

# HORMONOPRÉVENTION DU CANCER DU SEIN

par **Nathalie CHABBERT-BUFFET** (Paris)

■ La prévention du cancer du sein peut être assurée par les SERMs avant la ménopause et les inhibiteurs de l'aromatase ou les SERMs après la ménopause, avec une réduction du risque de 50 à 60%. L'annexectomie proposée chez les femmes à risque génétique pour réduire le risque ovarien permet également une réduction du risque de cancer du sein de 50%.

■ L'effet secondaire principal rencontré avec les SERMs est thromboembolique, rare mais grave. Sous inhibiteurs de l'aromatase les effets secondaires à court terme sont plus limités que redouté, le principal effet à long terme est osseux.

■ D'autres stratégies basées sur la modulation des récepteurs de la progestérone ou de la prolactine pourraient voir le jour à l'avenir.

■ Les modalités de sélection des candidates à un traitement préventif sont encore à définir.

**Mots-clé :** Cancer, sein, prévention, antihormonal.

## INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme, il touche 50 000 femmes par an et engendre 10 000 décès par an.

La prophylaxie chirurgicale est actuellement la seule méthode validée dans le monde et en France. C'est une prise en charge mutilante, qui nécessite en général plusieurs interventions et le risque résiduel de cancer est, en fonction de la technique utilisée, estimé à 5 à 10 %.

Le cancer du sein est une pathologie hormonodépendante, dont les deux promoteurs principalement explorés et modulés en thérapeutique sont les estrogènes surtout et les progestatifs plus récemment. La progestérone et l'estradiol sont les principaux acteurs du développement et de la différenciation mammaire.

La croissance des canaux lobulaires est sous le contrôle de l'estradiol par l'intermédiaire de son récepteur alpha (ER $\alpha$ ). Le rôle de ER beta dans la tumorigénèse mammaire est maintenant mieux connu (1) et suggère qu'une modulation de ER beta puisse jouer un rôle dans le traitement des tumeurs.

Les modèles de souris invalidées pour les deux isoformes PRA ou PRB du récepteur de la progestérone ont montré que PRB est suffisant pour permettre une prolifération et une

différenciation normale sous l'effet de la progestérone(2).L'isoforme PRA est sur exprimée dans les cancers de mauvais pronostic survenant chez les femmes « tout venant »(3). Elle est également sur exprimée dans les cellulaires mammaires normales péri tumorales des femmes ayant une mutation de BRCA1 opérées pour cancer du sein (4).

Le rôle de l'insuline et de ses voies de signalisation, apparu plus récemment et traité dans un chapitre rédigé par le Professeur Buyssechart, est également majeur. Le rôle de la prolactine dans le développement du cancer du sein reste incertain il sera rapidement exposé. Il existe dans la notion d'hormonoprévention un certain nombre de modulations en lien avec l'environnement hormonal et la maturation du sein comme l'effet bénéfique des grossesses avant 30 ans, le rôle des contraceptifs oraux, du traitement de la ménopause, qui ne seront pas repris ici.

Les deux principales molécules utilisées actuellement en prévention hormonale du cancer du sein sont les modulateurs sélectifs des récepteurs de l'estradiol (SERMs) et les inhibiteurs de l'aromatase (IA) qui ciblent donc la signalisation et la production estrogéniques. L'intérêt dans certaines situations de la castration chirurgicale sera abordé également. Les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone (SPRMs) ont également un potentiel dans ce contexte et seront rapidement abordés.

La prévention primaire du cancer du sein s'adresse à des femmes indemnes, la question des modalités de définition de la population à traiter et de la balance bénéfice risque (sur le plan médical et économique) est donc particulièrement centrale, et sera abordée également.

## **1 Les SERMs**

La réduction importante du risque de cancer du sein controlatéral chez les femmes sous tamoxifène a suggéré initialement que les SERMs pourraient être utilisés en prévention primaire du cancer du sein. (5, 6). Les études d'autres SERMs en prévention des fractures ostéoporotiques ont également suggéré un effet bénéfique de cette classe thérapeutique sur le risque de survenue d'un cancer du sein. Bien que les SERMs aient des structures chimiques différentes (figure 1) pouvant moduler les effets biologiques, ils agissent tous par liaison au récepteur des estrogènes et inhibent la division cellulaire dans les cellules mammaires. Les effets détaillés sont repris dans la revue de Jordan (7).

