

Diapositive 1

Mastopathies bénignes et traitements médicaux

Sylvie Mesrine

Diapositive 2

Maladie fibrokystique: généralités

Définie histologiquement
comme une association plus ou moins complexe de lésions bénignes: kystes et microkystes, adénose, fibrose, +- papillomes et cicatrices radiaires

Maladie hormonale

- la prévalence de la MFK diminue après la ménopause, elle persiste chez 10% seulement des femmes, sauf sous THS
- anomalies hormonales discutables: taux d'œstrogènes plasmatiques normaux ou augmentés, corps jaune inadéquat ou anovulation dans 35 à 70 % des cas, hyperprolactinémie très inconstante
- mais troubles locaux de la réceptivité mammaire probable (métabolismes in situ des stéroïdes, angiogénèse)

Diapositive 3

MFK et risque de cancer du sein

Auteurs	Hyperplasies sans atypies RR	Hyperplasies avec atypies RR	HA et âge (<50 ans/ >50 ans)	HA et ATCD familiaux
Dupont (1985)	1,9	5,3		11
Carter (1988)	1,9	3	5,7 / 2,3	5,4
London (1992)	1,6	3,7	5,9 / 2,3	7,3
McDivitt (1992)	1,8	2,6		
Palli (1991)	1,3	13		
Bodian (1993)	1,6	2,2		

Tournant B, in « Le Sein », Éditions Eska

Diapositive 4

RR de cancer du sein en cas de fibroadénome, selon sa complexité et l'éventuelle atypie du parenchyme adjacent

cohorte rétrospective 1834 femmes (1950-1968)

Risk factor	No. of patients	No. with breast carcinoma	Risk (95% CI)	
			Relative to Connecticut women	Relative to sisters-in-law
All patients	1835	87	1.61 (1.3-2.0)	2.17 (1.5-3.2)
Type of fibroadenoma				
Noncomplex	1413	58	1.42 (1.1-1.8)	1.89 (1.3-2.9)
Complex	422	29	2.24 (1.6-3.2)	3.10 (1.9-5.1)
Parenchyma:				
Not evaluated	477	21	1.59 (1.0-2.5)	1.89 (1.1-3.2)
No PD	1177	51	1.48 (1.1-1.9)	2.07 (1.4-3.2)
PDWA	162	12	2.16 (1.2-3.8)	3.47 (1.8-6.8)
AH	19	3	4.77 (1.5-15)	7.29 (2.2-24)

95% CI: 95% confidence interval; PD: proliferative disease; PDWA: proliferative disease without atypia; AH: atypical hyperplasia.

Pas de facteur pronostique propre de l'atypie au sein du fibroadénome:
 la présence d'atypie à l'intérieur du fibroadénome (<1%) des cas) ne doit pas être interprétée comme ajoutant un risque accru de cancer du sein futur
Carter, Cancer, 2001, 92, 30 **Dupont, NEJM, 1994, 312,146**

Diapositive 5

RR de cancer du sein chez des femmes ayant des kystes mammaires palpables

Study	Year	Number of women	Median follow-up (years)*	Number of cancers	Standardised incidence rate
Chardot et al ^a	1970	206	5	6	7.5
Maagensen et al ^b	1981	2511	5-30	72	2.48
Roberts et al ^c	1984	428	10-15	17	3.5
Jones and Bradbeer ^d	1980	332	5	7	2.5
Harrington and Lesnick ^e	1981	596	5-6	19	3.5
Ciatto et al ^f	1990	3809	1-7	34	1.77
Bundred et al ^g	1991	352	5-12	14	4.4
Bruzzi et al ^h	1997	802	6	17	1.69
Dixon et al (this study)	1999	1374	9.4	65	2.81

Pas d'augmentation pour Dupont et Page, sauf en cas d'antécédents familiaux

Dixon, Lancet, 1999, 353, 1743

Diapositive 6

RR de carcinome du sein en fonction de l'histologie de la MFK (mise à jour 1998 du consensus de 1985)

Pas d'augmentation du risque

- adénose simple, fibreuse ou floride
- fibroadénome
- fibrose
- galactophorite ectasiante
- hyperplasie épithéliale faible (2 à 5 cellules)
- kystes grands ou petits
- mastite (inflammation)
- métaplasie apocrine, métaplasie épidermoïde

Augmentation faible du risque (x 1.5 à 2 fois)

- hyperplasie épithéliale modérée ou floride (> 4 cellules) solide ou papillaire
- papillome avec axe fibrovasculaire
- adénofibrome complexe?
- Centre prolifératif d'Aschoff?

Augmentation modérée du risque (x 5 fois)

- hyperplasie épithéliale canalaire avec atypie
- hyperplasie épithéliale lobulaire avec atypie

Diapositive 7

Objectifs d'un traitement des mastopathies fibrokystiques

supprimer les mastodynies

stopper la progression de la maladie

entraîner la régression de la maladie

diminuer le risque d'apparition d'un cancer

Diapositive 8

Progestatifs dans le traitement des mastopathies bénignes

Quelques études « récentes » randomisées:

- *Progestogel 10 à 15 jours/mois*: mastodynies
 - Sytruck Ware 1980 :80 % mieux >> 40 % sous placebo
 - McFayden 1989 : pas d'efficacité
- *Progestérolone VO (Dennerstein 1985)*: inefficace
ou *VV (Maddocks 1986)*
- *Dépoprovera (Euhus 1997)*: 9% de mastodynies >> 21 % sous placebo
- *MPA (Gestoral) (Maddox, 1990)*: inefficace
- *Lynestrénol (Orgamétil) et Promégestone (Surgestone) (Uzan 1992)*:
bonne efficacité sur les mastodynies et les lésions

*Variabilité ++ des résultats selon le progestatif et les protocoles
d'administration*

