

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des  
Mises à jour  
en gynécologie médicale  
Volume 2010**

**Publié le 10 décembre 2010**

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2010*

# Traitement médical du carcinome *in situ*

P. THIS \*  
(Paris)

## Résumé

*Le cancer in situ (CIS) comprend les cancers canaux (CCIS) et lobulaires in situ (CLIS). L'objectif d'un traitement médical du CIS pourrait être soit de réduire le risque de récurrence ipsi ou contralatérale (visée adjuvante), soit de prévenir l'apparition d'un CIS (visée préventive).*

*Nous disposons de très peu d'études concernant l'efficacité du tamoxifène (Tam) à visée adjuvante, et celles-ci sont discordantes. Les dernières recommandations de bonnes pratiques de l'INCa concluent qu'il n'y a pas d'indication à une hormonothérapie adjuvante dans le CCIS en dehors des essais randomisés prospectifs.*

*À visée préventive, nous disposons de plusieurs essais testant l'efficacité du Tam et du raloxifène (Ral) chez les femmes à risque de cancer du sein. Les caractéristiques et les résultats de ces études sont présentés dans ce travail. Globalement, le Tam et le Ral réduisent de façon équivalente le risque de cancer du sein chez des femmes à haut risque, et le Tam est plus efficace sur la réduction des cancers in situ, mais il faut mettre en balance leurs avantages et leurs inconvénients respectifs.*

\* Institut Curie - Pôle de sénologie - 26 rue d'Ulm - 75248 Paris cedex 05

Correspondance : [pascale.this@curie.net](mailto:pascale.this@curie.net)

*Enfin, plusieurs essais testant l'efficacité préventive des inhibiteurs de l'aromatase sont actuellement en cours. En France, actuellement aucun de ces composés n'a d'autorisation de mise sur le marché en prévention du cancer du sein.*

*Mots clés : tamoxifène, raloxifène, carcinome in situ, prévention*

### **Déclaration publique d'intérêt**

L'auteur déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial, en relation avec le sujet présenté.

Parmi les carcinomes *in situ* (CIS), on distingue les carcinomes canauxiaux (CCIS) et les carcinomes lobulaires *in situ* (CLIS). Les CCIS représentent 85 à 90 % des CIS, et 15 à 20 % des cancers du sein, soit en France 7 000 à 8 000 nouveaux cas par an. Leur incidence est en augmentation du fait de la généralisation du dépistage. Leur pronostic est globalement favorable (survie à 10 ans supérieure à 95 %) mais le taux de récurrence invasive peut atteindre 13 % selon le type de traitement. Les CLIS représentent 10 à 15 % des CIS soit 0,5 à 3,8 % de l'ensemble des cancers [1]. Comme il s'agit de lésions assez rares, leur prise en charge reste actuellement peu standardisée.

La Société de sénologie et de pathologie mammaire et l'INCa ont récemment actualisé les recommandations de prise en charge des CIS [1]. Le traitement du CCIS repose aujourd'hui sur la chirurgie et la radiothérapie ; celui du CLIS associe diversement la surveillance, la chirurgie et la radiothérapie, la stratégie thérapeutique étant orientée selon la classification LIN (Lobular Intra epithelial Neoplasia) divisée en 3 catégories (LIN 1 à 3).

L'objectif de cette présentation est de déterminer s'il existe ou non actuellement une place pour le traitement médical du CIS. L'objectif pourrait être soit de réduire le risque de récurrence après traitement d'un CIS, soit de réduire la survenue d'un CIS (de type canalaire ou lobulaire).

## 1. PROFIL DE RISQUE DES PATIENTES

Les données actuelles sur la chimioprévention reposent sur des essais thérapeutiques dont les critères d'inclusion sont en général fondés sur la détermination, par des moyens variés, du profil de risque de cancer du sein des femmes. Les principaux facteurs de risques (FDR) de cancer du sein sont récapitulés dans le tableau 1. Globalement, outre le fait d'avancer en âge, on distingue les antécédents familiaux, les FDR histologiques, et les FDR hormonaux. Plus récemment, d'autres facteurs ont été individualisés tels qu'une densité mammaire élevée à la mammographie, une densité minérale osseuse élevée, des taux sanguins d'œstradiol ou de testostérone élevés [2], ou des antécédents d'exposition aux radiations [3]. Une densité mammaire élevée, notamment, s'avère un FDR particulièrement intéressant : une densité cotée à 4 selon le système BI RAD multiplie par environ 4 le risque de cancer du sein par rapport à une densité cotée 1 [2].

