SEIN ET MENOPAUSE

COURS D-U DE PATHOLOGIES MAMMAIRES

JANVIER 2022

DR BONNET BENSIMON,
ASSISTANT SPÉCIALISTE, HÔPITAL SAINT LOUIS

SOMMAIRE

I) **DEFINITIONS**

II) GLANDE MAMMAIRE ET MENOPAUSE

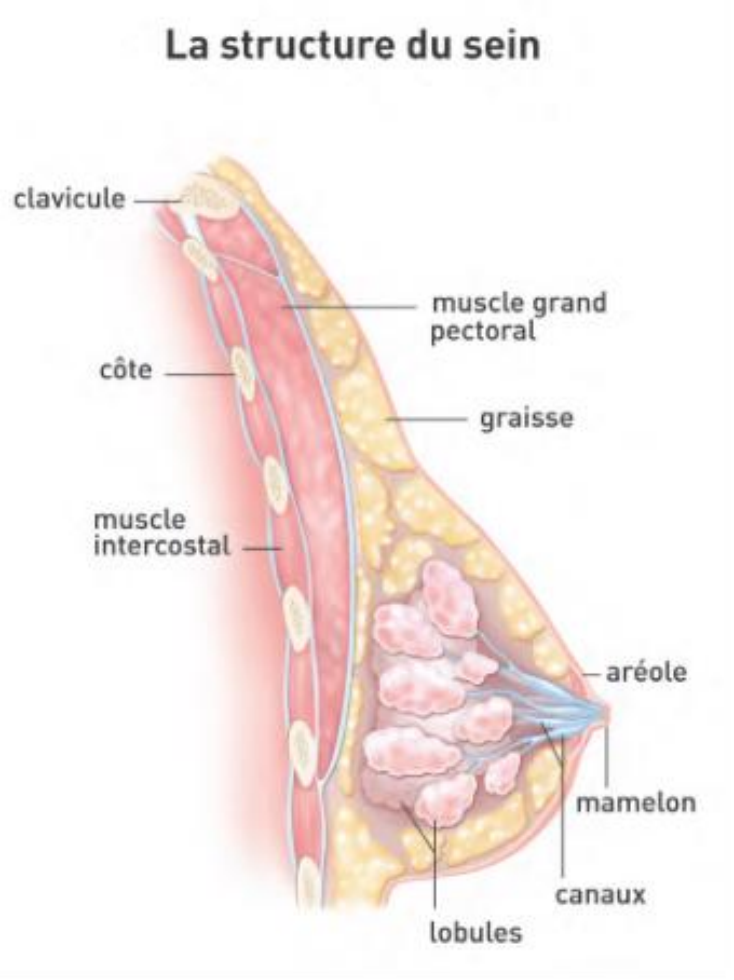
III) THM et cancer

IV) CANCER DU SEIN ET MENOPAUSE

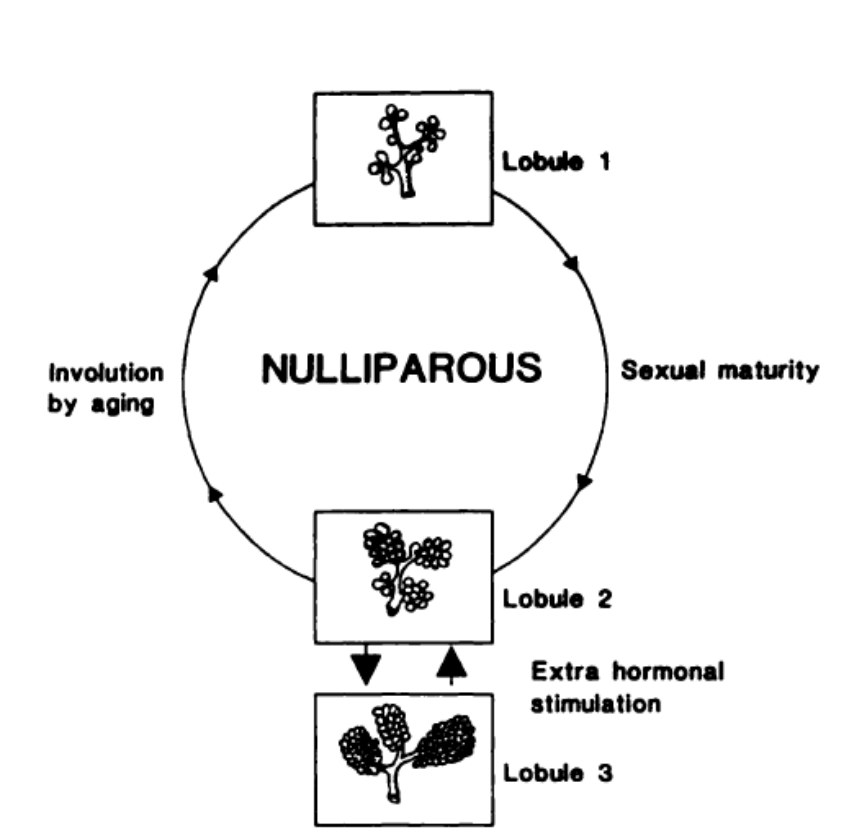
DEFINITIONS : SEIN

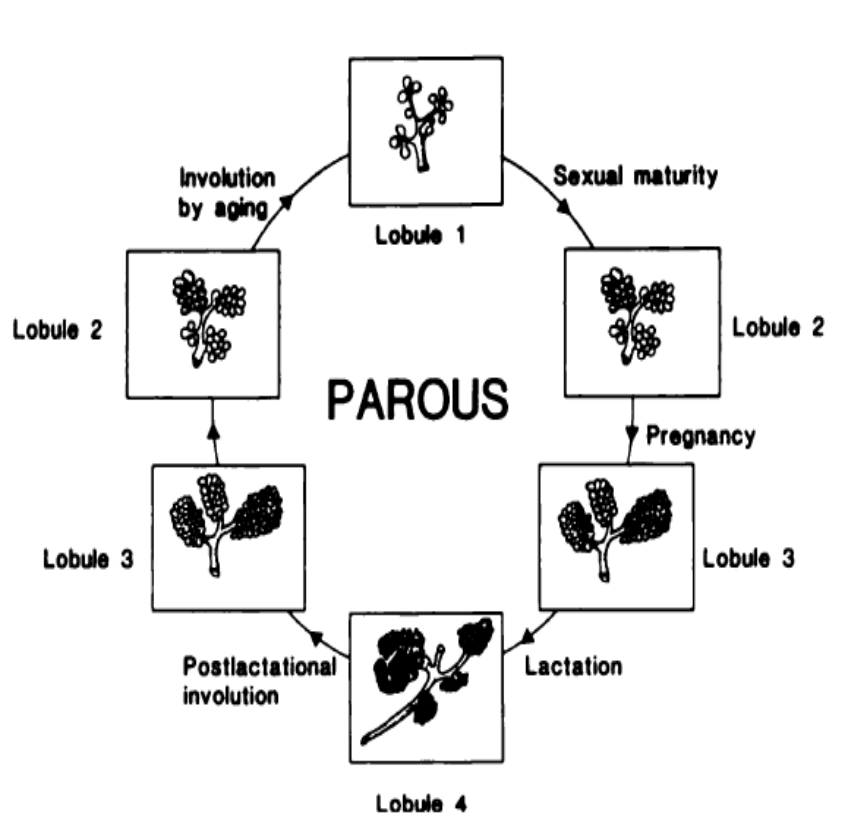
- Le développement du sein débute dès la période fœtale
- Le sein n'est pas différencié à la naissance
- Son développement se produit à la puberté avec la formation de lobules
- La différenciation n'est achevée qu'avec l'allaitement
- La glande mammaire régresse à la ménopause
- Ces différentes étapes sont sous l'influence des hormones: de la GH, des estrogènes et de la progestérone