Diapositive 9

Progestatifs dans le traitement des mastopathies bénignes

132 femmes de 19 à 50 ans mastodynies invalidantes ou mastopathies ,
dble aveugle: Surgestone 1 ou 2 cp/j, Orgamétil 2 cp/j 15 j/mois 3 mois

Évolution des mastodynies à 3 mois,

des nodules et placards de mastose

Uzan, Eur J Obst Gyn Rep Biol, 1992

Diapositive 10

Mode d'action des progestatifs

- Action bénéfique supposée
 - par leur action antioestrogène:
 - action antigonadotrope
 - inhibition du renouvellement des récepteurs de l'œstradiol (lynestrénol)
 - stimulation de l'activité de la bêta déshydrogénase
 - par la stimulation de l'apoptose des cellules normales après leur arrêt (mais pas d'effet sur les cellules tumorales ou les cellules stromales/épithéliales de fibroadénome)
- Mais débat sur un rôle néfaste
effet prolifératif (développement des lobules et des acini)

Diapositive 11

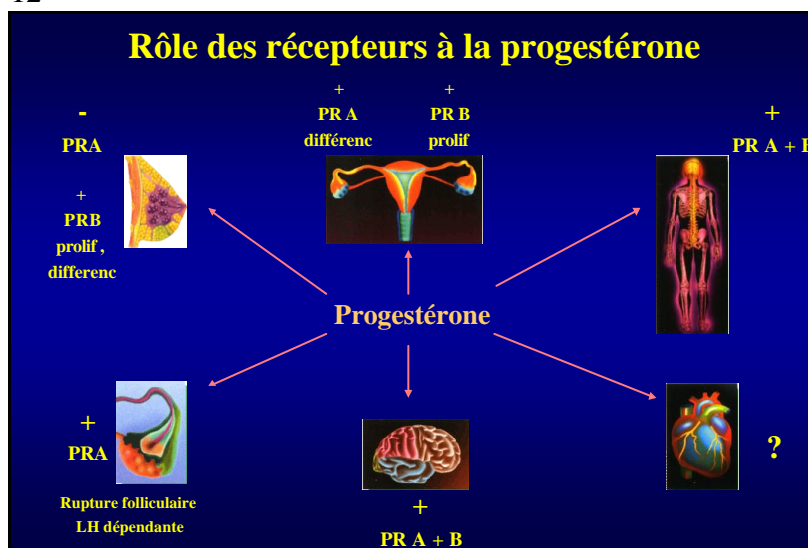
Effet prolifératif des progestatifs

Travaux contradictoires

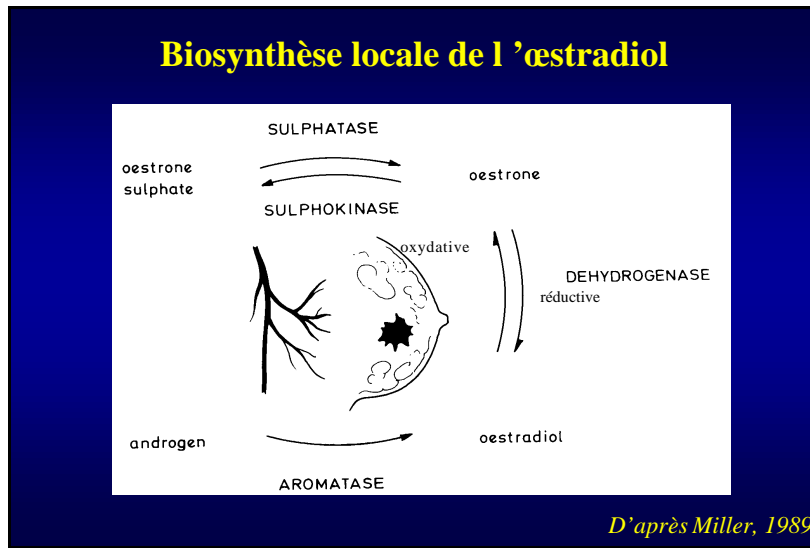
- il est possible que les cellules ductolobulaires soient programmées pour répondre à l'action de la progestérone par une prolifération limitée conduisant à une différenciation: l'effet stimulant observé n'est pas forcément un facteur de risque
- il est possible que le sein réponde différemment à E2 et Pg suivant sa maturation, présence d'autres stimulations hormonales ou facteurs de croissance.