Les effets du tamoxifène et du raloxifène ont été analysés une première fois avec un suivi relativement court à partir des différentes études de prévention primaire dans la méta analyse de Cuzik et al en 2003 (8). Les résultats montraient globalement une réduction du risque de cancer du sein exprimant le récepteur de l'estradiol (RH+) de 48% mais aucun effet n'était noté pour les tumeurs n'exprimant par le récepteur de l'estradiol (RH-).

Les résultats mis à jour en 2013 (9) rapportent le suivi prolongé après traitement préventif par le tamoxifène et le raloxifène et apportent des données de suivi à court terme après traitement par le lasofoxifène et l'arzoxifène (figure 2). Les données obtenues chez 83 399 femmes et correspondant à 306 617 années femme de suivi ont été analysées. Le suivi moyen était de 65 mois [extrêmes 54–93 mois]. Une réduction globale de 38% (hazard ratio 0.62, 95% CI 0.56–0.69) d'incidence du cancer du sein a été observée. Quarante deux femmes devraient être traitées pour éviter la survenue d'un cancer du sein dans les dix années suivantes. La

réduction du risque est significative pour les tumeurs RH+, alors qu'une augmentation non significative du risque de tumeur RH – est observé. L'effet est observé avec tous les SERMs évalués, il n'y a pas de différence d'efficacité entre le raloxifène et le tamoxifène. Pour le lasofoxifène l'effet n'a été observé que pour la plus forte dose testée (0.5 mg/j). La diminution du risque était plus marquée au cours des 5 premières années de suivi post traitement qu'au cours des 5 dernières années de suivi (42%, hazard ratio 0.58, 0.51–0.66; p<0.0001 vs 25%, 0.75, 0.61–0.93; p=0.007).

Figure 1 : Les structures des SERMs (d'après (12))

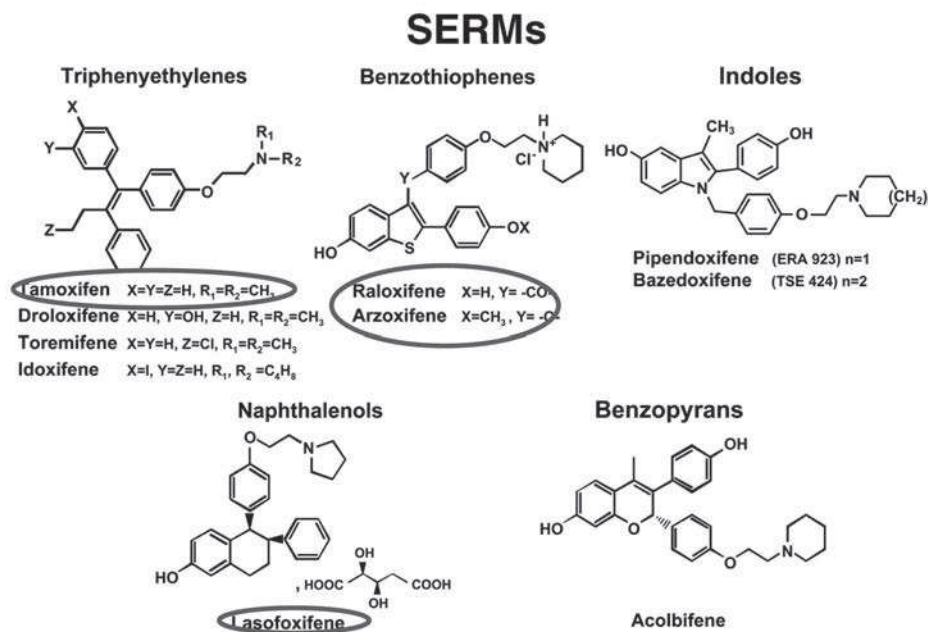
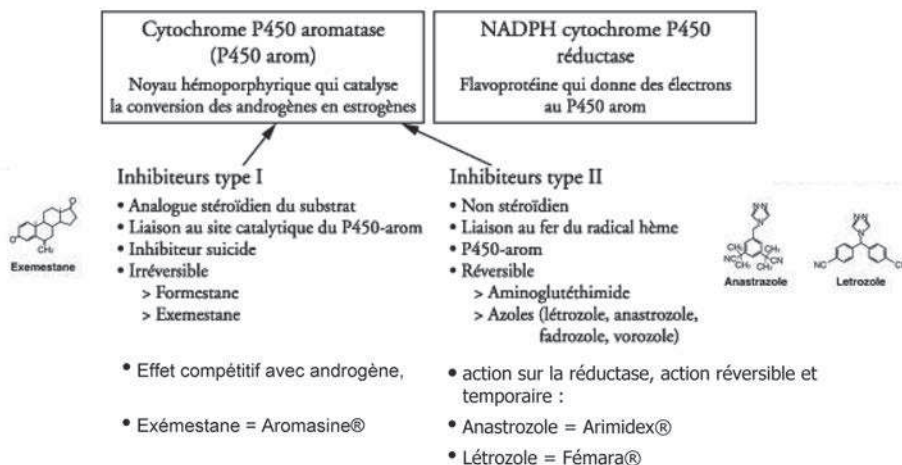