- Modifications tout au long de la vie (puberté, grossesse, lactation, involution post allaitement, vieillissement)
- 15 à 20 lobes chacun formés de lobules contenant les acinis



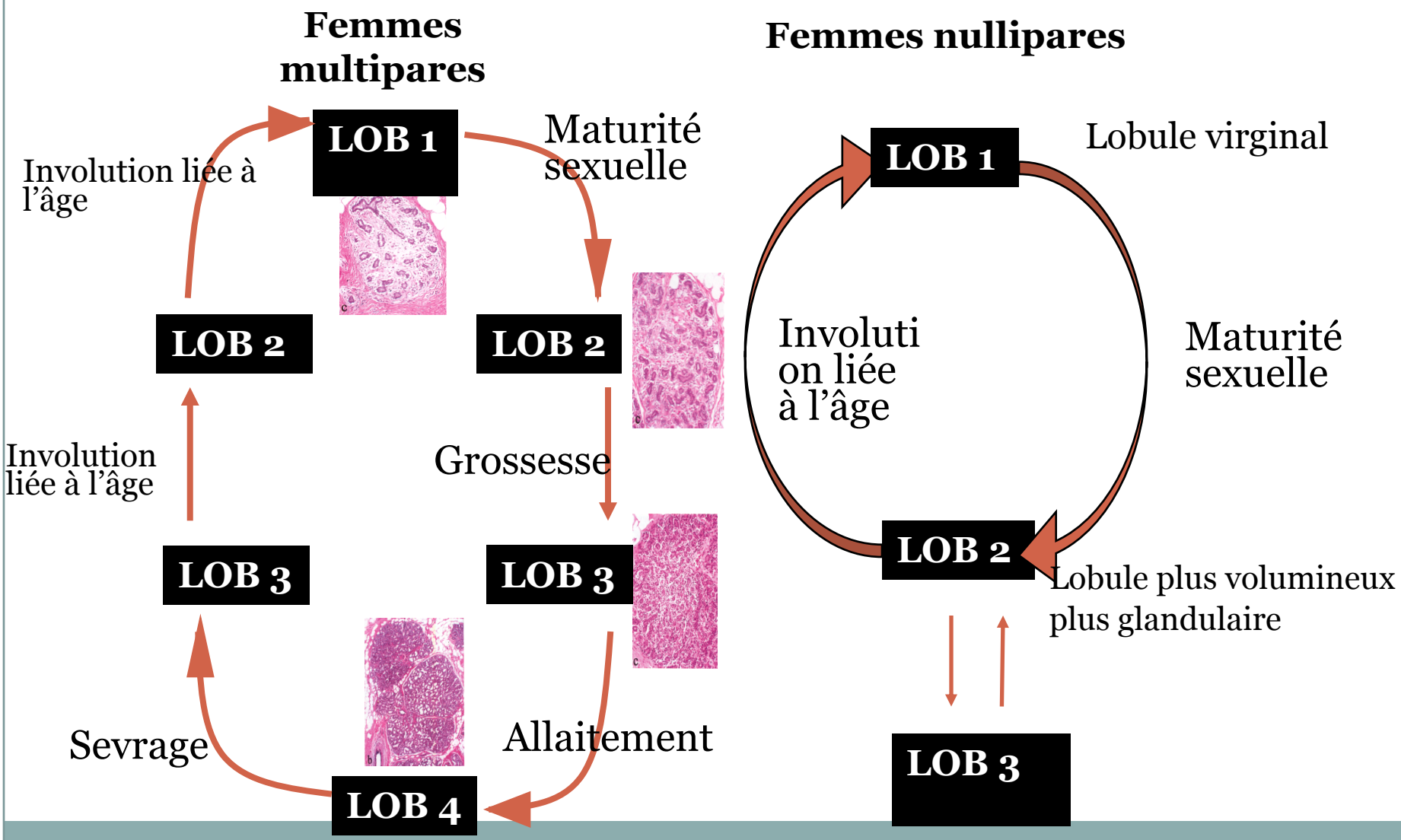
EVOLUTION DES LOBULES





Russo J, Russo IH, Maturitas 2004; 49:2-15

La différenciation mammaire



Russo, *JNCI monogr*, 2000, 27, 17 – 37.

MENOPAUSE

- Modification hormonale caractérisée par

- Clinique : Aménorrhées secondaire > 12 mois +/- Syndrome climatérique
- Biologique :

E2 < 20pg/mL

FSH >40 mUI/mL

SOMMAIRE

I) DEFINITIONS

II) <u>GLANDE MAMMAIRE ET MENOPAUSE</u>

III) THM

IV) CANCER DU SEIN ET MENOPAUSE

Messages importants

Involution adipeuse de la glande mammaire

L'examen clinique est plus facile

Les anomalies bénignes sont plus rares

Toute masse palpée est à priori suspecte

GLANDE MAMMAIRE ET MENOPAUSE

- Régression et involution lobulaire
- Régression en nombre et en taille des acinis
- Le stroma devient de plus en plus collagène

- Puis le tissu adipeux remplace les éléments glandulaires et le collagène

GLANDE MAMMAIRE ET MENOPAUSE

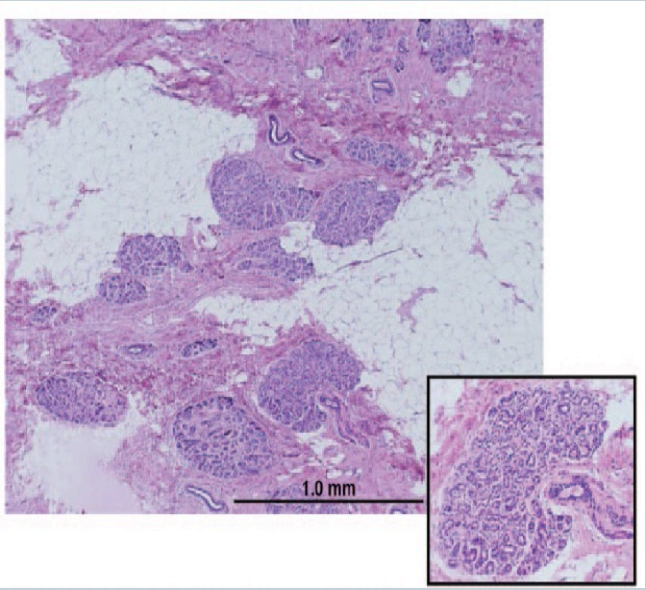
- Augmentation du nombre des lobules de type I
- Diminution des lobules de type II et III
- Différent Pare/Nullipare, en pré ménopause on observe

