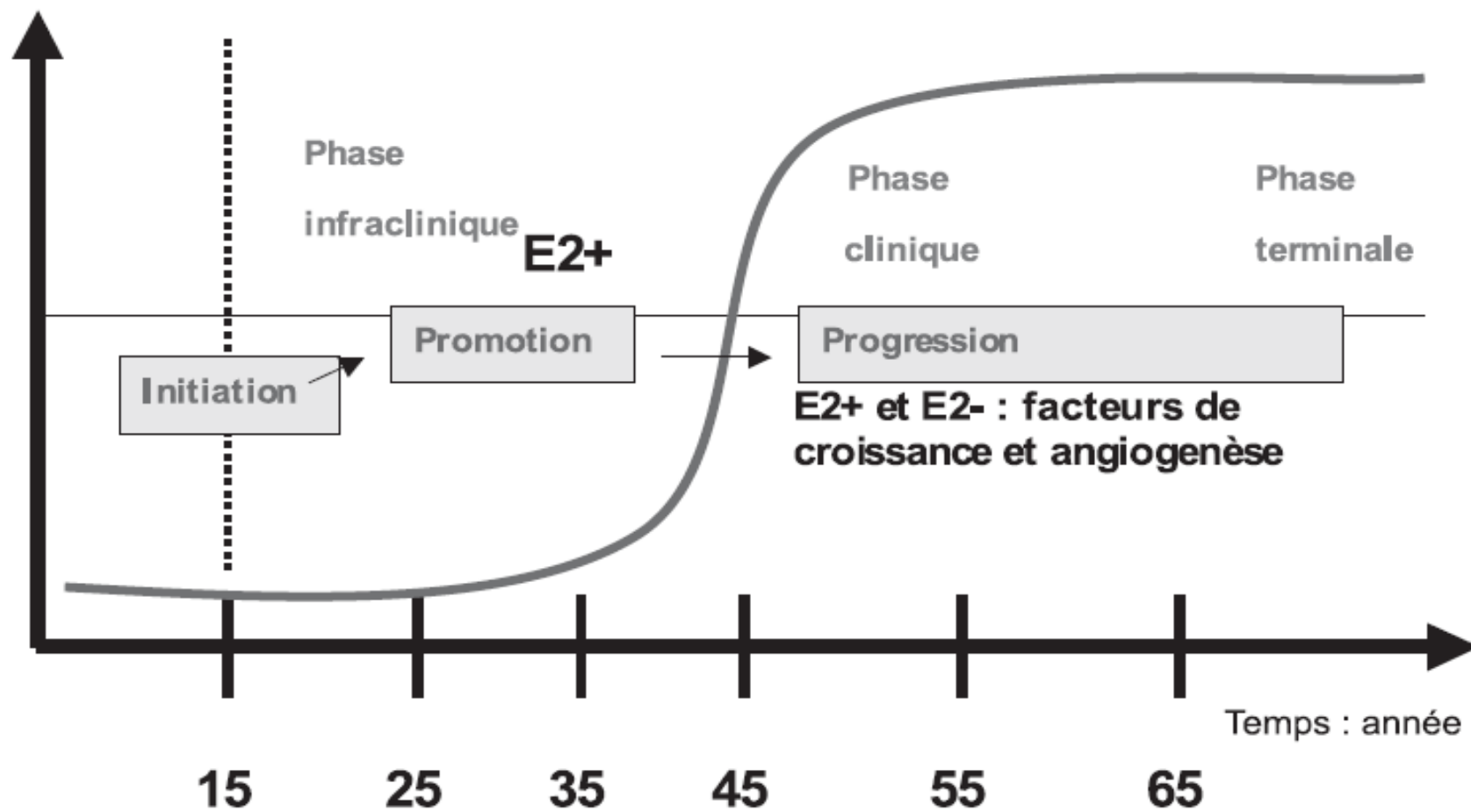


# Promotion et Progression



**Progression :  
Invasion-Angiogenèse**





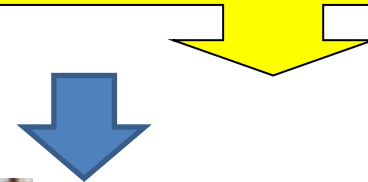
**Événements génétiques**  
Mutation  
Délétion  
amplification