Figure 2 : Inhibiteurs de l'aromatase



Ces résultats sont bien sûr à mettre en balance avec les effets secondaires analysés dans un paragraphe spécifique de façon comparative avec les traitements par inhibiteurs de l'aromatase.

## 2 Les inhibiteurs de l'aromatase

Le tamoxifène et le raloxifène sont mal acceptés en prévention primaire, en raison des effets secondaires notamment thromboemboliques. Aux États Unis, 4% des femmes à risque et 0.08% des femmes de 40 à 79 ans seulement ont accepté ce concept (10).

Les IA sont des ligands stéroïdiens (exémestane = Aromasine®) ou non stéroïdiens (anastrozole = Arimidex®, létrozole = Fémara®) du cytochrome P450 (CYP 450) du complexe aromatase (11, 12). Les inhibiteurs stéroïdiens se lient au site catalytique du CYP 450 et ont des effets plus marqués que les IA non stéroïdiens, qui se lient au fer du radical hème, ils agissent sur la réductase et ont des effets plus temporaires et réversibles. Ils diminuent de façon marquée les taux d'estradiol chez les femmes ménopausées et ont des effets anti-tumoraux dans les modèles animaux (13), (14). Dans les études conduites chez les femmes atteintes de cancer du sein la réduction du risque de cancer controlatéral a été observée avec les deux types d'IA et elle a été plus importante qu'avec le tamoxifène (15).

Les IA ont donc un effet en prévention secondaire (réduction du risque de cancer controlatéral) plus important, et causent moins d'effets secondaires que le tamoxifène chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (16-18).

Une étude de prévention primaire du cancer du sein publiée en 2011 (19) a été conduite chez des femmes ménopausées à risque modéré de cancer du sein. Ces femmes ne présentaient pas de mutation constitutive délétère des gènes BRCA1 et 2, avaient un antécédent de lésion mammaire bénigne à risque (11%), un âge supérieur à 60 ans (49%) ou un score de gail>1.66 (40%).

Dans cette étude prospective randomisée vs placebo, 4560 femmes de 62,5 ans d'âge médian ont été incluses et ont reçu de l'exémestane ou du placebo pendant 5 ans. Après un suivi médian de 35 mois, 11 cancers invasifs survenus dans le groupe traité par exémestane et 32 cancers survenus dans le groupe recevant le placebo ont amené à interrompre l'étude. La réduction du risque dans le groupe traité était de 65% (incidence annuelle 0.19% vs. 0.55%; hazard ratio, 0.35; 95% [CI], 0.18 to 0.70; P=0.002).

Une étude est en cours actuellement en France chez les femmes ménopausées présentant une mutation constitutive délétère des gènes BRCA1 et 2 [20]. Cette étude randomisée contre placebo évalue les effets d'un traitement par le létrozole administré pendant 5 ans. L'étude IBIS prévention (21), également en cours, est une étude internationale évaluant les effets de l'anastrozole et du tamoxifène chez les femmes ayant une histoire familiale de cancer du sein ou de l'ovaire.

## 3 La castration

Utilisée longtemps dans le traitement du cancer du sein, chirurgicale ou par irradiation, elle est aujourd'hui recommandée aux femmes présentant un très haut risque de cancer du sein et de l'ovaire en raison d'une mutation constitutive délétère des gènes BRCA1 ou

BRCA2. L'objectif principal de ce geste est la prévention des cancers annexiels et le geste réalisé est donc une annexectomie. Dans ce contexte particulier on observe également une réduction du risque de cancer du sein de 50% environ (22).