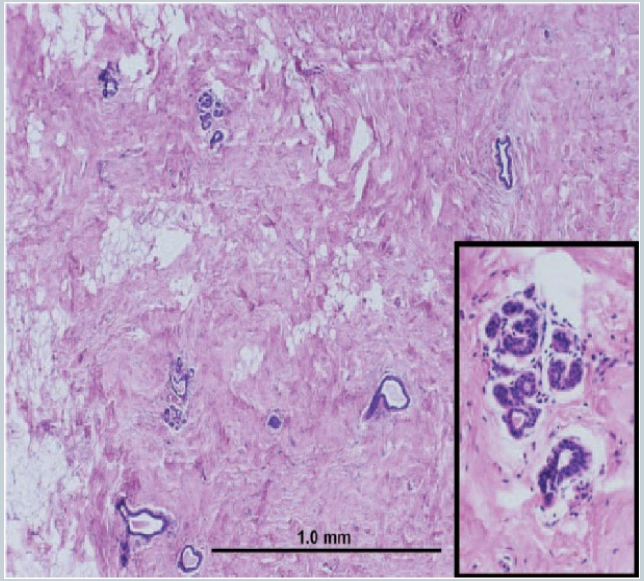
	Nullipare	Pare
Lobules Type I	65-80%	
Lobules Type II	10-35%	
Lobules Type III	0-5%	70-90%

Russo J, Russo IH, Maturitas 2004; 49:2-15

INVOLUTION LOBULAIRE

- Très variable, pas lié uniquement à la ménopause
- Parité et Allaitement > Age





INVOLUTION LOBULAIRE et K

- Études de biopsies de 8736 femmes avec des maladies bénignes des seins
- Médiane de suivi 17 ans

- Involution : corrélée à l'âge
- Et inversement proportionnelle à la parité p< 0,001
- avec RR global de cancer du sein: 1,4 (1,30-1,51)

=> Le risque est corrélé à l'involution lobulaire

Milanese TR, J Natl Cancer Inst 2006;98: 1600 – 7

DENSITE MAMMAIRE ET AGE

- ↓ âge /grossesses successives / la ménopause
- 20 à 30% de la densité associée à des données de la vie hormonale
- 60% serait lié à la génétique (Stone 2006, Vachon 2007)

- Une augmentation de la densité s'accompagne d'un risque accru de cancer, une diminution avec un risque moindre (Kerlikowske 2007)

DENSITE MAMMAIRE et K

- 42 études, plus de 14 000 cas comparés à 226 000 témoins
- Densité et risque (par rapport à < 5% de sein dense):
  - 5-24%: RR = 1,79 (1,48-2,16)
  - 25-49%: RR = 2,11 (1,70-2,63)
  - 50-74%: RR = 2,92 (2,49-3,42)
  - ≥ 75%: RR = 4,64 (3,64-5,91)

Valerie McCormack Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(6):1159–69

SOMMAIRE

I) DEFINITIONS
II) GLANDE MAMMAIRE ET MENOPAUSE
III) **THM**
IV) CANCER DU SEIN ET MENOPAUSE

THM

- Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

  BUT : Contre balancer les effets de la carence oestrogénique

- Estrogènes (PO, gel, patch)/ Progestérone (Naturelle, de synthèse, combinés)
- Séquentiel/continu

Séquentiel	Combiné Discontinu	Combiné continu
Estradiol J1-J25 Progestérone J14-J25	Estradiol J1-J25 Progestérone J1-J25	Estradiol continu Progestérone continu

THM : Bénéfices / Risques

BENEFICES	RISQUES
Court terme : Syndrome climatérique	**Cancer du sein**
Prévention ostéoporose	MVTE
Prévention du cancer du côlon	AVC
Prévention cardiovasculaire, Prévention des troubles cognitifs	Lithiases biliaires

- Balance bénéfice-Risque chez des femmes vasculaires > 60 ans pas en faveur du THM
- Balance bénéfice-Risque chez ménopausées 50 ans symptomatique : en faveur THM

THM et cancer du sein

Essais	**RR (tous THS)**
WHI E + P	1,25 (1,07 – 1,46)
WHI E seuls	0,77 (0,59 – 1,01)
MWS	1,66 (1,60 – 1,72)
E3N	1,29 (1,02 – 1,65)
E + Progestérone	1,00 (0,83 – 1,22)
E + Dydrogestérone	1,16 (0,94 – 1,43)
MISSION suivi N°2	1,07 (0,64 – 1,79)