Cellule  
mammaire



**Activation des  
proto oncogènes**



Environnement

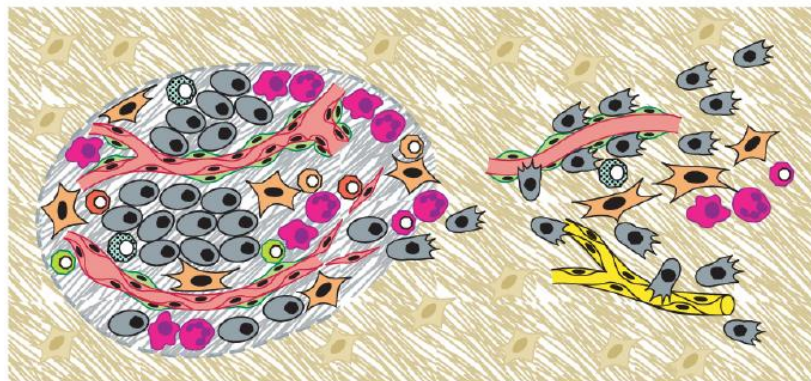
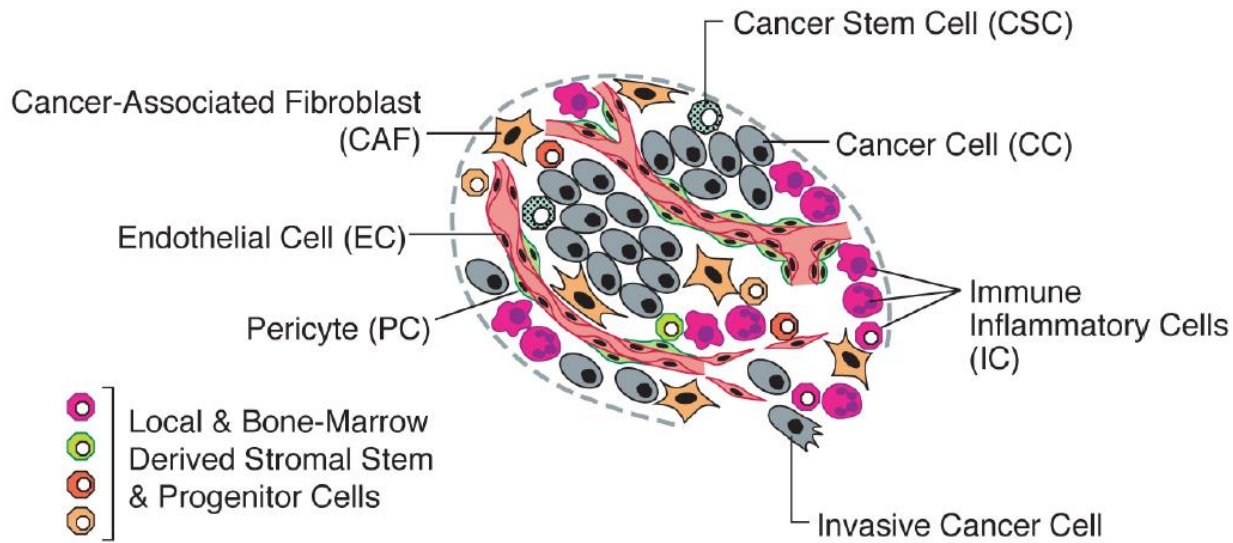