#### **4. Les modulateurs sélectifs du récepteur de la progestérone (SPRMs).**

La polémique sur les effets des progestatifs au niveau mammaire a été réactivée en 2002 par la publication des résultats de l'étude WHI (23) qui montrait un risque accru de cancer du sein dans le groupe des femmes recevant des estrogènes conjugués équinés et des progestatifs de synthèse par rapport au groupe des femmes hystérectomisées, ne recevant que des estrogènes. Ces effets délétères potentiels des progestatifs de synthèse sur le sein en post ménopause avaient déjà été suggérés par des données de la littérature plus anciennes (24-28) sur des cohortes de femmes traitées. De plus les effets de la progestérone et de son récepteur sont maintenant mieux connus sur le plan fondamental et suggèrent une place réelle pour la modulation de ce récepteur dans le traitement et la prévention du cancer du sein (29).

Le traitement par la progestérone des lignées humaines de cancer du sein apportent des résultats contradictoires en fonction des contextes cellulaires et de la fonction cellulaire étudiée. Les données disponibles sur la prolifération des cellules tumorales mammaires MCF-7, T47D et MDA 231 montrent une diminution sous mifépristone de la prolifération (revue in(30)). Dans des cellules MCF7 résistantes au tamoxifène, la mifépristone seule ou en association à celui-ci permet d'induire l'apoptose et d'arrêter la prolifération cellulaire.

Le traitement par antiprogestérones (mifépristone et onapristone) permet la réduction des nodules sous cutanés et des métastases ganglionnaires dans un modèle expérimental de greffes de tumeurs mammaires ductales C7-2-HI (31, 32). Le groupe de Lee a développé un modèle murin de cancer du sein génétique (33). Ces souris ont une invalidation conditionnelle, limitée à la glande mammaire, du gène BRCA1 et de p53, un gène suppresseur de tumeur. Après administration de mifépristone, aucune des souris traitées ne développe de tumeur à 12 mois, alors que les souris contrôles non traitées développent toutes des tumeurs entre 4 et 7 mois.

Des résultats positifs ont été obtenus avec la mifépristone dans le traitement du cancer du sein (34). Il s'agit d'études sur le traitement du cancer du sein métastatique chez les femmes tout venant. Ces données suggèrent que la mifépristone administrée en première ligne (avant toute autre hormonothérapie) ou en seconde ligne (après anti estrogènes) a une efficacité dans la stabilisation et /ou la régression de la maladie. Ces succès sont observés essentiellement lorsque la tumeur mammaire initiale exprimait les récepteurs de la progestérone (34, 35).

Les patientes porteuses de mutations du gène BRCA1 ou BRCA2 pourraient être de bonnes candidates potentielles à une prévention par SPRMs (36).

#### **5 Modulation du récepteur de la prolactine**

La prolactine est impliquée dans le développement mammaire et la lactation. C'est une hormone peptidique ubiquitaire et pléiotrope, dont les caractéristiques moléculaires sont proches de celles de l'hormone de croissance. Elle est capable d'activer outre son propre récepteur qui existe sous différentes formes, les récepteurs de la GH et de l'IGFI, qui sont de

puissants facteurs de croissance. Elle est capable également d'interagir avec d'autres voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la tumorigénèse, et notamment avec les signalisations des stéroïdes sexuels et de la protéine HER2 (37, 38). La prolactine existe enfin sous différentes formes moléculaires, l'un de ses fragments joue un rôle angiogénique, éventuellement impliqué là encore dans les phénomènes tumoraux (39).

Son rôle dans la tumorigénèse mammaire fait l'objet d'un débat en raison des divergences potentielles entre modèles animaux et pathologie humaine. Les données dans les modèles murins montrent un rôle pro tumoral de la prolactine et les études cliniques menées dans les années 80 ont montré un rôle de marqueur pronostique, en particulier chez les femmes ayant une hyperprolactinémie (40, 41). En revanche le lien entre apparition des tumeurs mammaires et taux de prolactine circulante n'a pas pu être établi, dans des études limitées (40).