Avenir: les SPRM

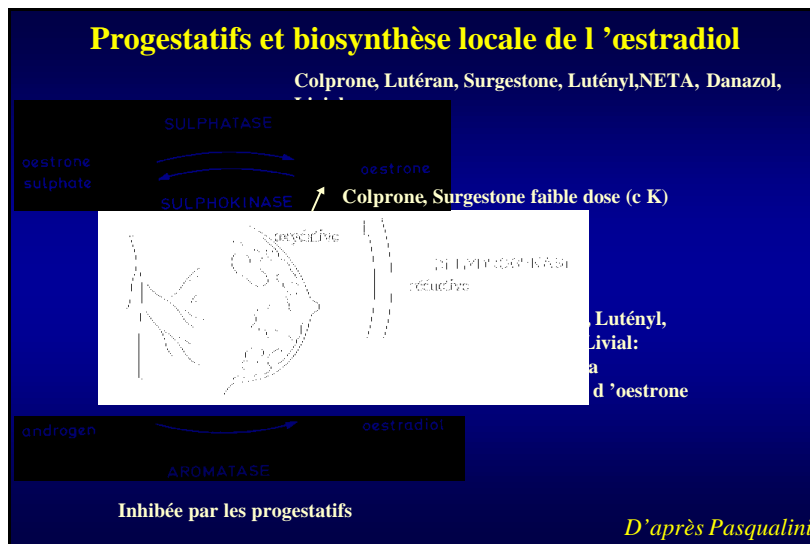
Diapositive 12



Diapositive 13



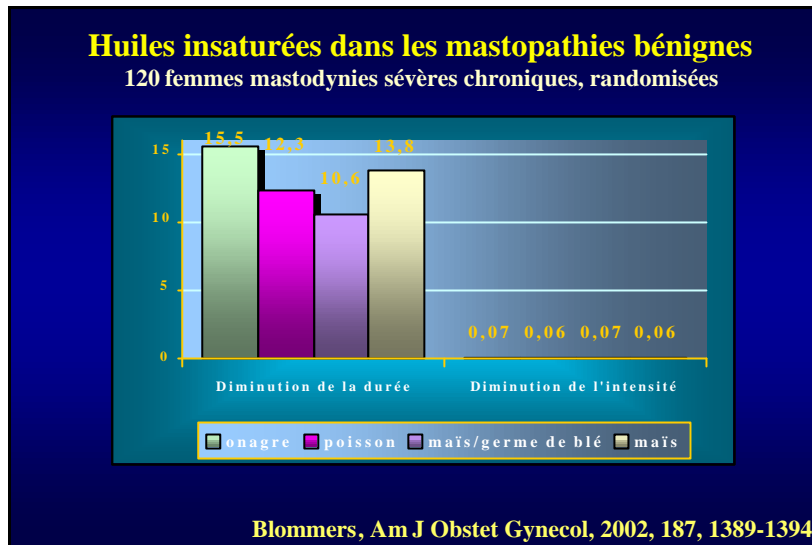
Diapositive 14



Diapositive 15



Diapositive 16



Diapositive 17

Danazol dans les mastopathies bénignes

Plusieurs études randomisées à 200 et 400 mg/jour (Hinton 1986, Gateley 1995, O'Brien 1999):

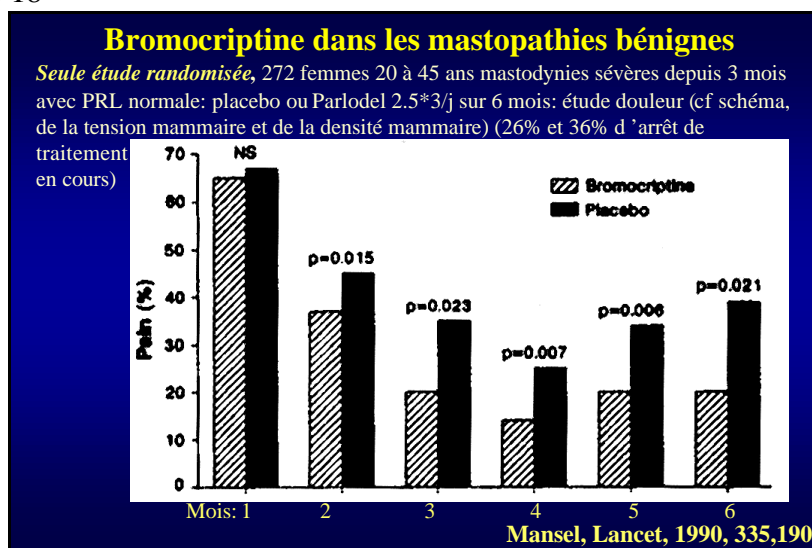
- bonne efficacité sur les douleurs et les tensions mammaires
- effet de rémanence à l'arrêt du traitement
- pas de régression des tumeurs bénignes

mais effets secondaires gênants:

- prise de poids modérée,
- cycles irréguliers,
- acné,
- hypertrichose discrète inconstante,
- rarement apparition d'une rauçité de la voix

Pas d'indication actuelle réelle dans la MFK

Diapositive 18



Diapositive 19

Analogues de la GnRH dans les mastopathies bénignes

Plusieurs études, peu de patientes (Monsonogo 1991, 66 patientes)

- 100% de disparition des mastodynies à 3 mois
- régression possible au plan histologique

Mais

- effets secondaires et action sur le capital osseux

*à prescrire sur de courtes périodes de 3 à 6 mois,
dans les formes très sévères en CI aux autres traitements
(ex ATCD thromboemboliques)*

Diapositive 20

Tamoxifène dans les mastopathies bénignes

Quatre études randomisées dans le traitement

- **TMX 20 mg/j contre placebo (Fentiman 1986)** à 6 mois, 71% et 38% de disparition des mastodynies
- **TMX 10 mg/j J5-J24 contre placebo (Grio 1998)**: 90% de résolution complète, 10% de partielle contre 86% de résolution transitoire des mastodynies
- 93 femmes: **TMX ou Danazol ou placebo (Kontostolis 1997)**: 72 %, 65 %, 38 % de disparition des mastodynies, 1 an après la fin du traitement: 53 %, 37 %, 0 % de non récidive.
- **52 femmes TMX ou Danazol (Powles 1987)**: efficacité comparable (80% sur les douleurs et les nodosités); 2 femmes enceintes sous DIU sous TMX, 25 % d'arrêt dans les 2 groupes pour effets secondaires.

Une étude randomisée dans la prévention du cancer du sein (IBIS 1)

Mastopathies bénignes RR 0.69	Kystes RR 0.46
Mastodynies RR 0.68	(FA RR 0.47, MFK RR 0.64 NS)