Tableau 1 - Facteurs de risque de cancers du sein [3]

Type	Multiplication du risque relatif
<b>Familiaux. Antécédents de cancer du sein</b>	
Mère	1,8
Sœur	2,5
Mère + sœur	5,6
<b>Histologiques (biopsie mammaire préalable)</b>	
Hyperplasie simple	1,3
Hyperplasie atypique	4,3
Carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS)	8 - 10
<b>Gynécologiques</b>	
Puberté précoce (< 12 ans)	1,2 - 1,5
Ménopause tardive (> 55 ans)	1,5 - 2
1 <sup>re</sup> grossesse tardive (> 35 ans)	1,3 - 2,2
<b>Facteurs « divers »</b>	
Densité minérale osseuse élevée	2
Densité mammaire élevée	2 - 3
Exposition aux radiations ionisantes avant 30 ans (ex. irradiation pour maladie de Hodgkin)	2 - 3

En cas d'antécédents familiaux, les risques augmentent avec le nombre d'apparentées atteintes et la précocité des cancers du sein.  
 En cas de mutation génétique *BRCA1/2*, les risques relatifs varient selon la tranche d'âge des femmes, et sont très élevés, leur conférant des risques absolus de cancer du sein de l'ordre de 45 % à 65 % à l'âge de 70 ans.  
 En cas de carcinome lobulaire *in situ*, les sur-risques concernent les 15 années suivant l'intervention.

Actuellement, la détermination du risque absolu de cancer du sein sur une période donnée peut être effectuée à l'aide de divers modèles [2]. Ceux qui sont fondés sur les caractéristiques démographiques et l'histoire médicale, s'ils sont performants à l'échelon d'une population, ont en général une valeur discriminante modeste à l'échelon individuel [4]. L'un des modèles les plus utilisés, le modèle de Gail [5], évalue le risque de cancer du sein à partir de l'âge, de l'origine ethnique, des antécédents familiaux de premier degré de cancer du sein, de l'âge aux premières règles, de l'âge à la première grossesse menée à terme, d'antécédent de biopsie mammaire ou d'hyperplasie atypique.

Globalement, pour Cutuli *et al.* [3], on peut individualiser trois grandes catégories de niveau de risque :

- risque moyen (c'est-à-dire risque relatif  $< 1,5$ ) : risque absolu de cancer du sein de moins de 1,7 % à 5 ans selon le modèle de Gail, ou biopsie mammaire montrant une hyperplasie épithéliale simple ;
- risque élevé (risque relatif entre 1,5 et 5) : risque selon le modèle de Gail supérieur à 1,7 %, biopsie mammaire retrouvant une hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique (HCA/HLA), ou deux antécédents familiaux ou plus de cancer du sein avant la ménopause ou prise de traitement hormonal de la ménopause (estrogène + progestérone) pendant une durée supérieure à 10 ans ;
- risque très élevé ( $RR > 5$ ) : antécédents personnels de cancer du sein infiltrant ou de CIS (CCIS ou CLIS), ou biopsie mammaire avec HCA/HLA et un antécédent familial de cancer du sein ou mutation du gène *BRCA1/2* ou irradiation thoracique avant l'âge de 20 ans (maladie de Hodgkin).

Ainsi, un antécédent personnel de CIS place donc ipso facto une femme dans une catégorie « à haut risque », justifiant la question posée d'un éventuel traitement médical préventif des récidives sur le mode infiltrant.