Actuellement on sait que la prolactine peut être produite localement dans le sein notamment tumoral et y exercer des effets pro tumoraux. Des arguments existent également dans l'espèce humaine pour ce mécanisme. Par ailleurs la mise en évidence de formes variantes du récepteur de la prolactine, douées d'une activité accrue et en corrélation avec la tumorigénèse mammaire a également contribué à la compréhension de ces mécanismes (42).

La recherche de stratégies thérapeutiques fait appel à des inhibiteurs spécifiques des récepteurs de la prolactine. Le rôle de la prolactine dans la résistance aux traitements systémiques du cancer du sein est également en cours d'exploration.

## **6 Effets secondaires des SERMs et inhibiteurs de l'aromatase**

Dans la méta analyse de Cuzik (9) le principal effet secondaire des SERMs sont les événements thromboemboliques qui sont significativement augmentés sous traitement quelle que soit la molécule (odds ratio 1.73, 95% CI 1.47–2.05;  $p < 0.0001$ ). Il n'a pas été observé de modification du risque d'accident artériel coronarien ou cérébral. Le risque de cancer de l'endomètre est également augmenté sous traitement par le tamoxifène et au cours des 5 premières années de suivi (hazard ratio 1.64, 1.14–2.36;  $p = 0.007$ ), et ce sur-risque disparaît au cours des 5 années suivantes (hazard ratio 0.85, 0.38–1.89;  $p = 0.7$ ). Une telle augmentation du risque n'a pas été observée sous raloxifène. Les données disponibles ne permettent pas de conclure concernant le lasofoxifène, et une augmentation du risque de cancer de l'endomètre de deux à trois fois a été observé sous arzoxifène (2.26, 0.70–7.32;  $p = 0.2$ ).

Dans l'étude de Goss (19) comparant l'exémestane à un placebo les effets secondaires ont été observés dans 88 % des cas sous exémestane et 85% sous placebo ( $P = 0.003$ ). On n'observe aucune différence significative dans les taux de fractures, d'événements cardiovasculaires, de cancers non mammaires, ou de décès en relation avec le traitement. Des différences minimales de qualité de vie ont été observées (bouffées de chaleur, douleurs ligamentaires et articulaires).

## **7 Outils de sélection des sujets**

Différentes méthodes statistiques sont disponibles pour calculer des scores de risques de cancer du sein. Elles concernent soit la population générale (score de Gail-NCI) soit un

contexte de risque génétique (scores de Claus, BRCAPRO, IBIS et IBIS modifié BCPCG, BOADICEA) (Tableau 1). Qu'il s'agisse d'un contexte général ou familial, ces modèles permettent d'estimer un risque, c'est-à-dire une probabilité d'être atteint d'un cancer du sein au cours de la vie.

Tableau 1 : Modèles de calculs de risque de cancer du sein

	Gail (1989)	Claus (1991)	BRCAPRO (1998)	BOADICEA (2002)	Tyrer-Cuzick (2004)
<i>Type de modèle</i>	Empirique	Génétique	Génétique	Génétique	Génétique
<i>Histoire familiale</i>	Premier	Deuxième	Deuxième	Tous	Deuxième + cousins
Degré des apparentés					
Cancers (autres que cancer sein)					
Ovaire	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Sein masculin	Non	Non	Oui	Oui	Non
Autres	Non	Non	Non	Prostate pancréas	Non
<i>Effets génétiques</i>					
Gènes BRCA1/2	Non	Non	Oui 0,06% 0,02%	Oui 0,05% 0,07%	Oui 0,06% 0,06%
Prévalence BRCA1					
Prévalence BRCA2					
Autres gènes	Non	Oui	Non	Oui	Oui
Mode de transmission		Dominant		Polygénique	Dominant
Pénétrance		Forte		Faible	Faible
Prévalence		0,33% (Hyp)			11%
Risque relatif					13
<i>Facteurs de risque non génétiques</i>					
Age	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Autres	Oui	Non	Non	Non	Oui
		• Age aux premières règles • Age à la première naissance vivante • Nombre de biopsies mammaires • Hyperplasie atypique • Carcinome lobulaire <i>in situ</i>			• Age aux premières règles • Age à la première naissance vivante • Nombre d'enfants • Age à la ménopause • Traitement hormonal substitutif • Hyperplasie atypique • Carcinome lobulaire <i>in situ</i> • Indice de masse corporelle

L'aide éventuelle de ces outils nécessite une bonne connaissance des données prises en compte et des limites du modèle. L'interprétation au niveau individuel des probabilités calculées est à limiter au secteur médical pour guider les recommandations de suivi en fonction du contexte spécifique de chaque personne. Ils sont de valeur inégale pour prédire le risque chez les femmes à risque génétique et l'introduction dans le calcul des caractéristiques d'une éventuelle tumeur préalable permet d'améliorer leur pertinence (43). Ces outils n'ont pas encore été évalués notamment pour leur pouvoir prédictif de la réponse à un traitement préventif.

