UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE

Hôpitaux Universitaires Paris Centre
COCHIN BROCA HÔTEL-DIEU

Hormones et cancer du sein

Unité de Gynécologie
Port Royal
France
anne.gompel@cch.aphp.fr

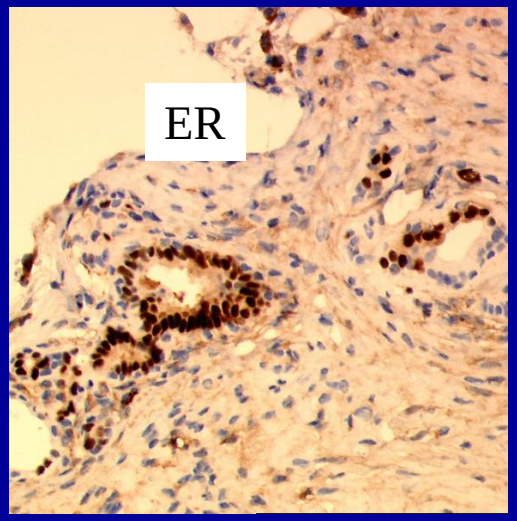
Disclosures

- Steering committee of CASHMERE study, Pfizer
- Advisory board EURAS-HRT : unrestricted grant from Bayer-Schering
- Research Grant CIFRE HRA-Pharma: Antiprogestin in BRCA1/2 mutation carriers
- Novartis: research Grant
- Ex-Organon: research Grant on Tibolone
- Besins: research Grant on 4 OH Tam
- Shire: Advisory board Firazyr (Consulting fees)
- Behring: Advisory board Berinert
- Lectures given for Bayer, Besins, Novartis…
- Consulting for Pfizer on Basedoxifen/CEE
- Consulting for Bayer on CPA

Glande mammaire: hormonodépendante

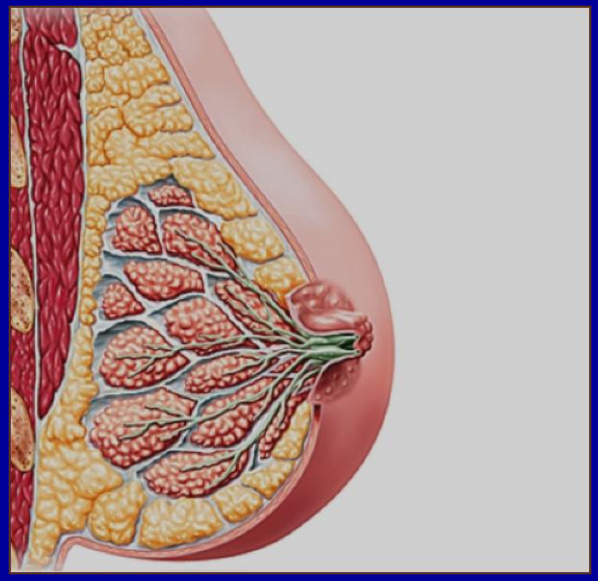
Acquis

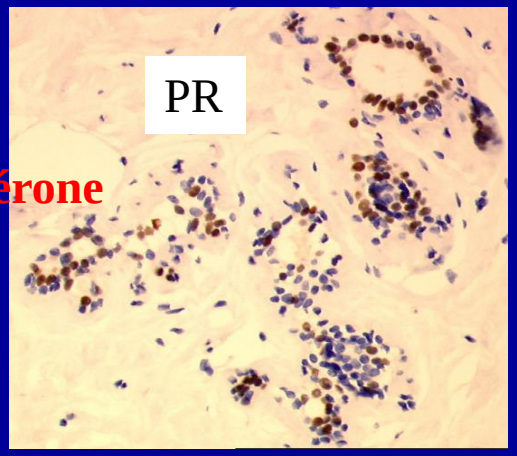
estradiol



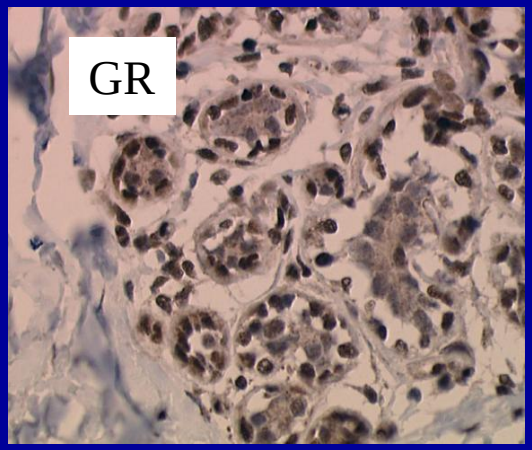
En cours

Cortisol





progestérone



limites

↓

Aldosterone
Androgènes
→estrogènes

Hormones exogènes

- Contraception EP, P oral, implant, DIU
- Traitements progestatifs
- Traitement de ménopause