**Événements Epigénétiques**  
Méthylation  
Acetylation Histone

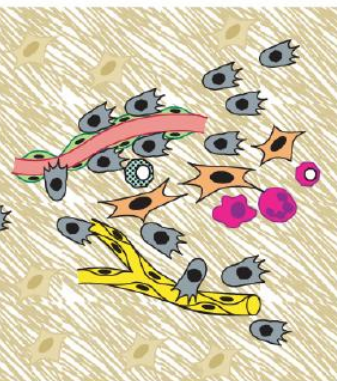


**Inactivation des anti-oncogènes**





Core of Primary Tumor  
microenvironment

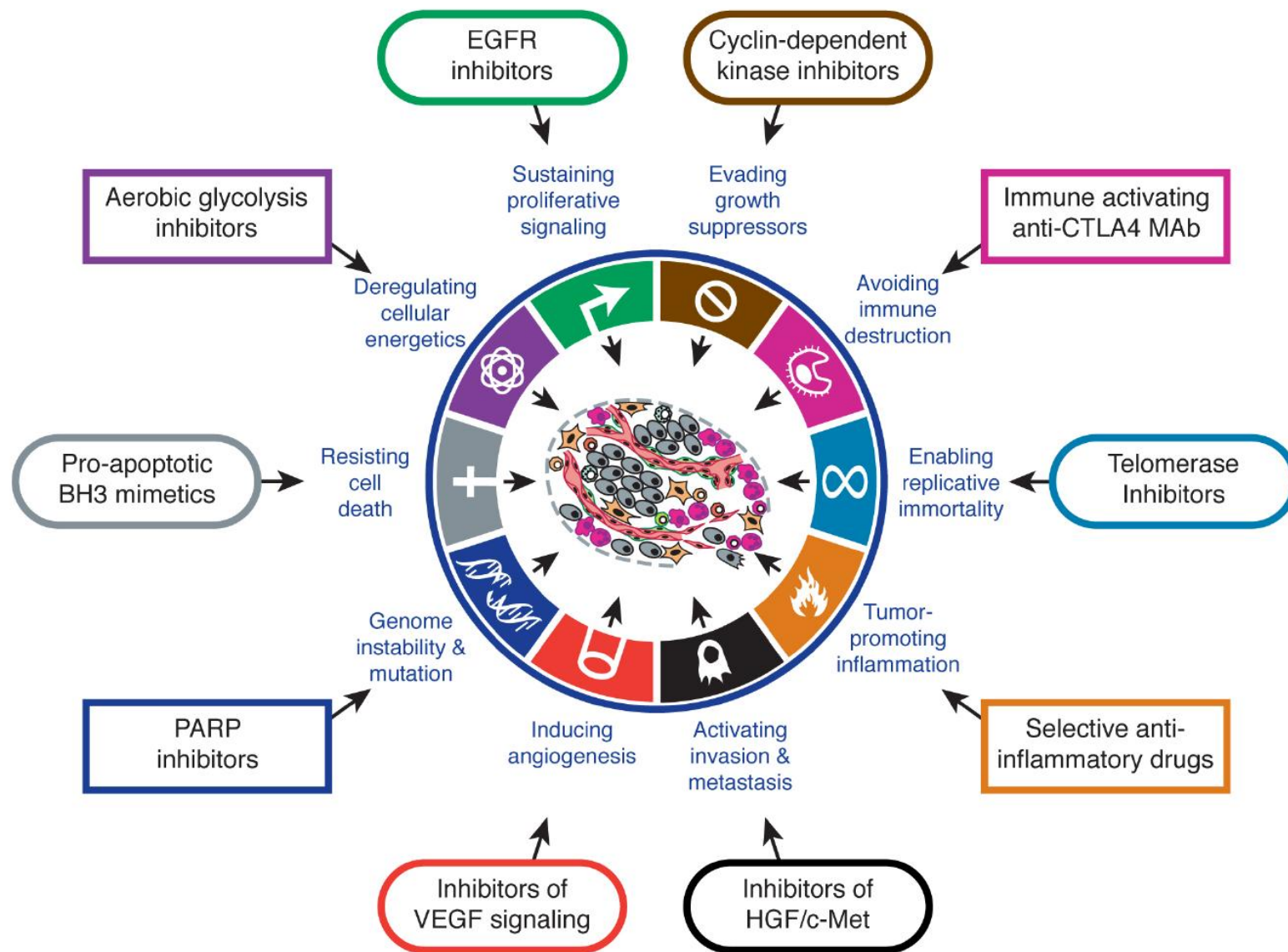


Invasive Tumor  
microenvironment



Metastatic Tumor  
microenvironment

Hanahan and Weinberg, 2011



Hanahan and Weinberg, 2011

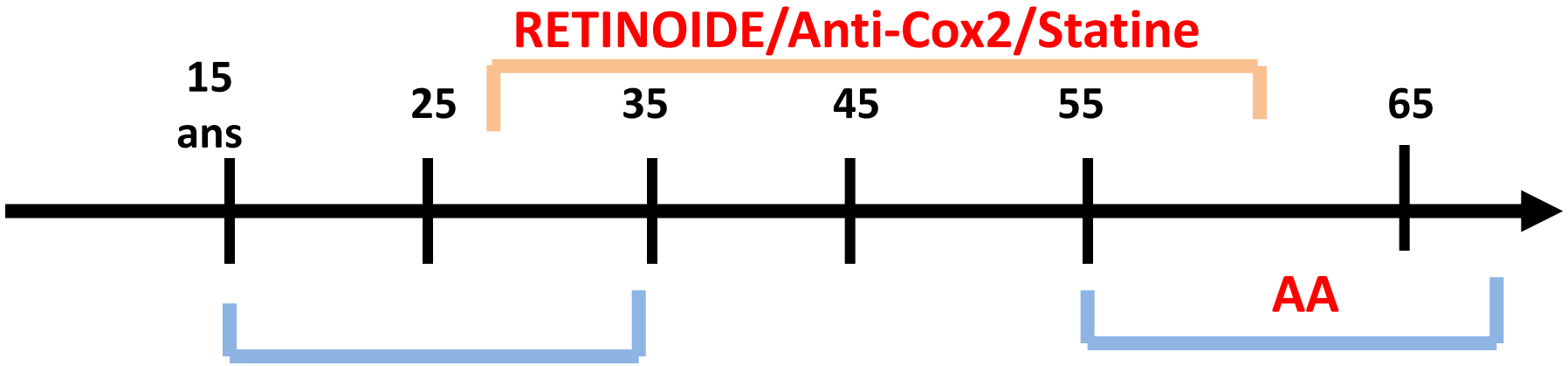