## 8 Balance bénéfique risque médico économique

L'évaluation médico économique des actions de prévention est difficile à conduire (44). En dehors du coût psychologique et humain évident d'un cancer du sein pour la personne atteinte et son entourage, le coût de prise en charge thérapeutique est majeur. Le traitement médical est évalué entre 7700 euros et 14900 euros (45). La prise en charge chirurgicale pour les stratégies les plus lourdes (mastectomie curage ganglionnaire) atteint 10800 euros, la reconstruction mammaire peut atteindre 29000 euros (46). Les séances de radiothérapie coûtent environ 750 euros chacune.

La chirurgie prophylactique comporte les coûts chirurgicaux déjà évoqués. Le risque résiduel actuellement évalué et discuté plus haut amène les centres de suivi à proposer de poursuivre le suivi radiologique de façon relativement proche de celui effectué en absence de prophylaxie, avec des coûts qui sont donc maintenus.

La prévention médicamenteuse comporte le traitement médical, que l'on peut évaluer par exemple à 33 600 euros pour un traitement quotidien par letrozole de 40 à 80 ans, et la surveillance. Dans une étude menée dans la cohorte GENEPSO des femmes mutées en France (47) le cout de dépistage d'un cancer du sein chez une femme mutée en incluant l'IRM mammaire (bilan annuel) était évalué à 9200 par cancer dépisté vs 5600 si l'on ne réalisait pas l'IRM (données non publiées). En comparaison le cout de dépistage d'un cancer du sein dans le programme de dépistage organisé du Bas Rhin entre 1990 et 1997 était de 13800 euros. Comme indiqué plus haut ces couts sont actuellement au moins partiellement maintenus y compris après chirurgie prophylactique. La surveillance du traitement par létrozole comporte également la surveillance du bilan lipidique et osseuse ainsi que la prévention éventuelle par association vitamino-calcique de la déminéralisation. Le cout d'une ostéodensitométrie est de 50 euros environ, pratiquée tous les deux ans de 40 à 80 ans son cout s'élèverait donc à 1000 euros. Le cout du bilan lipidique annuel et du traitement vitamino calcique est faible.

Compte tenu des couts thérapeutiques du cancer du sein les stratégies de prévention médicamenteuses apparaissent comme potentiellement intéressantes d'un point de vue purement économique en analyse grossière non spécialisée.

## CONCLUSION

La prévention hormonale du cancer du sein repose aujourd'hui sur la modulation des effets estrogéniques par les SERMs ou les inhibiteurs de l'aromatase. Les données récentes sur l'usage de l'exémestane montrent une tolérance nettement meilleure qu'on ne pouvait le redouter. La modulation des effets de la progestérone est une piste en voie d'évaluation. La définition des personnes candidates en prévention primaire reste à préciser.

**Coordnatrice du Reseau Sein a Risque APHP INCA,  
Service de Gynécologie Obstétrique Médecine de la Reproduction,  
Hôpitaux Universitaires Paris Est site tenon, Université P et M Curie.**

**Adresse pour la correspondance :** Nathalie Chabbert-Buffet, Reseau Sein a Risque APHP INCA, Service de Gynécologie Obstétrique Médecine de la Reproduction, Hôpitaux Universitaires Paris Est site Tenon, Université P et M Curie, 4 rue de la Chine 75020 Paris.