## 2. TRAITEMENT MÉDICAL DU CIS

D'un point de vue thérapeutique, nous disposons de peu de données depuis celles de l'essai du NSABP B 24 actualisées en 2001 [6, 7] sur l'efficacité du tamoxifène (Tam) en prévention du risque de récurrence après CCIS : en effet, cet essai portant sur 1 804 patientes

avait montré que le Tam réduisait de façon significative le risque cumulé de récurrence ipsilatérale et contralatérale invasive à 5 ans (4,1 % *versus* 7,2 %,  $p$  0,004), mais augmentait (quoique de façon non significative) le risque de cancer de l'endomètre. L'étude de Houghton sur 1 576 patientes en 2003 [8] ne retrouvait pas en revanche d'efficacité du Tam sur le risque de récurrence ipsilatérale et de cancer contralatéral dans cette indication. La synthèse méthodique de Shelley en 2006 [9] concluait que, même s'il existe quelques évidences que le Tam puisse réduire le risque de récurrence ipsilatérale et de cancers contralatéraux, le bénéfice réel était faible et les données contradictoires. En effet, nous manquons de données notamment sur l'efficacité du Tam en fonction de facteurs de risque de récurrence locale après traitement conservateur tel que l'âge des patientes ou l'état des marges.

Pour les experts de l'INCa en 2009, compte tenu que très peu de données ont été publiées sur cette question depuis 2001, l'hormonothérapie n'est pas indiquée en traitement du CCIS en dehors d'essais prospectifs randomisés, et ne doit pas être le traitement de rattrapage d'un traitement local insuffisant.

Qu'en est-il par ailleurs de la chimioprévention ? Nous examinerons d'abord les données globales sur la chimioprévention, puis les données existantes concernant les CIS et les CLIS.

### 3. DONNÉES ACTUELLES SUR LA CHIMIOPRÉVENTION

#### 3.1. Tamoxifène et raloxifène

##### 3.1.1. Efficacité

La plupart des essais existants portent sur l'efficacité de deux modulateurs sélectifs du récepteur des estrogènes (SERMS), le Tam et le raloxifène (Ral). Quatre essais (NSABP-P1 [10], Royal Marsden [11], l'essai italien [12] et IBIS I [13]) ont comparé le Tam à un placebo, et trois essais (MORE [14], CORE [15] et RUTH [16]) ont comparé le Ral à un placebo. Leurs critères d'inclusion et leurs principales caractéristiques sont récapitulés dans le tableau 2.

Concernant le Tam, trois essais portaient sur des femmes à haut risque de cancer du sein, et l'essai italien sur des femmes de la population générale hystérectomisées. Les durées de traitement varient entre 30 et 70 mois. L'efficacité en termes de réduction du risque de cancer du sein est présentée pour les différents essais dans le tableau 3.

Tableau 2 - Critères d'inclusion des différents essais de chimioprévention comparant un SERM à un placebo

Essai - Auteur - Année	Critères d'inclusion	Nombre de femmes analysées	Âge médian ou moyen	% de femmes post-ménopausées ou > 50 ans	Durée du traitement mois
<b>Tamoxifène</b>					
NSABP P1 [10]	Âge $\geq$ 60 ou 35-59 et RR KdS $\geq$ 1,66 % (5a) ou CLIS ou HA	13 388		61 %	50
Royal Marsden [11]	30-70 et 1 ou plusieurs ATCD fam de KdS (1 <sup>er</sup> degré)	2 471	47 (médian)	34 %	70
Essai italien [12]	30-50 hystérectomie	5 378	51 (médian)		30,5
IBIS-1 [13]	35-70 ans 45-70 RR x 2 40-44 RR x 4 35-39 RR x 10	7 144	50,8 (moyen)	49 %	50
<b>Raloxifène</b>					
MORE [14]	Post Mp < 80 et ostéoporose	7 705 5 129 Ral 2 576 plac	66,5 (moyen)	100 %	47,4
CORE [15]	Femmes incluses dans MORE continuant 4 ans de plus	4 011 2 725 Ral 1 286 plac	65,8 (moyen)	100 %	48
RUTH [16]	Post Mp $\geq$ 55 coronarienne ou FDR maladies coronariennes	10 101	67,5 (moyen)	100 %	60,6
ATCD : antécédent ; KdS : cancer du sein ; CCIS : carcinome canalaire <i>in situ</i> ; CLIS : carcinome lobulaire <i>in situ</i> ; FDR : facteurs de risque ; HA : hyperplasie atypique ; Mp : ménopause ; RR : risque relatif ; THM : traitement hormonal de la ménopause					

Les données de trois essais ont fait l'objet de publications initiales puis de réactualisation en 2007 [17-19].