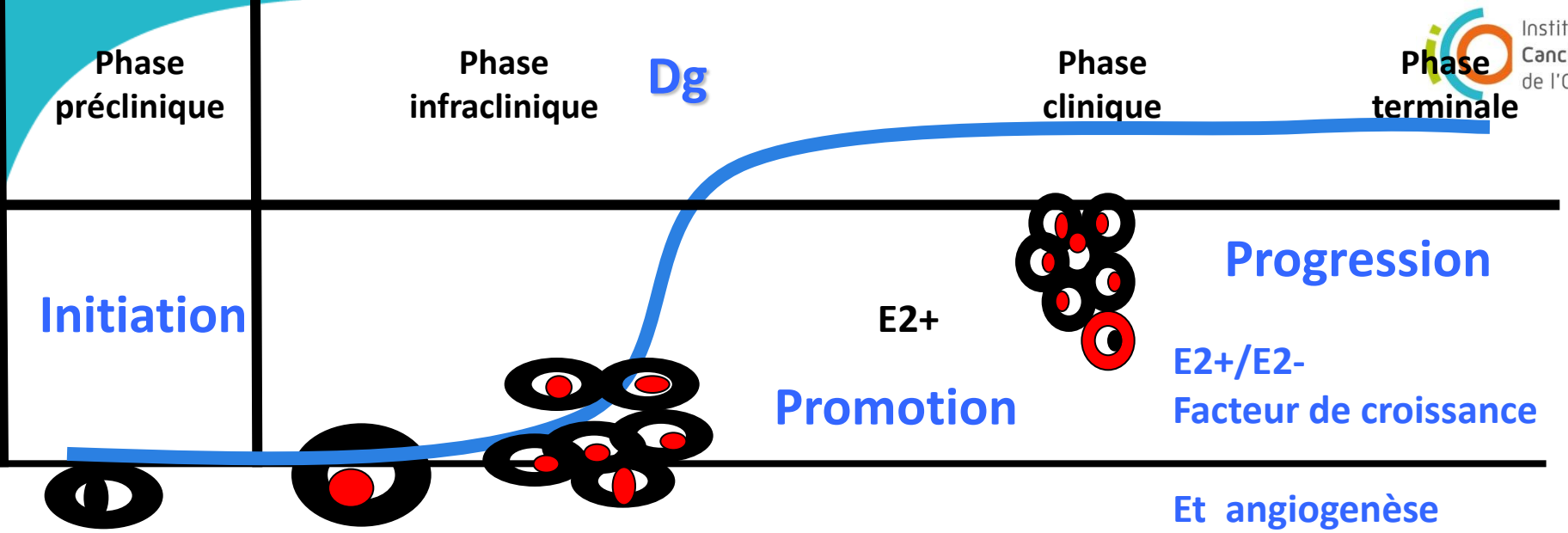
# Définition de la Prévention Primaire

Sporn and Newton (1976)

« Prévenir le cancer en utilisant des agents pharmacologiques (naturel ou synthétique) en vue de prévenir, supprimer ou de reverser le processus de carcinogenèse »

# Quels sont les moyens de prévention primaire ?

- Règles Hygiènio-diététiques :
- « Pseudo Pregnancy contraception
- Chimio-prévention



« Pseudo pregnancy contraception »