Diapositive 21

NSABP: incidence cumulative de DFK chez les femmes avant 50 ans

- 37 %

Adénose RR 0.47

Kyste RR 0.59

DFK RR 0.58

Hyperplasie RR 0.58

Métaplasie RR 0.47

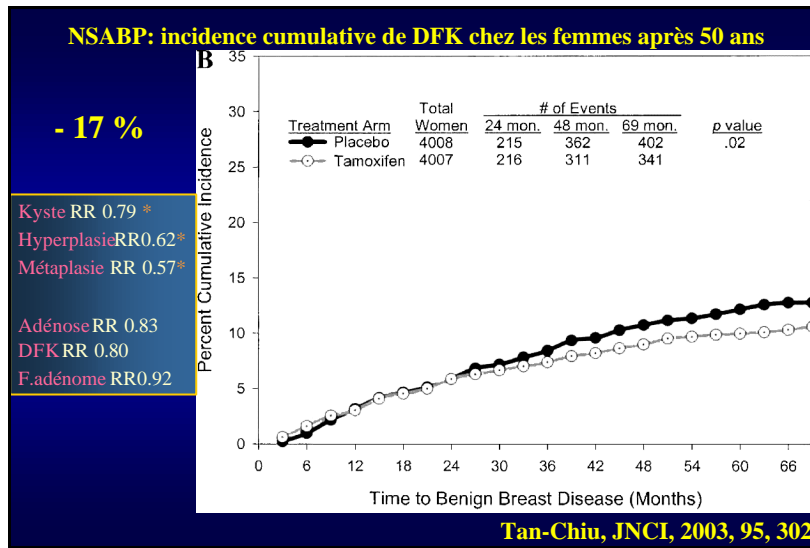
Fibroadénome

RR 0.7 NS

Treatment Arm	Total Women	# of Events			p value
		24 mon.	48 mon.	69 mon.	
Placebo	2600	364	548	612	<.001
Tamoxifen	2588	259	372	409	

Tan-Chiu, JNCI, 2003, 95, 302

Diapositive 22



Diapositive 23

NSABP: incidence cumulative d 'hyperplasie sous tamoxifène

Type of hyperplasia	No. of events		Average annual rate per 1000 person-years		RR (95% CI)
	Placebo	Tamoxifen	Placebo	Tamoxifen	
Typical	267	160	10.28	6.05	0.59 (0.48 to 0.72)
Atypical	76	49	2.88	1.83	0.64 (0.44 to 0.92)
Total	343	209	13.29	7.93	0.60 (0.47 to 0.80)

Diapositive 24

Au total

Bonne efficacité des traitements

- avec 70 à 90 % de disparition des mastodynies (30 à 40 % dans les groupes placebo)
- diminution de la taille des kystes, nodules et placard dans 60 à 80 % des cas

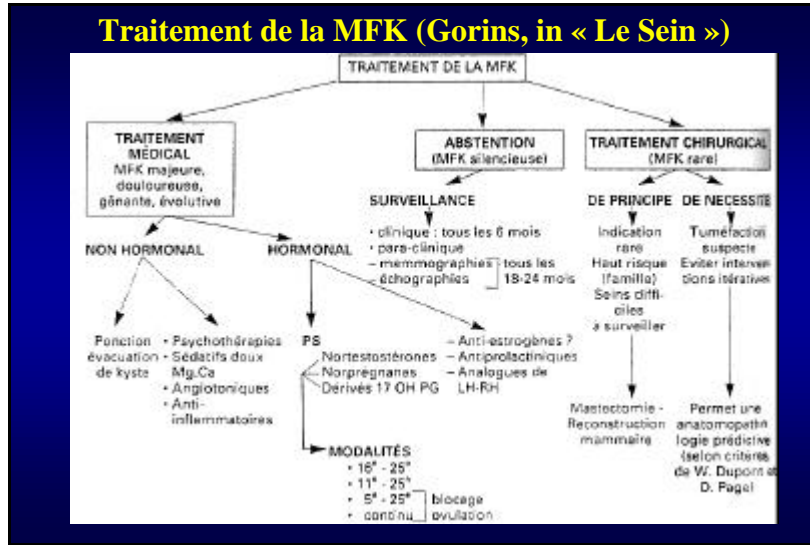
mais 50% de récurrences après arrêt dans les 2 ans

donc traitements de longue durée

en France: surtout les progestatifs, malgré l 'absence d 'études convaincantes

au Royaume-Uni: le danazol

Diapositive 25



Diapositive 26

Traitement de la MFK en tant que lésion à risque de cancer

« Si l'on accepte que l'adénocarcinome du sein est la conséquence d'une sensibilité héréditaire à l'action proliférative de l'œstrone, on peut imaginer une thérapeutique préventive de ces sujets prédisposés. Cela consistera, peut-être dans un futur proche, quand la connaissance et l'utilisation des hormones sera mieux comprise, de prescrire une hormone qui aura des propriétés d'empêcher la stagnation et l'influence de l'œstrone dans les galactophores du sein. »

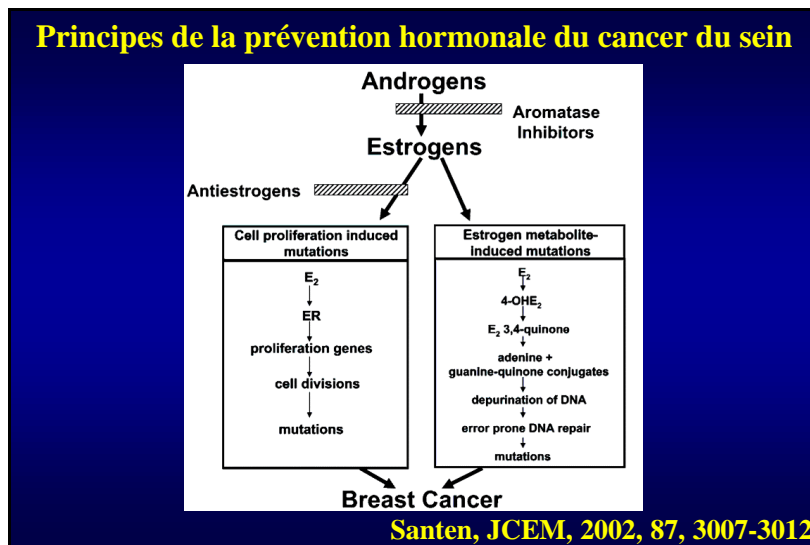
Laccassagne, 1936

La MFK: une population cible des essais de prévention des cancers du sein avec celle des antécédents familiaux, et du risque génétique.