La publication récente de Cummings [2] a fourni à partir de ces données une estimation globale de l'efficacité du tamoxifène de 0,67 (0,52-0,86) pour la prévention des cancers du sein infiltrants, et de 0,55 (0,35-0,84) pour la prévention des cancers du sein infiltrants comportant des récepteurs aux estrogènes.

Concernant la prévention des CIS, c'est essentiellement l'essai de NSABP-P1 qui retrouve une efficacité préventive du Tam 0,5 (0,33-0,77). Celle-ci n'a pas été évaluée dans l'étude de Royal Marsden, et IBIS I et l'essai italien ne retrouvent pas d'efficacité préventive du Tam sur le CIS. Un point important concerne l'efficacité potentielle du Tam en cas de mastopathie à très haut risque : dans l'essai P1, la réduction du risque de cancer du sein infiltrant est observée en cas de CLIS, 0,44 (0,16-1,06), et d'hyperplasie atypique, 0,14 (0,03-0,47).

Enfin chez les femmes à risque génétique (mutation du gène *BRCA1/2*), une étude réalisée à partir de l'essai P1 [20], mais portant

sur seulement 19 patientes prédisposées, n'a pas retrouvé d'efficacité préventive du Tam.

Actuellement, un essai thérapeutique est en cours pour tester l'efficacité préventive d'un traitement par Tam à faible dose (5 mg/j) chez des femmes ménopausées sous traitement hormonal de substitution, l'essai HOT [21].

Concernant le Ral, les essais MORE et CORE portaient sur des femmes à risque d'ostéoporose, et l'essai RUTH sur des femmes à risque coronarien. Les durées de traitement varient entre 47 à 60 mois. Les risques de cancers du sein infiltrants, notamment comportant des récepteurs aux estrogènes sont réduits de façon importante et significative dans les 3 essais (Tableau 3). En revanche, les essais CORE et RUTH retrouvent une augmentation modérée mais non significative du risque de CIS sous Ral.

Tableau 3 - Réduction du risque de cancer du sein. Essais de chimioprévention

Essai Auteur Année	Nombre de patientes	Durée moyenne suivi (mois)	Invasif	Invasif ER+	Invasif ER-	Non invasif
<b>Tamoxifène</b>						
NSABP P1 [10]	Tam 6 576 Plac 6 599	54,6	0,51 (0,39-0,66)	0,31 (0,22-0,45)	1,22 (0,74-2,03)	0,5 (0,33-0,77)
Royal Marsden [11] [18]	Tam 1 288 Plac 1 233	70  158,4	NR  0,78 (0,58-1,04)	NR  0,61 (0,43-0,86)	NR  1,4 (0,7-2,6)	NR  NR
Essai italien [12] [19]	Tam 2 700 Plac 2 708	46  134,5	NR  0,8 (0,56-1,15)	NR  0,77 (0,51-1,16)	NR  1,1 (0,59-2,05)	NR  1,5 (0,53-4,2)
IBIS-1 [13] [17]	Tam 3 579 Plac 3 575	50  95,6	0,75 (0,54-1,04)  0,74 (0,58-0,94)	0,69 (0,47-1,02)  0,66 (0,50-0,87)	1,0 (0,53-1,87)  1,0 (0,61-1,65)	0,31 (0,12-0,82)  0,63 (0,32-1,2)
<b>Raloxifène</b>						
MORE [14]	Ral 5 129 Plac 2 576	40	0,24 (0,13-0,44)	0,1 (0,04-0,24)	0,88 (0,26-3,0)	NR
CORE [15]	Ral 3 510 Plac 1 703	48	0,41 (0,24-0,71)	0,34 (0,18-0,66)	1,13 (0,29-4,35)	1,78 (0,37-8,61)
RUTH [16]	Ral 5 044 Plac 5 057	67,2	0,56 (0,38-0,83)	0,45 (0,28-0,72)	1,44 (0,61-3,36)	2,17 (0,75-6,24)
ATCD : antécédent ; KdS : cancer du sein ; CCIS : carcinome canalaire <i>in situ</i> ; CLIS : carcinome lobulaire <i>in situ</i> ; FDR : facteurs de risque ; HA : hyperplasie atypique ; Mp : ménopause ; RR : risque relatif ; THM : traitement hormonal de la ménopause						