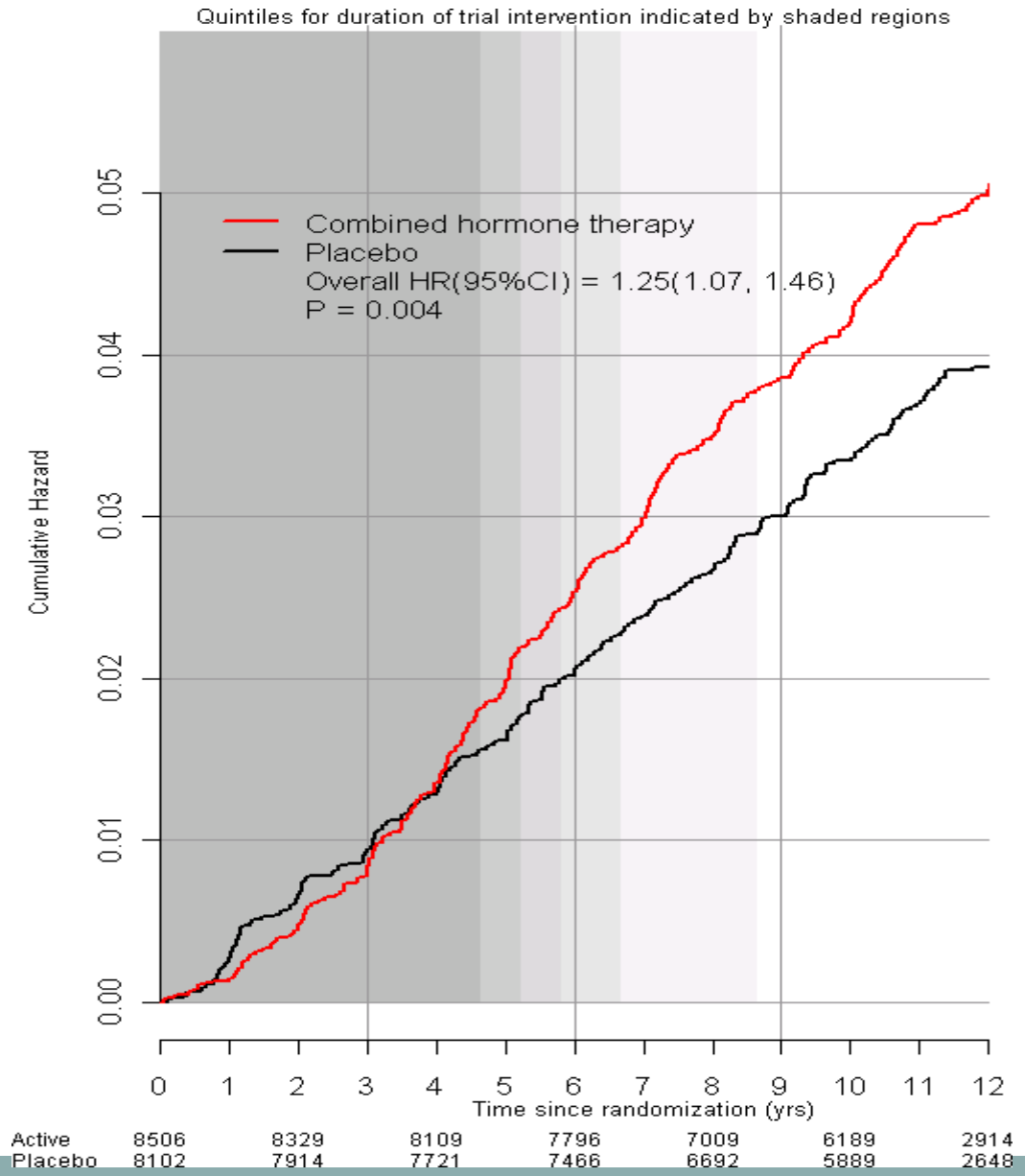
THM et KS : Etude WHI

27 347 femmes,

18 ans de suivi

Incidence
HR = 1,25 (1,07-1,46)
p=0,004

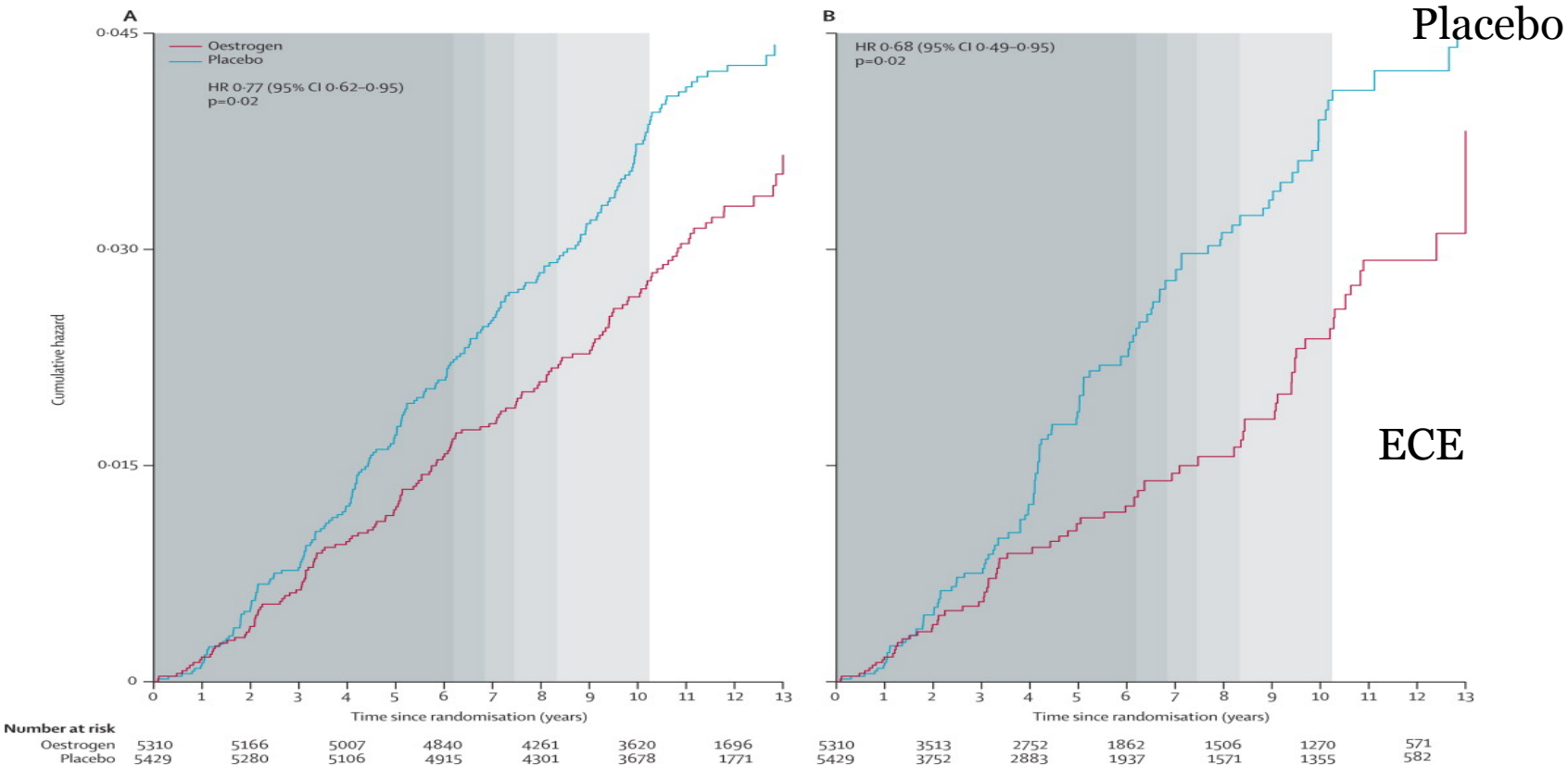
USA : (ECE) + acétate de médroxyprogestérone



THS et risque de cancer du sein: ECE versus placebo: étude WHI

HR = 0,77 (IC: 0,49-0,95)

HR = 0,68 (IC: 0,49-0,95)



En intention de traiter

Réellement traitées

Anderson GJ, Lancet Oncology 2012; 13: 476 - 486

THM et mortalité par cancers étude WHI

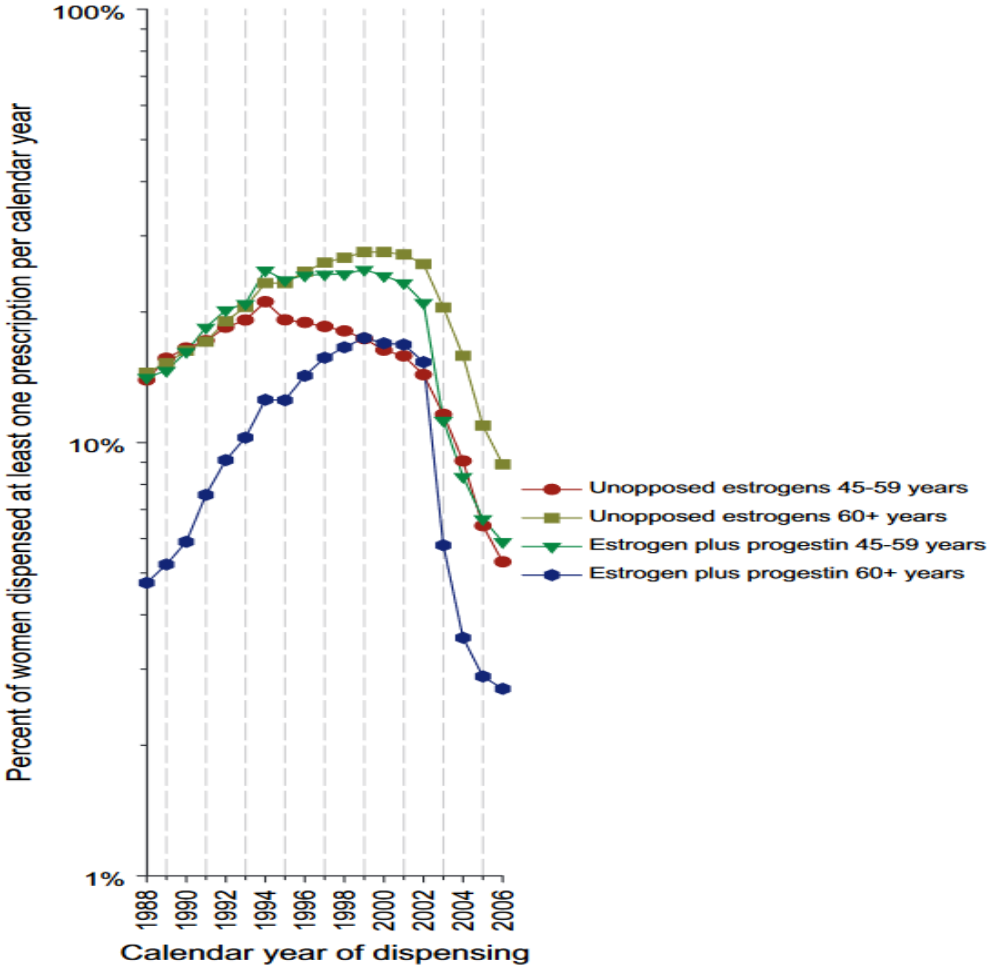
27 347 femmes, 18 ans de suivi

Cancer du sein	Nombres (%)	HR
ECE + MPA	61 (0,043) / 40 (0,030)	1,44 (0,97-2,15); p = 0,07
ECE seuls	22 (0,025) / 41 (0,046)	0,55 (0,33-0,92); p = 0,02