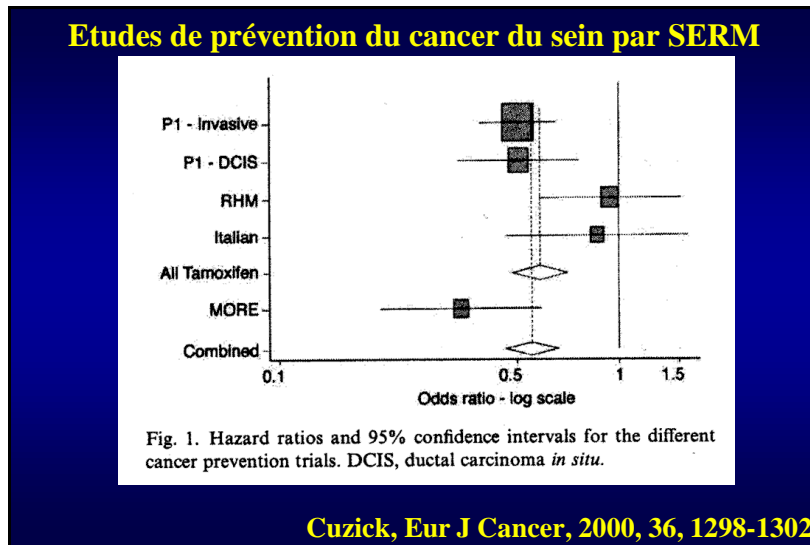
La diminution de l'incidence du cancer du sein sous tamoxifène a confirmé la possibilité d'une prévention hormonale des cancers du sein.

SERM et antiaromatases

Diapositive 27



Diapositive 28



Diapositive 29

Etudes de prévention du cancer du sein

Différences dans les études publiées avec des SERM:

- du nombre de patientes étudiées:* NSABP, IBIS et MORE plus puissants
- des critères d'inclusion:* femmes à risque dans la BSABP, IBIS et l'étude anglaise, à faible risque (HT+- OVX) dans l'étude italienne, femmes ostéoporotiques) dans l'étude MORE
- de l'âge des patientes,* plus élevé dans la NSABP
- de l'utilisation de THS:* possible dans IBIS, l'étude anglaise et italienne
- de la compliance :* 25 à 40 % d'arrêt dans les essais italiens et anglais
- des durées de suivi* de 40 (MORE) à 70 mois (NSABP).

En cours (SERM et autres produits):

- NSABP-P2 STAR:** tamoxifène/raloxifène
- IBIS:** tamoxifène/anastrozole/TMX+ANZ/placebo
- ATAC:** tamoxifène/anastrozole/TMX+ANZ
- goséréline+raloxifène/goséréline+tibolone
(BRCA1/2 ou ATCD familiaux ++ en préménopause)

Diapositive 30

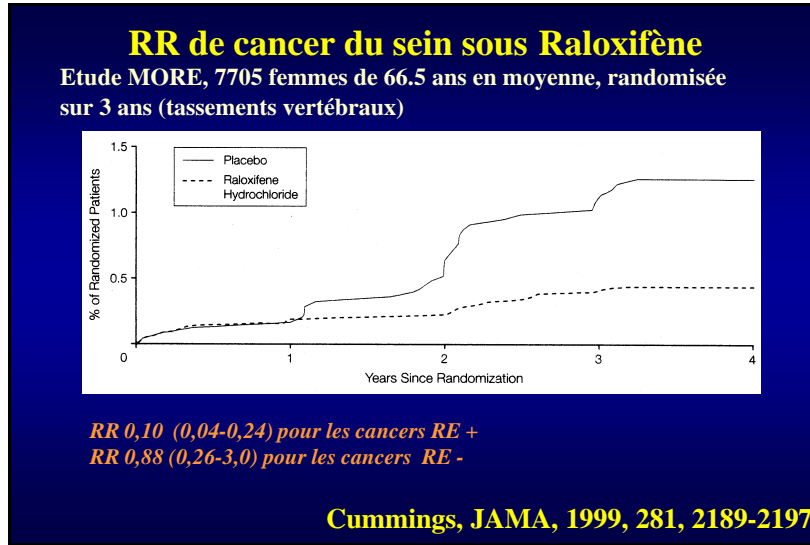
RR de cancer du sein sous Tamoxifène

Caractéristiques pop.	Nombre événements		Risque relatif	95 % IC	
	Placebo	Tam			
Global	175	89	0,51	0,39-0,66	
Age (ans)	≤ 49	68	38	0,56	0,37-0,85
	50-59	50	25	0,49	0,29-0,81
	≥ 60	57	26	0,45	0,27-0,74
CLIS	non	157	81	0,51	0,39-0,68
	oui	18	8	0,44	0,16-1,06
H+A	non	152	86	0,56	0,42-0,73
	oui	23	3	0,14	0,03-0,47
Probabilité de faire un cancer du sein dans les 5 ans %	≤ 2%	35	13	0,37	0,18-0,72
	2 - 3 %	42	29	0,68	0,41-1,11
	3 - 5 %	43	27	0,66	0,39-1,09
	≥ 5 %	55	20	0,34	0,19-0,58
	Nombre de personnes dans la famille 1 ^{er} degré présentant un cancer du sein				
0	38	17	0,46	0,24-0,84	
1	90	46	0,51	0,35-0,73	
2	37	20	0,55	0,30-0,97	
≥ 3	10	6	0,51	0,15-1,55	