À partir de ces données, Cummings [2] évalue l'efficacité du Ral à 0,41 (0,27-0,62) pour la prévention des cancers du sein infiltrants, et

à 0,29 (0,16-0,55) pour la prévention des cancers du sein infiltrants comportant des récepteurs aux estrogènes.

Même si, d'après ces essais, la réduction des risques de cancers du sein infiltrants semble plus importante sous Ral que sous Tam, on ne peut pour autant en conclure que le Ral est plus efficace que le Tam en prévention du cancer du sein : en effet, les essais MORE et CORE n'avaient pas été initialement construits pour évaluer l'effet préventif du Ral sur le risque de cancer du sein : leur critère primaire de jugement concernait le risque de fracture ostéoporotique.

C'est donc un autre essai, STAR, qui a été initié pour comparer l'efficacité préventive sur le cancer du sein du Tam et du Ral [22]. Il s'agit d'un essai prospectif randomisé en double aveugle, conduit en Amérique du Nord et au Canada chez 19 747 femmes ménopausées ayant un risque de cancer du sein accru. Leur âge moyen était de 58,5 ans, et leur risque moyen de cancer du sein de 4,03 % à 5 ans. Elles ont reçu du tamoxifène 20 mg/j ou du raloxifène 60 mg/j. Notons que 19 % des femmes avaient au moins deux antécédents de cancer du sein au 1<sup>er</sup> degré, et plus de 71 % au moins un antécédent. Plus de 9 % avaient eu une biopsie montrant du CLIS, et 22,5 % une HA.

Les résultats de cet essai, publiés avec une durée moyenne de suivi de 3,9 ans et une durée de traitement de 3,1 ans retrouvent une efficacité préventive du Ral équivalente à celle du Tam, et non supérieure : 1,20 (0,82-1,28). En revanche, on notait moins de cancers du sein non invasifs sous Tam, 1,51 *versus* 2,11 pour 1 000, RR 1,40 (0,98-2,0). Ces deux composés ont la même efficacité chez les femmes ayant une HA ou un CLIS.

### **3.1.2. Tolérance**

L'essai P1 a également permis de préciser les autres effets du Tam : effets bénéfiques tels que la réduction du risque de fractures de hanche et de poignet, 0,81 (0,63-1,05), mais aussi effets délétères : parmi les plus ennuyeux, augmentation du risque de cancer de l'endomètre 2,53 (1,35-4,97), d'accidents thrombo-emboliques veineux, notamment d'embolie pulmonaire 3,01 (1,15-9,27), et de cataractes 1,14 (1,01-1,29). Dans l'essai IBIS 1, il existait une augmentation significative sous Tam du nombre de décès.

Les essais MORE et CORE ont retrouvé une augmentation non significative du risque thrombo-embolique veineux sous Ral, mais pas d'augmentation du risque de cancer de l'utérus.

Dans l'essai STAR, il y avait moins de cancers de l'utérus sous Ral, 0,62 (0,35-1,08), moins d'hyperplasies de l'endomètre, moins d'évènements thrombo-emboliques veineux, 0,70 (0,54-0,91), et moins

de cataractes, 0,79 (0,68-0,92). Les taux de fractures ostéoporotiques, d'évènements coronariens, d'accidents vasculaires cérébraux, et la mortalité étaient identiques dans les deux groupes.

L'efficacité préventive du Ral est donc moins importante que ne le laissait espérer l'étude MORE, mais ce composé semble avoir moins d'effets délétères que le Tam : concernant la qualité de vie, les femmes sous Tam présentent plus souvent des problèmes gynécologiques, des symptômes vaso-moteurs, des crampes, et une incontinence urinaire. Sous Ral, on note en revanche plus souvent des dyspareunies et une prise de poids.