Cancers autres	Mortalité THM	Mortalité placebo	HR
ECE + MPA	8,3%	7,9%	1,06 [0,95-1,18]; *P* = 0,31
ECE seuls	8%	8,1%	0,99 [0,86-1,13]; *P* = 0,86
Global tous cancers	8,2%	8%	1,03 [0,95-1,12]; *P* = 0,50

Manson JE, JAMA. 2017;318(10):927-938

Étude WHI



- Déferlement médiatique

- Mais risque passant de 5 femmes sur 100 à 6 femmes sur 100

Glass AG, JNCI 2007;99:1152-61

THM et cancer du sein

Essais	**RR (tous THS)**
WHI E + P	1,25 (1,07 – 1,46)
WHI E seuls	0,77 (0,59 – 1,01)
MWS	1,66 (1,60 – 1,72)
E3N E + Progestérone E + Dydrogestérone	1,29 (1,02 – 1,65) 1,00 (0,83 – 1,22) 1,16 (0,94 – 1,43)
MISSION suivi N°2	1,07 (0,64 – 1,79)

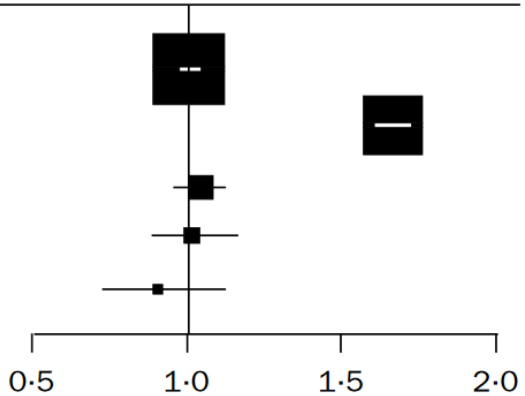
Etude MWS : Million Women Study

- Etude UK de 1996 à 2001, questionnaire envoyé en même temps que l'invitation au dépistage organisé par mammographie
- N=1 084 110
- Age médian 55,9 ans
- Suivi médian 2,6 ans pour incidence du cancer et 4,1 ans pour mortalité

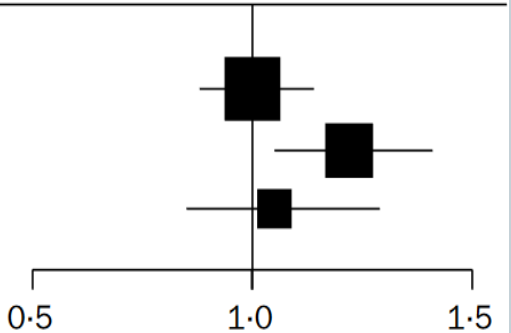
Beral A et al, Lancet, 2003

Etude MWS

HRT use at baseline	Cases/population	Relative risk (95% FCI)*
Never users	2894/392 757	1·00 (0·97–1·04)
Current users	3202/285 987	1·66 (1·60–1·72)
Last use <5 years previously	579/81 875	1·04 (0·95–1·12)
Last use 5–9 years previously	207/29 395	1·01 (0·88–1·16)
Last use ⩾10 years previously	79/12 568	0·90 (0·72–1·12)



HRT use at baseline	Deaths/population	Relative risk (95% FCI)*
Never users	238/392 757	1·00 (0·88–1·14)
Current users	191/285 987	1·22 (1·05–1·41)
Past users	88/150 179	1·05 (0·85–1·29)



Beral A et al, Lancet, 2003

THS et cancer du sein

Essais	RR (tous THS)
WHI E + P	1,25 (1,07 – 1,46)
WHI E seuls	0,77 (0,59 – 1,01)
MWS	1,66 (1,60 – 1,72)
E3N	1,29 (1,02 – 1,65)
E + Progestérone	1,00 (0,83 – 1,22)
E + Dydrogestérone	1,16 (0,94 – 1,43)
MISSION suivi N°2	1,07 (0,64 – 1,79)

Etude E3N

- Étude de cohorte menée entre 1990 et 2002 (questionnaire/6 mois)
- N= 80 377 ménopausée, de 40 à 65 ans
- 8,1 ans de moyenne de suivi
- 2354 cas de cancers du sein
  - Estrogènes seuls RR = 1,29 (1,02-1,65)
  - Estrogènes + progestérone: RR = 1,00 (0,83-1,22)
  - Estrogènes + dydrogestérone: RR = 1,16 (0,94-1,43)
  - Estrogènes + autres progestatifs: RR = 1,69 (1,50-1,91)

Fournier A et al, BCRT 2008

THM et cancer du sein: méta-analyse 2019

- 58 études retenues (24 prospectives et 34 rétrospectives) : 143 887 patientes ménopausées avec un cancer du sein comparées avec 424 972 témoins
- Au total: RR = 1,26 (1,24-1,28)
  - Études rétrospectives: RR = 1,15 (1,12-1,19)
  - Études prospectives: RR = 1,29 (1,27-1,30)

THM et cancer du sein méta-analyse 2019

- En cours d'utilisation, pour 1 à 4 ans de traitement:
  - Estrogènes + progestatifs: RR = 1,60 (1,52-1,69)
  - Estrogènes seuls: RR = 1,17 (1,10-1,26)
- En cours d'utilisation pour 5 à 14 ans:
  - Estrogènes seuls: 1,33 (1,28-1,37)
  - Estrogènes + progestatifs: RR = 2,08 (2,02-2,15)
- Pas d'élévation du risque pour les estrogènes locaux y compris pour de longues durées (5-14 ans)

THM et cancer du sein: méta-analyse 2019

- E3N non prise en compte!
- Études randomisées non prises en compte!
- Exclusion des études rétrospectives de l'analyse
- La moitié de la population prise en compte est celle de la MWS
- Résultats en contradiction avec l'essai randomisé WHI

THS et cancer du sein

Essais	**RR (tous THS)**
WHI E + P	1,25 (1,07 – 1,46)
WHI E seuls	0,77 (0,59 – 1,01)
MWS	1,66 (1,60 – 1,72)
E3N	1,29 (1,02 – 1,65)
E + Progestérone	1,00 (0,83 – 1,22)
E + Dydrogestérone	1,16 (0,94 – 1,43)
MISSION suivi N°2	1,07 (0,64 – 1,79)

Etude MISSION

- 6600 femmes ménopausées
- Étude Prospective : Exposées/Non exposées (au THM)
- Tirage au sort des cas recrutés
- 800 gynécologues répartis sur toute la France métropolitaine
- Exposition moyenne au THM :8,82 (+/- 5,40) années
- Exposition au THM supérieure à 10 ans : 33,97 % des patientes traitées

Etude MISSION : Caractéristiques des THM

Type du THM	% (n)
Estrogène Seul (E)	13,42 (387)
Estrogéne (E) + Progestatif (P)	76,52 (2207)
Association fixe (E+P)	10,06 (290)