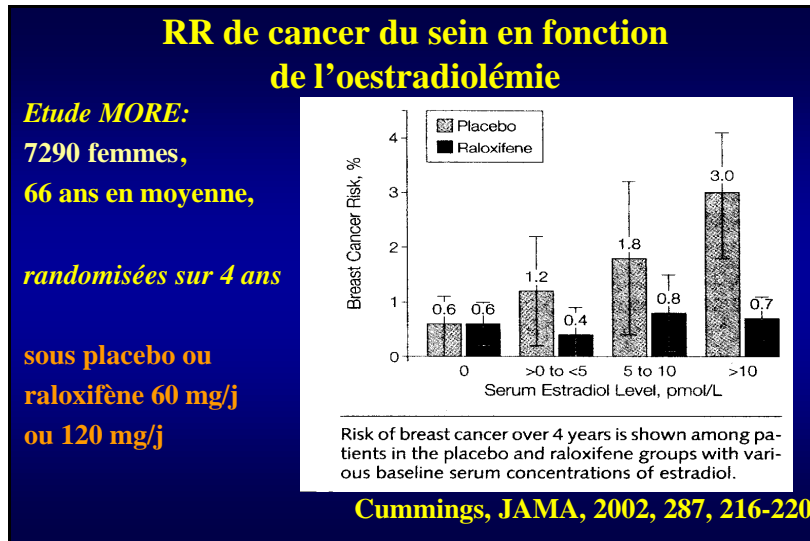
NSABP: 13388 femmes
RR 0,33 (0,22-0,45) pour RE +
RR 1,22 (0,74-2,03) pour RE -
RR diminué si CLIS et HA

Fisher, JNCI, 1998, 90, 1371-1388

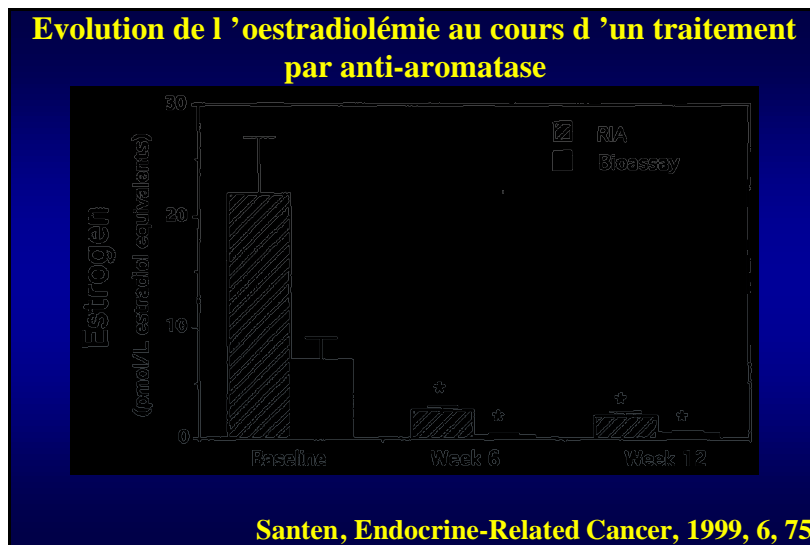
Diapositive 31



Diapositive 32



Diapositive 33



Diapositive 34

Risques de récurrence dans les cancers « précoces »
(ANZ/TMX en traitement adjuvant)
ATAC 9366 patientes

	14	33	28	75
Contralateral breast cancer				
Invasive	9	30	23	62

RR de cancer controlatéral 0,42 sous ANZ/TMX
RR de cancer controlatéral invasif 0,30 sous ANZ/TMX
RR récurrence 0,78 pour RE+
ATAC Trialists' Group, Lancet, 2002, 359, 2131-2139

Diapositive 35

Tamoxifène en prévention chez les femmes BRCA1/2

	Placebo	Tamoxifen	Risk Ratio (95% Confidence Interval)
BRCA1 mutation	3	5	1.67 (0.32-10.70)
BRCA2 mutation	8	3	0.38 (0.06-1.56)
Wild type	182	87	0.48 (0.37-0.61)
All participants*	211	109	0.52 (0.41-0.65)

17 % de cancers ER+ chez BRCA1
76 % de cancers ER+ chez BRCA2
mais contradictoire avec rôle préventif de l'ovariectomie et de la prévention du cancer controlatéral par le TMX chez les patientes BRCA1
NSABP-P1 Breast Cancer Prevention Trial, JAMA, 2001, 286, 2251-2256

Diapositive 36

Mortalité dans les études de prévention par TMX

IBIS Investigators, Lancet, 2002, 360, 817-824

Diapositive 37

Les questions en suspens

Effet protecteur ou suspensif?

*Risque de sélection de tumeurs résistantes
(transformation du phénotype de la tumeur)*

Balance bénéfices-risques ?

Diapositive 38

Contraception et lésions mammaires (OMS, 2000)

Pas de restriction

Les avantages dépassent les risques

Les risques dépassent les avantages

Risque inacceptable

	Pilule OP	OP IM	MicroPg	Pg IM retard	Norplant	DIU CU	DIU LNG
Lésion sans dg certain	yellow	yellow	yellow	yellow	yellow	green	yellow
Mastopathie bénigne	green	green	green	green	green	green	green
ATCD familial K sein	green	green	green	green	green	green	green
K sein < 5 ans	red	red	red	red	red	green	red
K sein > 5 ans sans récurrence	orange	orange	orange	orange	orange	green	orange

Diapositive 39

Contraception orale et mastopathie bénigne

Nombreuses études cas-témoins (synthèse Lé, 1991) (OP 50)

- effet protecteur de la CO sur la DFK:
 - absence d'effet ou diminution de risque de 20 à 40 % avec un effet-durée significatif
- pas d'effet ou un effet protecteur dose-dépendant sur le risque de fibroadénome (12 études cas-témoins 1973-1994)

Pas d'études sur le type de CO utilisée.