### 3.2. Autres composés

#### 3.2.1. Les inhibiteurs de l'aromatase (IA)

Une récente méta-analyse des essais d'hormonothérapie adjuvante impliquant les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, letrozole) et ses inactivateurs (exemestane) conclut à une réduction de 46 % du risque de cancer du sein controlatéral [23] et incite à évaluer les effets de ces composés en prévention du cancer du sein. Actuellement, plusieurs essais sont en cours [23-25]. Deux essais sont plus particulièrement dédiés aux femmes génétiquement prédisposées au cancer du sein par mutation des gènes *BRCA1/2*, *Après* et *LIBER* (Tableau 4).

Tableau 4 - Essais de chimioprévention en cours

Étude	Critères d'inclusion	Intervention	Objectifs d'inclusion
HOT [21]	Post Mp RR KdS augmenté Sous THM	THM (toutes) et Tam 5 mg/j <i>versus</i> placebo 5 ans	8 500
IBIS II [23]	Risque KdS augmenté 40-70 post Mp CLIS AH CCIS (mastectomie dans les 6 m)	Anastrozole 1 mg/j <i>versus</i> placebo  5 ans	6 000
MAP 3 (ExCel) [25]	≥ 35 ans, post Mp Risque KdS augmenté	Exemestane 25 mg/j <i>versus</i> placebo 5 ans	4 560
Après [24]	Post Mp <i>BRCA1/2</i> Indemnes de KdS	Exemestane 25 mg/j <i>versus</i> placebo 5 ans	666
Essai LIBER France	Post Mp <i>BRCA1/2</i> Indemnes de KdS	Letrozole 2,5 mg/j <i>versus</i> placebo 5 ans	566
ATCD : antécédent ; KdS : cancer du sein ; CCIS : carcinome canalaire <i>in situ</i> ; CLIS : carcinome lobulaire <i>in situ</i> ; FDR : facteurs de risque ; HA : hyperplasie atypique ; Mp : ménopause ; RR : risque relatif ; THM : traitement hormonal de la ménopause			

### 3.2.2. Les rétinoïdes

Le fenretinide est aujourd'hui le seul rétinoïde qui a été évalué dans un essai de phase III en prévention des récives de cancer du sein [26]. Environ 3 000 femmes de 30 à 70 ans ayant eu un CCIS ou un cancer du sein infiltrant stade I ont été randomisées pour recevoir pendant 5 ans soit du fenretinide (200 mg/j), soit aucun traitement en plus des traitements standards. Le critère de jugement primaire était la survenue d'un second cancer du sein (ipsi ou controlatéral). À 97 mois de suivi, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Ce composé est actuellement testé, en association avec le tamoxifène chez des femmes à haut risque de cancer du sein [27].

### 3.3. Les recommandations actuelles en matière de chimioprévention

L'ASCO publie régulièrement des recommandations sur la prévention du cancer du sein [28, 29]. En 2009, les recommandations de l'ASCO sont les suivantes : chez les femmes à risque augmenté de cancer du sein (notamment en raison d'un risque selon le modèle de Gail  $\geq 1$ , 66 % à 5 ans), le Tam à la dose de 20 mg/j pendant 5 ans peut être proposé pour réduire le risque de cancer du sein infiltrant comportant des récepteurs aux estrogènes. Le bénéfice attendu pourrait concerner les femmes à risque élevé de cancer du sein, quel que soit leur âge, les femmes non ménopausées de 35 à 50 ans (moins susceptibles d'avoir des effets secondaires), et les femmes hystérectomisées. L'usage du Tam n'est pas recommandé chez les femmes ayant des antécédents personnels de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral. L'association de Tam avec un traitement de la ménopause n'est pas recommandée.

Chez les femmes ménopausées à haut risque de cancer du sein, toujours selon l'ASCO, le Ral à la dose de 60 mg/j pendant 5 ans peut également être considéré. Le Ral n'est pas recommandé chez les femmes non ménopausées, et en cas d'antécédents personnels de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral.