**Tél :** 01 56 01 77 48 – **Fax :** 01 56 01 67 15 – **E-mail :** nathalie.chabbert-buffet@tnn.aphp.fr

### MEDICAL PREVENTION OF BREAST CANCER by **Nathalie CHABBERT-BUFFET** (Paris)

#### ■ ABSTRACT

■ *Breast cancer prevention can be provided by using SERMs or aromatase inhibitors depending on the ovarian status, with a global risk reduction of 50 to 60% . Prophylactic adnexectomy , offered to reduce ovarian risk in BRCA mutation carriers also lowers breast cancer risk by 50%.*

■ *Main side effects include DVT for SERMs , hot flushes and joint pain (although less frequently than initially suspected) with aromatase inhibitors.*

■ *Other strategies based on progesterone or prolactin receptor modulation may be offered in the future.*

■ *Criteria for candidates selection remaine to be established.*

**Key-words :** cancer breast prevention antihormones.



## BIBLIOGRAPHIE

1. **Renoir J.M., V. Marsaud and G. Lazennec**, Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol*, 2012, **85**(4): 449-465.
2. **Mulac-Jericevic B., R.A. Mullinax, F.J. DeMayo, et al.**, Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*, 2000, **289**(5485): 1751-1754.
3. **Mote P.A., S. Bartow, N. Tran, et al.**, Loss of co-ordinate expression of progesterone receptors A and B is an early event in breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res Treat*, 2002, **72**(2): 163-172.
4. **Mote P.A., J.A. Leary, K.A. Avery, et al.**, Germ-line mutations in BRCA1 or BRCA2 in the normal breast are associated with altered expression of estrogen-responsive proteins and the predominance of progesterone receptor A. *Genes, chromosomes & cancer*, 2004, **39**(3): 236-248.
5. **Cuzick J. and M. Baum**, TAMOXIFEN AND CONTRALATERAL BREAST CANCER. *The Lancet*, 1985, **326**(8449): 282.
6. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group**, Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 1998, **351**(9114): 1451-1467.
7. **Jordan V.C.**, Chemoprevention of breast cancer with selective oestrogen-receptor modulators. *Nat Rev Cancer*, 2007, **7**(1): 46-53.
8. **Cuzick J., T. Powles, U. Veronesi, et al.**, Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*, 2003, **361**(9354): 296-300.
9. **Cuzick J., I. Sestak, B. Bonanni, et al.**, Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2013, **381**(9880): 1827-1834.
10. **Ropka M.E., J. Keim and J.T. Philbrick**, Patient decisions about breast cancer chemoprevention: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2010, **28**(18): 3090-3095.
11. **Labrie F.**, Drug insight: breast cancer prevention and tissue-targeted hormone replacement therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, **3**(8): 584-593.
12. **Labrie F.**, Future perspectives of selective estrogen receptor modulators used alone and in combination with DHEA. *Endocr Relat Cancer*, 2006, **13**(2): 335-355.
13. **Goss P.E.**, Breast cancer prevention—clinical trials strategies involving aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, **86**(3-5): 487-493.
14. **Schieweck K., A.S. Bhatnagar, C. Batzl, et al.**, Anti-tumor and endocrine effects of non-steroidal aromatase inhibitors on estrogen-dependent rat mammary tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1993, **44**(4-6): 633-636.
15. **Goss P.E., J.N. Ingle, S. Martino, et al.**, A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2003, **349**(19): 1793-1802.
16. **Atac Trialists' Group**, Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Cancer*, 2003, **98**(9): 1802-1810.
17. **The ATAC (Arimidex T.A.o.i.C.T.G., A Comparison of Letrozole and Tamoxifen in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. New England Journal of Medicine**, 2005, **353**(26): 2747-2757.
18. **Dowsett M., J. Cuzick, J. Ingle, et al.**, Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*, 2010, **28**(3): 509-518.
19. **Goss P.E., J.N. Ingle, J.E. Ales-Martinez, et al.**, Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2011, **364**(25): 2381-2391.
20. **Pujol P., C. Lasset, P. Berthet, et al.**, Uptake of a randomized breast cancer prevention trial comparing letrozole to placebo in BRCA1/2 mutations carriers: the LIBER trial. *Fam Cancer*, 2011, **11**(1): 77-84.
21. **Palva T., H. Ranta, A.M. Koivisto, et al.**, A double-blind placebo-controlled study to evaluate endometrial safety and gynaecological symptoms in women treated for up to 5 years with tamoxifen or placebo - a substudy for IBIS I Breast Cancer Prevention Trial. *Eur J Cancer*, 2012, **49**(1): 45-51.
22. **Kotsopoulos J., J. Lubinski, H.T. Lynch, et al.**, Oophorectomy after menopause and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2012, **21**(7): 1089-1096.
23. **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative Randomized controlled trial** *Jama*, 2002, **288**: 321-333.
24. **Schairer C., C. Byrne, P.M. Keyl, et al.**, Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 1994, **5**(6): 491-500.
25. **Ross R.K., A. Paganini-Hill, P.C. Wan, et al.**, Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000, **92**(4): 328-332.
26. **Colditz G.A., M.J. Stampfer, W.C. Willett, et al.**, Type of postmenopausal hormone use and risk of breast cancer: 12-year follow-up from the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control*, 1992, **3**(5): 433-439.
27. **Magnusson C., J.A. Baron, N. Correia, et al.**, Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *International journal of cancer*, 1999, **81**(3): 339-344.
28. **Newcomb P.A., L. Titus-Ernstoff, K.M. Egan, et al.**, Postmenopausal estrogen and progestin use in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, **11**(7): 593-600.
29. **Briskin C.**, Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nat Rev Cancer*, 2013, **13**(6): 385-396.
30. **Klijn J.G., B. Setyono Han and J.A. Foekens**, Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids*, 2000, **65**(10-11): 825-830.
31. **Vanzulli S., A. Efeyan, F. Benavides, et al.**, p21, p27 and p53 in estrogen and antiprogestin-induced tumor regression of experimental mouse mammary ductal carcinomas. *Carcinogenesis*, 2002, **23**(5): 749-758.
32. **Vanzulli S.I., R. Soldati, R. Meiss, et al.**, Estrogen or antiprogestin treatment induces complete regression of pulmonary and axillary metastases in an experimental model of breast cancer progression. *Carcinogenesis*, 2005, **26**(6): 1055-1063.
33. **Poole A.J., Y. Li, Y. Kim,**