4 études sur CO et degré d'atypie (Volsi 1978, Pastides 1983, Hsieh 1984, Charreau 1993):

- la CO diminue le risque de mastopathie non proliférante sans atypie
- la CO serait sans effet sur les mastopathies proliférantes avec atypies

Diapositive 40

Traitements hormonaux après la ménopause et mastopathies fibrokystiques

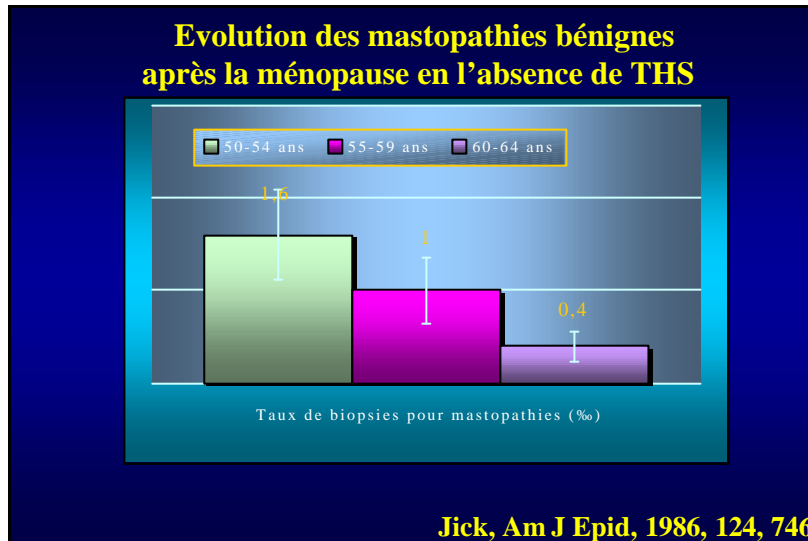
ne pas aggraver la progression de la maladie

entraîner la régression de la maladie

ne pas augmenter le risque d'apparition d'un cancer

diminuer le risque d'apparition d'un cancer

Diapositive 41



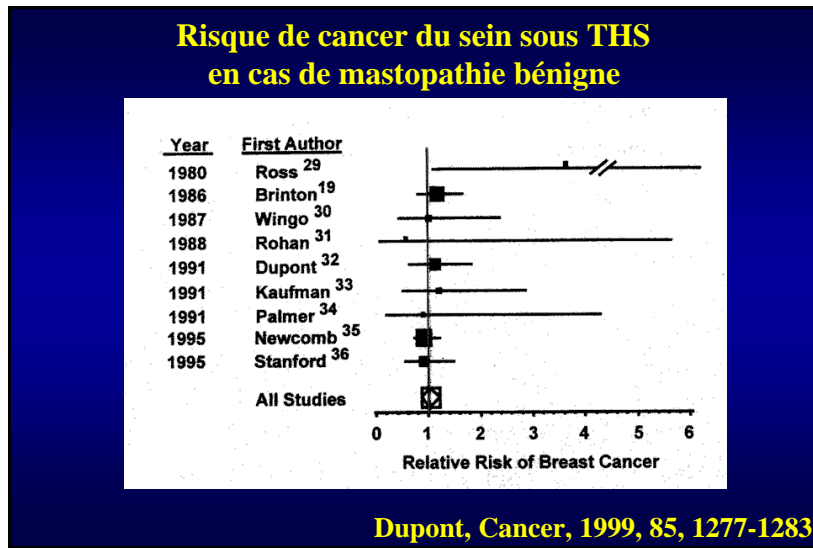
Diapositive 42

Evolution des mastopathies bénignes après la ménopause en présence de THS

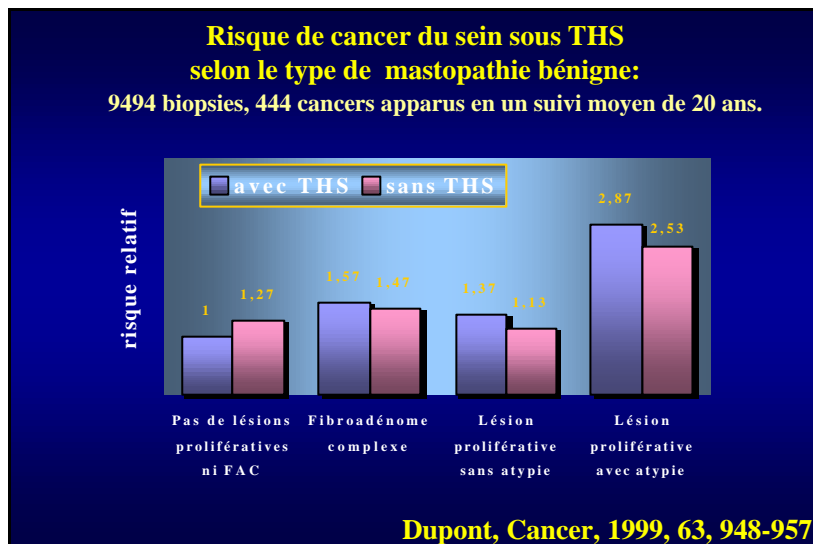
Etudes cas-témoins et de cohorte (Berkowitz 1984, Berkowitz 1985, Jick 1986, Rohan 1999)

- augmentation du risque de mastopathie sous THS
- avec un effet durée dépendant (Rohan 1999): R de 1.8 après plus de 10 ans
- sans différences semble-t-il selon le type de mastopathies favorisées