L'usage des IA, du fenretinide, ou d'autres SERMS n'est actuellement pas recommandé en prévention du cancer du sein. Pour chaque composé, une discussion approfondie avec la patiente doit être menée pour peser les bénéfices et les risques.

**En France, le Tam n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en prévention du cancer du sein. Le Ral dispose d'une AMM**

**pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose à prédominance vertébrale chez la femme ménopausée.**

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que la pratique régulière d'exercice physique, la réduction du poids, des régimes alimentaires pauvres en matières grasses, et la réduction de l'apport d'alcool étaient associés à une réduction du risque de cancer du sein (pour revue, voir [2]). Selon Cummings, ces mesures d'hygiène de vie devraient être recommandées à toutes les femmes, quel que soit leur niveau de risque de cancer du sein.

En conclusion, en France, en prévention du cancer du sein, et de façon plus spécifique en prévention du CIS, le traitement médical n'a pas actuellement de place en dehors des essais thérapeutiques.

**Bibliographie**

[1] Cutuli B, Arnould L, Barreau B *et al.* Recommandations professionnelles : cancer du sein *in situ*. INCa Boulogne-Billancourt, Octobre 2009.

[2] Cummings SR, Tice JA, Bauer S *et al.* Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:384-98.

[3] Cutuli B, Lesur A, Namer M, Kerbrat P. Breast cancer chemoprevention. Rational, trials results and future. *Bull Cancer* 2009;96:519-30.

[4] Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, Hunter DJ, Colditz GA. Validation of the Gail *et al.* model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:358-66.

[5] Gail M, Brinton L, Byar D *et al.* Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.

[6] Fisher B, Dignam J, Wolmark N *et al.* Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.

[7] Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma *in situ*: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400-18.

[8] Houghton J, George WD, Cuzick J, Duggan C, Fentiman IS, Spittle M. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma *in situ* of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-102.

[9] Shelley W, McCready D, Holloway C, Trudeau M, Sinclair S, Group BCDS. Management of ductal carcinoma of the breast: a clinical practice guideline (on line) 2006.

- [10] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL *et al.* Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
- [11] Powles T, Eeles R, Ashley S *et al.* Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
- [12] Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A *et al.* Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352:93-7.
- [13] Cuzick J, Forbes J, Edwards R *et al.* First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.
- [14] Cummings SR, Eckert S, Krueger KA *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.
- [15] Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E *et al.* Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-61.
- [16] Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P *et al.* Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37.
- [17] Cuzick J, Forbes JF, Sestak I *et al.* Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer—96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:272-82.
- [18] Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:283-90.
- [19] Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N *et al.* Tamoxifen for the prevention of breast cancer: late results of the Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial among women with hysterectomy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:727-37.
- [20] King MC, Wieand S, Hale K *et al.* Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-6.
- [21] Decensi A, Galli A, Veronesi U. HRT opposed to low-dose tamoxifen (HOT study): rationale and design. *Recent Results Cancer Res* 2003;163:104-11;discussion 264-6.
- [22] Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DM *et al.* Effects of tamoxifen *versus* raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-41.
- [23] Cuzick J. Aromatase inhibitors for breast cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005;23:1636-43.
- [24] Bevilacqua G, Silingardi V, Marchetti P. Exemestane for the prevention of breast cancer in post-menopausal unaffected carriers of *BRCA1/2* mutations: Aromasine Prevention Study (ApreS). *Br Cancer Res Treat* 2001;69:abs 139.
- [25] Richardson H, Johnston D, Pater J, Goss P. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial. *Curr Oncol* 2007;14:89-96.
- [26] Veronesi U, Mariani L, Decensi A *et al.* Fifteen-year results of a randomized phase III trial of fenretinide to prevent second breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:1065-71.
- [27] Guerrieri-Gonzaga A, Robertson C, Bonanni B *et al.* Preliminary results on safety and activity of a randomized, double-blind, 2 x 2 trial of low-dose tamoxifen and fenretinide for breast cancer prevention in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2006;24:129-35.
- [28] Chlebowski RT, Col N, Winer EP *et al.* American society of clinical oncology technology assessment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition. *J Clin Oncol* 2002;20:3328-43.
- [29] Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P *et al.* American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27:3235-58.