Voie d'administration de l'estradiol	% (n)
Cutanée	80,28 (2256)
Orale	19,72 (554)

Type de Progestatifs	% (n)
Naturel	47,65 (1188)
Synthétique*	52,34 (1305)

* À l'exclusion de MPA et des dérivés 19 nor-testosterone

Espié M JMS St Louis 2008

Etude MISSION : Incidence cumulée

	Exposées		Non exposées		RR [IC95%]
	n/N	%	n/N	%	1,07 [0,64 -1,79]
Cancer du sein	**35/2796**	**1,25**	**26/2238**	**1,16**	

Risque de cancer du sein en fonction des THS

THM	Risque de KS	Durée > 4 ans
Estrogènes + progestérone naturelle	OR = 0,80 [0,44-1,43]	OR = 0,79 [0,37-1,71]
Estrogènes + progestatifs de synthèse	OR = 1,72 [1,11-2,65]	OR = 2,07 [1,26-3,39]
- Estrogènes + dérivés de la progestérone	*OR = 1,57 [0,99-2,49]*	
- Estrogènes + dérivés de la testostérone	OR = 3,35 [1,07-10,4]	

Emilie Cordina-Duverger PLoS ONE 2013

Estrogènes THS et cancer du sein

- La vision simpliste des « méchants » œstrogènes et des « gentils » progestatifs ne tient plus la route
- Peut- on extrapoler ce qui a été observé avec les ECE à d'autres œstrogènes?
- Action bénéfique globale entre 50 et 60 ans!

THS et cancer du sein

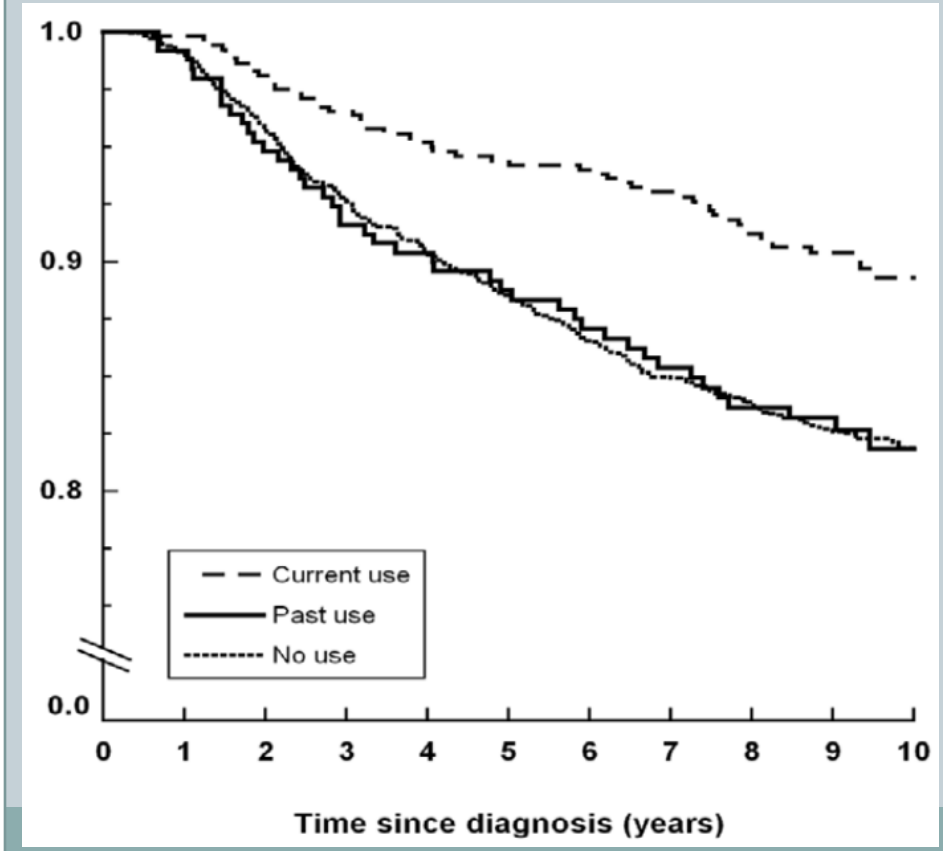
- 6737 patientes Institut Curie (1988-1999) dont 22 % ont déclaré avoir pris un THS.

- Pour les femmes ayant pris THS / sans THS :
  - Découverte mammographique + fréquente
  - Âge au diagnostic inférieur
  - Cancer du sein de plus petite taille, d'histologie = lobulaire +++
  - Traitement conservateur + fréquent
  - Meilleure survie globale

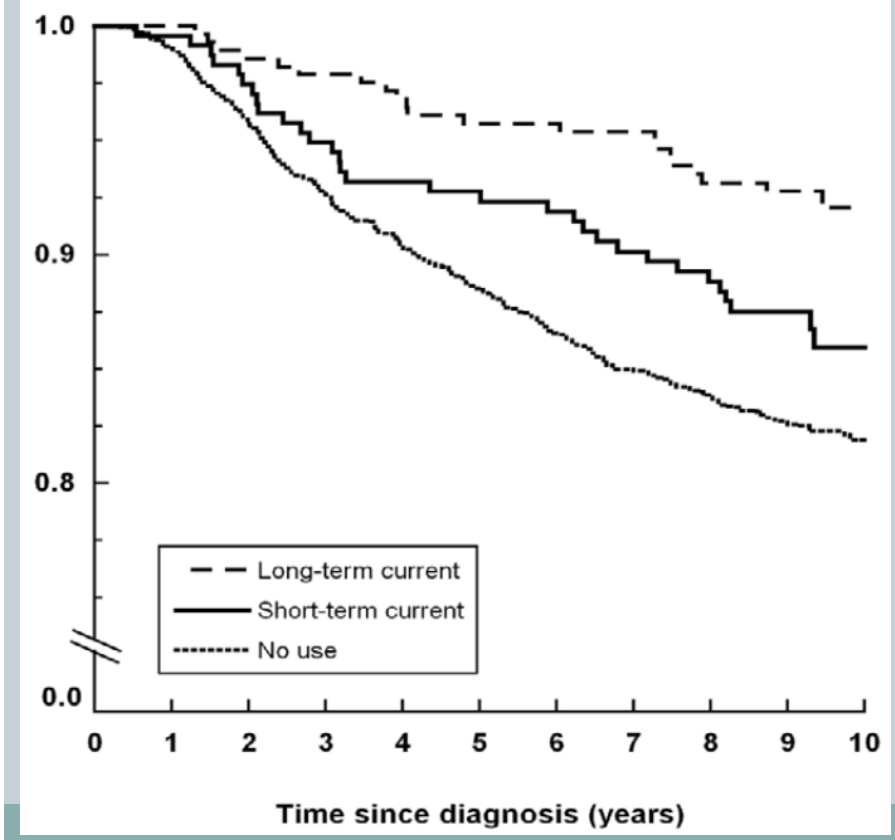
Czernichow C, Bull Cancer. 2007 94:469-75

THS et mortalité par cancer du sein

Survie globale spécifique : current >past ou no use



Survie globale spécifique



Rosenberg LU, BCR 2008, 10:R78

THS et mortalité spécifique

Études	Année	RR	IC 95%
Czernichow C	2007	0,73	0,72-0,75
Fletcher AS	2005	0,64	0,41-1,00
Schuetz F	2007	0,37	0,24-0,57
Rosenberg L	2008	0,57	0,41-0,79
Newcomb PA	2008	0,87	0,78-0,92
Christante D	2008	92% vs 84%	P = 0,02
Sener S	2009	0,43	0,26-0,72
WHI	2010	1,32	0,90-1,93

THM après KS

- **<u>Contre indiqué</u>** : pas de traitement hormonal ni de Tibolone, ni de phyto-oestrogènes.