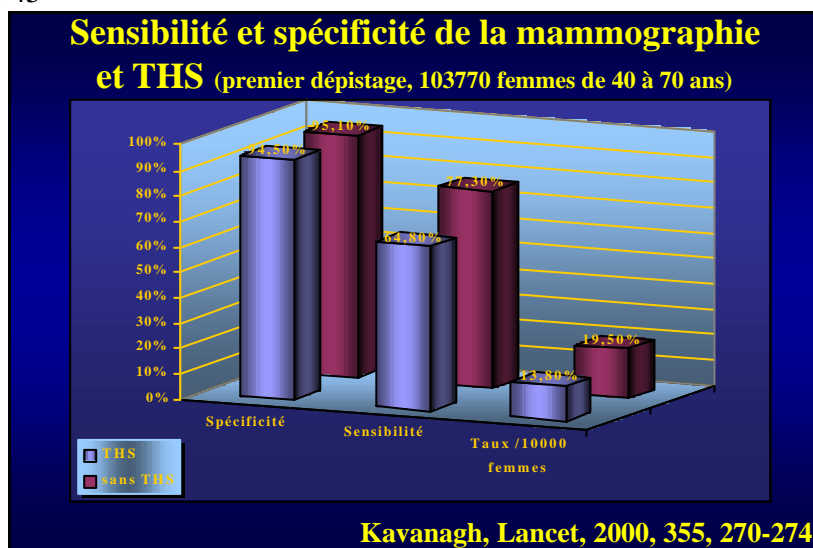
Diapositive 43



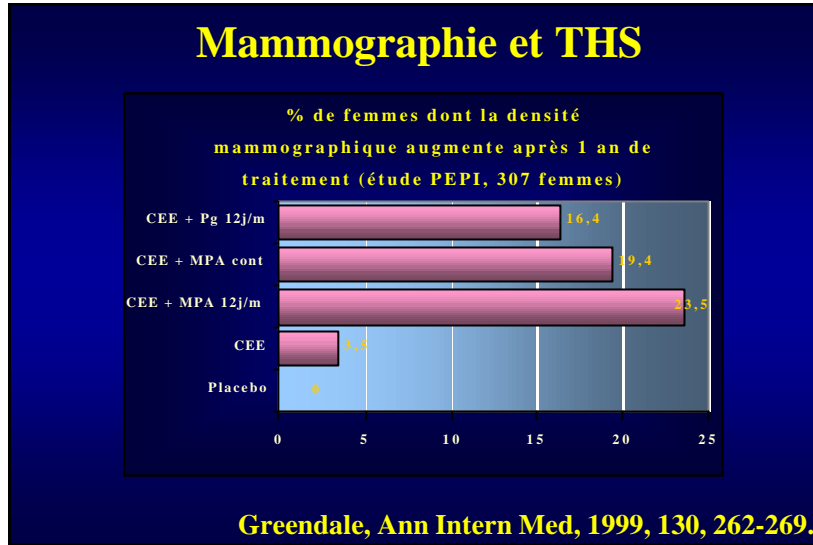
Diapositive 44



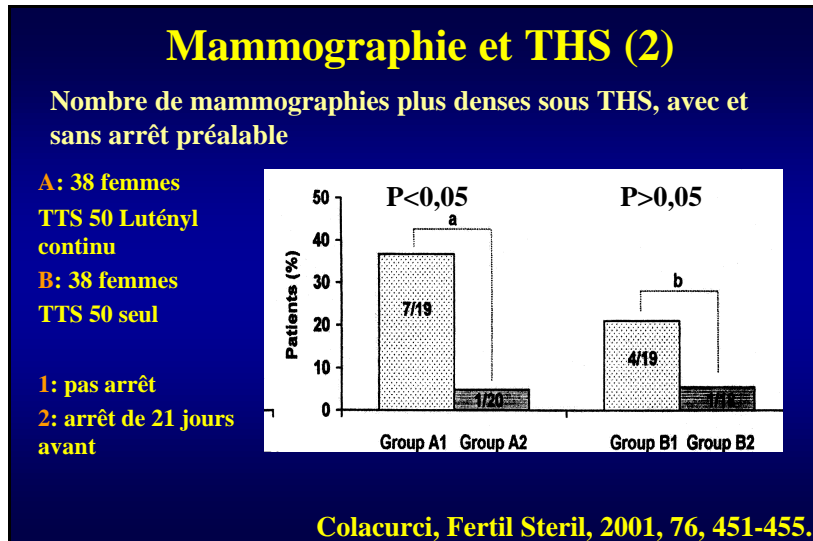
Diapositive 45



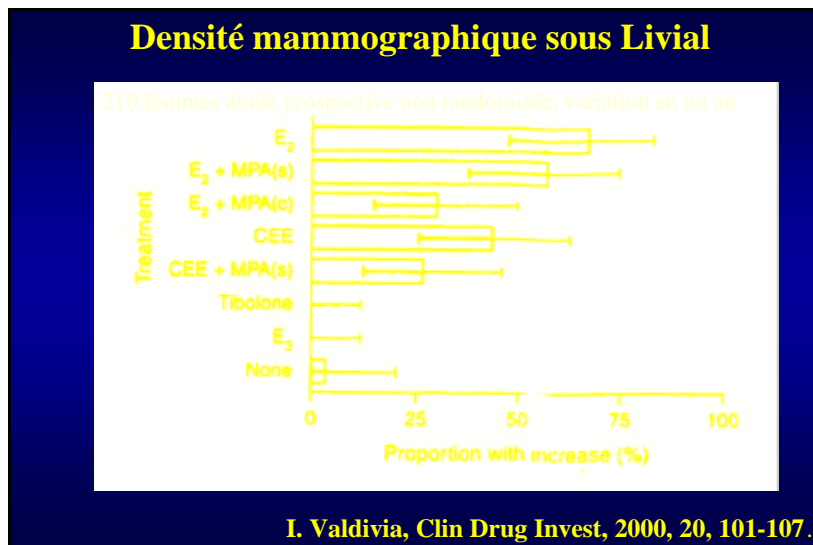
Diapositive 46



Diapositive 47



Diapositive 48



Diapositive 49

Le Livial expérimentalement

In vitro (cellules normales et cancéreuses): diminue la formation de l'œstradiol à partir de l'œstrone en diminuant la voie de la sulfatation et de la déhydrogénation

Chez le rat, la tibolone inhibe de façon dose-dépendante l'apparition et la croissance (comme le tamoxifène) de tumeurs induites par la DMBA

Diapositive 50

Mammographie et Raloxifène

168 femmes de 53 ans en moyenne, randomisées sur 2 ans: variation de densité mammaire après 2 ans de traitement par raloxifène ou ERT

Treatment	Change in Breast Density (%)
Placebo	0%
RLX 60 mg/j	-1.5%
RLX 150 mg/j	-1.7%
CEE 0,625 mg/j	1.2%

Freedman, J Natl Cancer Inst, 1995, 87, 670-675