**et al.**, Prevention of Brca1-mediated mammary tumorigenesis in mice by a progesterone antagonist. *Science*, 2006, **314**(5804): 1467-1470. **34. Klijn J.G., B. Setyono-Han and J.A. Foekens**, Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators in the treatment of breast cancer. *Steroids*, 2000, **65**(10-11): 825-830. **35. Koide S.S.**, Mifepristone. Auxiliary therapeutic use in cancer and related disorders. *J Reprod Med*, 1998, **43**(7): 551-560. **36. Liebens F.P., B. Carly, A. Pastijn, et al.**, Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *European Journal of Cancer*, 2007, **43**(2): 238-257. **37. Aksamitiene E., S. Achanta, W. Kolch, et al.**, Prolactin-stimulated activation of ERK1/2 mitogen-activated protein kinases is controlled by PI3-kinase/Rac/PAK signaling pathway in breast cancer cells. *Cell Signal*, 2011, **23**(11): 1794-1805. **38. Arendt L.M., D.E. Rugowski, T.A. Grafwallner-Huseth, et al.**, Prolactin-induced mouse mammary carcinomas model estrogen resistant luminal breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2011, **13**(1): R11. **39. Lkhider M., T. Seddiki and M. Ollivier-Bousquet**, [Prolactin and its cleaved 16 kDa fragment]. *Med Sci (Paris)*, 2010, **26**(12): 1049-1055. **40. Berinder K., O. Akre, F. Granath, et al.**, Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*, 2011, **165**(2): 209-215. **41. LaPensee E.W., S.J. Schwemberger, C.R. LaPensee, et al.**, Prolactin confers resistance against cisplatin in breast cancer cells by activating glutathione-S-transferase. *Carcinogenesis*, 2009, **30**(8): 1298-1304. **42. Bernichtein S., P. Touraine and V. Goffin**, New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol*, 2010, **206**(1): 1-11. **43. Fischer C., K. Kuchenbacker, C. Engel, et al.**, Evaluating the performance of the breast cancer genetic risk models BOADICEA, IBIS, BRCAPRO and Claus for predicting BRCA1/2 mutation carrier probabilities: a study based on 7352 families from the German Hereditary Breast and Ovarian Cancer Consortium. *J Med Genet*, 2013, **50**(6): 360-367. **44. Cour des Comptes** (2011) La prévention sanitaire. **45. Laas E., A.L. Vataire, S. Aballea, et al.**, Evaluation of the costs and resource use associated with adjuvant chemotherapy for breast cancer in France. *J Med Econ*, 2012, **15**(6): 1167-1175. **46. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation**, Etude nationale de couts. 2011. **47. Andrieu N., D.F. Easton, J. Chang-Claude, et al.**, Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol*, 2006, **24**(21): 3361-3366.