- Traitement du syndrome climatérique :

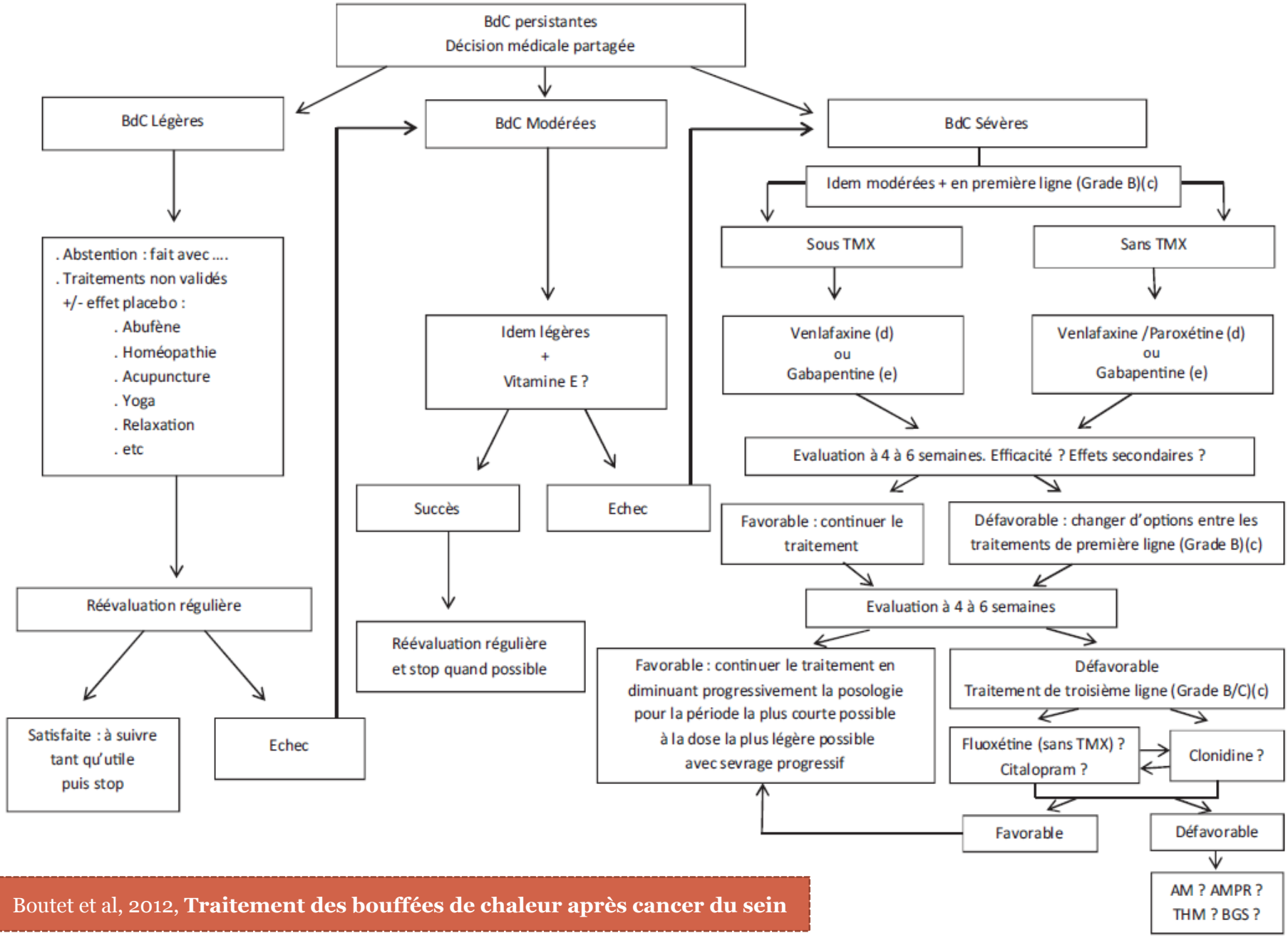
- Sérélys, Abufène
- Activité physique
- Acupuncture, Hypnose, Auriculothérapie
- Antidépresseurs

THM après KS : Essai HABITS et Stockholm

- 2 seuls essais randomisés : THS vs rien (1997-2003)
- Données poolées en 2002

Essais interrompus en 2003 :

augmentation du risque de récidive dans l'analyse intermédiaire



Boutet et al, 2012, **Traitement des bouffées de chaleur après cancer du sein**

HYPNOSE et Bdc : - 60%

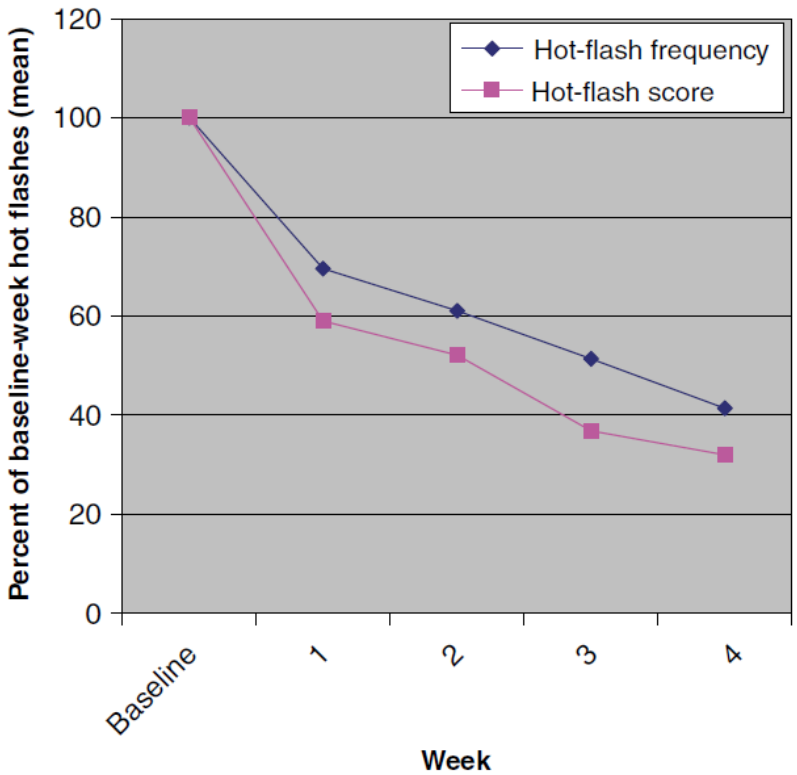


Figure 1. The graph shows the reduction from baseline in mean hot flash frequency and score (daily frequency × average severity) from baseline through week 4 of hypnosis intervention

Table 2. Changes in different study outcomes from baseline to week 4

Session week	Baseline	Week 4	Baseline–week 4	*P*-value
HFRDIS	55.1 ± 21.4	20.5 ± 19.3	34.5 ± 18.4	<0.0001
Work	6.1 ± 2.8	1.8 ± 1.6	4.5 ± 3.0	<0.0001
Social activities	5.5 ± 3.3	1.6 ± 1.2	4.1 ± 3.1	0.0002
Leisure activities	4.7 ± 3.1	1.7 ± 1.5	3.1 ± 2.9	0.0012
Sleep	5.4 ± 2.6	2.3 ± 2.4	2.8 ± 1.6	<0.0001
Mood	5.4 ± 2.8	2.4 ± 2.5	2.7 ± 2.4	0.0005
Concentration	5.9 ± 2.0	2.5 ± 2.5	3.3 ± 2.0	<0.0001
Relations with others	5.3 ± 3.3	1.9 ± 2.1	3.2 ± 3.7	0.0066
Sexuality	4.8 ± 3.4	2.3 ± 2.6	2.5 ± 2.8	0.0037
Enjoyment of life	6.0 ± 2.6	1.9 ± 2.1	4.1 ± 2.3	<0.0001
Overall quality of life	6.4 ± 2.2	2.1 ± 2.1	4.3 ± 2.3	<0.0001

HFRDIS = Hot Flash–Related Daily Interference Scale.
Range: for each item 0–10, 0: Do not interfere, 10: Completely interfere.