Exercice physique  
Diététique

SERM/SERD

# **RÈGLES HYGIËNIO-DIÉTÉTIQUES « PSEUDO PREGMENCY CONTRACEPTION »**

Stratégie	Individuel	Système de Santé	Société/Etat
Retardé l'âge 1ère règle	Rôle des parents : favoriser les activités physiques et limiter la télévision	Encourager les activités physiques	Ecole et infrastructure pour favoriser les activités sportives
Allaitement	Allaitement $\geq$ 6 mois	Encourager la lactation	Congé parental
Limiter la consommation alcool	Limiter sa consommation	Education	Campagne de sensibilisation
Limiter sur une longue période les thérapeutiques E2 surtout quand associé à P	Limiter aux symptômes	Education des patients : bénéfice/risque	
Limiter la prise de poids	Activité physique, régime alimentaire pauvre en calories	Education et conseil pour perdre du poids	Facilité les pistes cyclables et espace pour les piétons Politique de la ville
Favoriser la consommation des Fruits et des graisses non saturée	Sensibilisation	Education	Politique d'éducation : école et professionnel de santé

# CHIMIOPRÉVENTION

## Cible moléculaire et thérapeutique d'après ACCR Task Force

Cibles moléculaires	Agents thérapeutiques
<b>Inflammation/Oxydant</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cox 2</li> <li>• EP1-4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Cox 2, anti-Cox1</li> <li>• ONO-8711</li> </ul>
<b>Facteurs de transcription/Contrôle épigénétique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histone deacetylase</li> <li>• ER-<math>\alpha</math></li> <li>• ER-<math>\beta</math></li> <li>• PARP-<math>\delta</math></li> <li>• RAR et RXR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteur des histones deacetylase</li> <li>• SERM, SERD</li> <li>• Resveratrol, Tas-108</li> <li>• Rosiglitazone, pioglitazone, GW7845, CDDO, LGD100268</li> <li>• Fenrétinide, 9-cis-retinoïde acide Targretin<sup>®</sup>, LGD 100268</li> </ul>
<b>Transduction du signal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HMGC<sub>o</sub>A réductase</li> <li>• IGF/IGFR</li> <li>• MAPK</li> <li>• TGF-<math>\beta</math>/SMAD</li> <li>• VEGF/VEGFR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statines</li> <li>• Anti-IGF/IGFR</li> <li>• Anti-MAPK</li> <li>• CDDO</li> <li>• Anti-VEGF/VEGFR</li> </ul>

# 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

# Population à risque

## ARTICLE

### Prevention of Breast Cancer in Postmenopausal Women: Approaches to Estimating and Reducing Risk

Steven R. Cummings, Jeffrey A. Tice, Scott Bauer, Warren S. Browner, Jack Cuzick, Elad Ziv, Victor Vogel, John Shepherd, Celine Vachon, Rebecca Smith-Bindman, Karla Kerlikowske

- Background** It is uncertain whether evidence supports routinely estimating a postmenopausal woman's risk of breast cancer and intervening to reduce risk.
- Methods** We systematically reviewed prospective studies about models and sex hormone levels to assess breast cancer risk and used meta-analysis with random effects models to summarize the predictive accuracy of breast density. We also reviewed prospective studies of the effects of exercise, weight management, healthy diet, moderate alcohol consumption, and fruit and vegetable intake on breast cancer risk, and used random effects models for a meta-analysis of tamoxifen and raloxifene for primary prevention of breast cancer. All studies reviewed were published before June 2008, and all statistical tests were two-sided.
- Results** Risk models that are based on demographic characteristics and medical history had modest discriminatory accuracy for estimating breast cancer risk ( $c$ -statistics range = 0.58–0.63). Breast density was strongly associated with breast cancer (relative risk [RR] = 4.03, 95% confidence interval [CI] = 3.10 to 5.26, for Breast Imaging Reporting and Data System category IV vs category I; RR = 4.20, 95% CI = 3.61 to 4.89, for >75% vs <5% of dense area), and adding breast density to models improved discriminatory accuracy ( $c$ -statistics range = 0.63–0.66). Estradiol was also associated with breast cancer (RR range = 2.0–2.9, comparing the highest vs lowest quintile of estradiol,  $P < .01$ ). Most studies found that exercise, weight reduction, low-fat diet, and reduced alcohol intake were associated with a decreased risk of breast cancer. Tamoxifen and raloxifene reduced the risk of estrogen receptor–positive invasive breast cancer and invasive breast cancer overall.
- Conclusions** Evidence from this study supports screening for breast cancer risk in all postmenopausal women by use of risk factors and breast density and considering chemoprevention for those found to be at high risk. Several lifestyle changes with the potential to prevent breast cancer should be recommended regardless of risk.

J Natl Cancer Inst 2009;101:384–398

- Modèle Estimation risque :
  - Gail,
  - Cheblosky (WHI)
  - CARE
- Densité Mammaire
- [E] et [T] post ménopause