Elkins et al, Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors, 2007, Psycho- oncology

SOMMAIRE

I) DEFINITIONS
II) GLANDE MAMMAIRE ET MENOPAUSE
III) THM
IV) CANCER DU SEIN ET MENOPAUSE

MENOPAUSE

- <u>Pathologie bénigne après 50 ans</u>

- Pathologie pré existante:
  - Kystes
  - Adénofibromes
  - Lipomes….
- La « seule » tumeur bénigne survenant parfois après la ménopause est le papillome solitaire rétro-aréolaire
  - Écoulement hémorragique ; Masse palpable

Incidence et mortalité par cancer du sein en France projection 2015

- Incidence:
  - 54 062
  - 94,7 pour 100 000 personnes par an
  - 31% des nouveaux cas de cancers féminins
- Mortalité
  - 11 913
  - 14,6 pour 100 000 personnes par an
  - 18% des causes de mortalité

INCA 29/12/2015

Incidence et mortalité par tranche d'âge

	incidence	Mortalité
0-14	0	0
15-49	10 671	896
50-64	18 108	2555
65-74	13 177	2509
75-84	7481	2683
85+	4625	3270
Total	54 062	11 913

Soit plus de 43 000 cancers du sein après 50 ans et 11017 décès

INCA 29/12/2015

FDR

- 36 658 femmes de la « Iowa Women's Health Study" suivies entre 1986 et 2001
- 2286 cancers du sein apparus, 428 chez des femmes de 55–64 ans, 1297 chez des femmes de 65–74 ans et 561 entre 75 et 84 ans

- *Obésité après la ménopause*
- *ATCD familial*
- *Ménopause tardive*

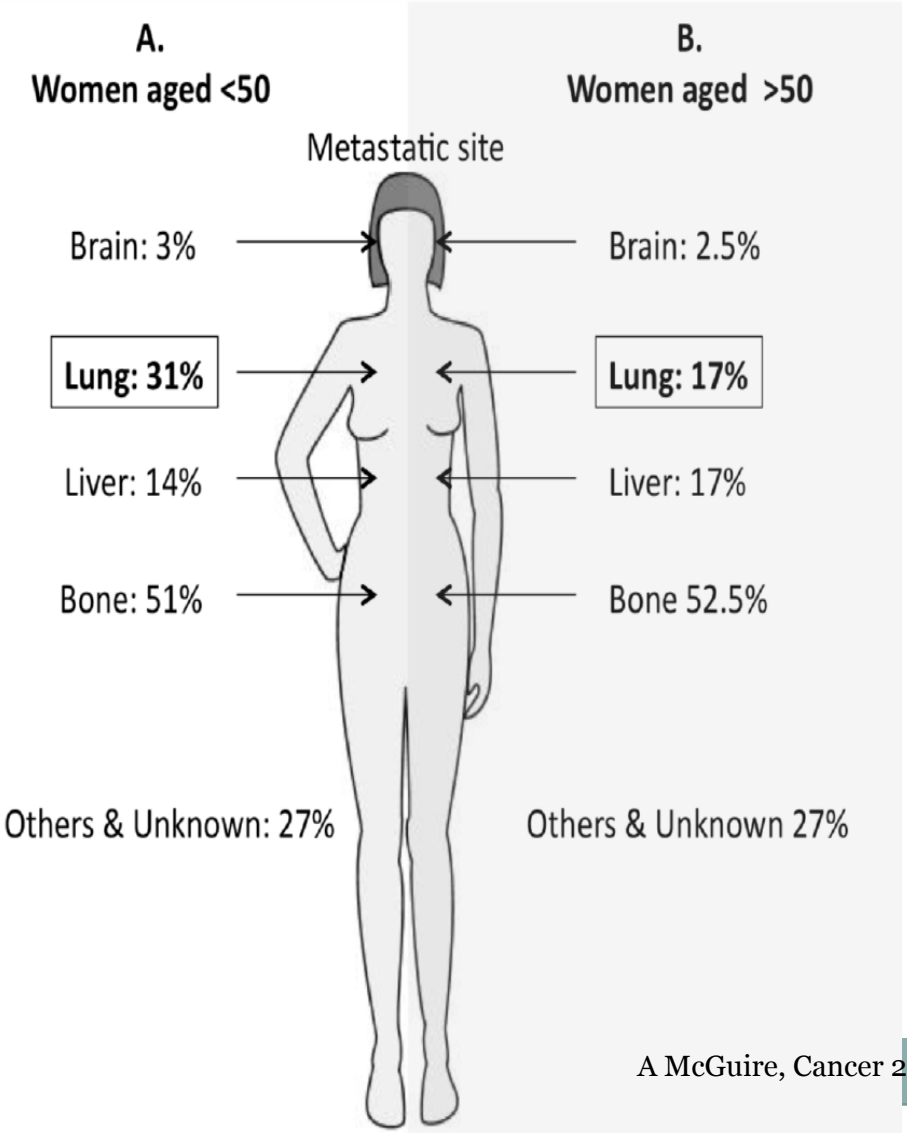
KS, âge et anapath

Pas de différence fondamentale

Breast cancer molecular subtype	Breast cancer incidence by age group					Lifetime risk (by subtype)
	<40	40–49	50–59	60–69	>70	
Luminal A	2.9%	14.2%	28.3%	**31.9%**	**22.7%**	6.79%
Luminal B	8.1%	20.7%	32.4%	20.8%	17.9%	(Luminal A & B)
HER2	5.5%	16.3%	31.6%	28.8%	17.8%	1.78%
Triple Negative	**10.8%**	**26.5%**	**35.0%**	17.5%	10.1%	1.2%

- Les carcinomes lobulaires, colloïdes, papillaires sont légèrement plus fréquents
- moins de cancers in situ
- Grade inférieur
- RH + ; Luminales A

Sites métastatiques et âge



A McGuire, Cancer 2015,7: 908-929

KS et adaptation des TTT avec l'âge

- Chirurgie : Moins de curage axillaire avec âge

- Chimiothérapie : **Age physiologique** :

- RCP/Consultation d'oncogériatrie.
- GCSF systématique > 60 ans

- Hormonothérapie néoadjuvante/adjuvante

- Radiothérapie : RIOP / protocole mamieBoost

TAKE HOME MESSAGE

- Ne pas diaboliser le THM : données rassurantes
- Peu de bénin : chercher le cancer
- Age physiologique ; adaptation au cas par cas

MERCI DE VOTRE ATTENTION