Progestérone: PR, AR(-), GR (in vitro), MR(-)

Normethyltestosterone :
PR, AR(+), ER, GR±

Pregnanes: PR, ±AR, ±GR

Spironolactone, drospirenone PR, MR(-),AR(-)

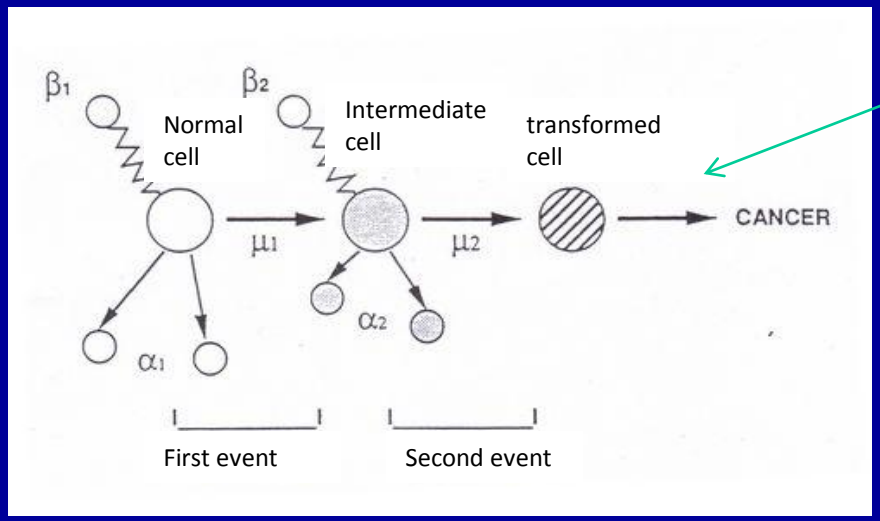
Hormones exogènes ne sont pas responsables du cancer du sein (causalité)

acquis

Effet promoteur / Biais de dépistage

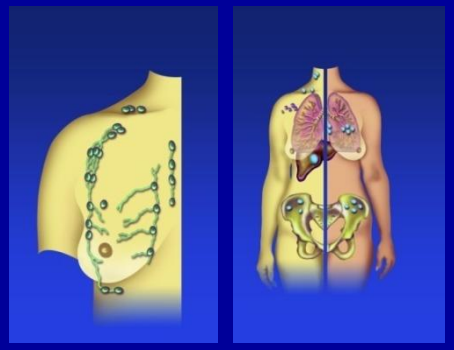
- le sur risque disparait avec arrêt du traitement (CO et THM) (Collaborative reanalysis, WHI, Nurses'…)

- l'histoire du cancer du sein est longue : selon Moolgavkar: 20-25 ans sont nécessaires entre le premier évènement et le cancer



Promotion
ou accélération croissance

From Moolgavkar et al
J Natl Cancer Inst. 1978



nombre de cellules

10^{12}

(1 kg)

10^{9}

(1 g)

Hormones exogènes tardif

Susceptibilité Génétique

Carcinogènes

rescue

age

pre cancer

cancer occulte

diagnostic

décès

PREVENTION

Long latency:> 20y

dépistage

5y ?

TRAiTEMENT

- Différentes molécules…..
- Différentes propriétés…
- Différentes indications….
- Différents phénotypes

Microprogestatifs et implants

- Oxford meta analyse (Contraception,1996):
  - 725cas/528 controles
  - RR: 1.12±0.064
  - RR>4 ans: 1.19±0.153
  - « similaire aux EP »
- Swedish Women's life style & Health Cohort Study (Kumle et al,**Cancer Epidem Biom & Prev** 2002)

  RR: 1.1 (0.8–1.6)

  RR:1.6 (1.1–2.5) utilisatrices actuelles ou recentes, 27 cas

- Implants:Norplant
  - CARE study: (Contraception,2004):
    - OR:0,67[0,21-2,13] sur 5 cas et 7 controles

MPA Injectable

- meta-analyse poolée (WHO+Nouv Zelande)
  - 1768 cas & 13905 controles RR: 1.1[0.97 to 1.4]
  - RR 2.0 [1.5 to 2.8] util actuelles ou <5 ans
    - Biais de dépistage? ou effet promoteur?
- Oxford meta-analyse (Contraception,1996)
  - 339cas/1935 controles pas d' effet
- S.Shapiro et al, (Am J Epidemiol,2000)
  - 484 cas and1625 contrôles RR: 0.9 [0.7-1.2]
- CARE study (Contraception, 2004)
  - OR:0.9 [0.7 –1.2]
- Seattle-Puget Sound area :pas de sur risque (Cancer res, 2012)
  - RR: 2.2- (1.2-4.2) utilisatrices actuelles ≥12 mois

Cohorte IGR-Necker après 20 ans

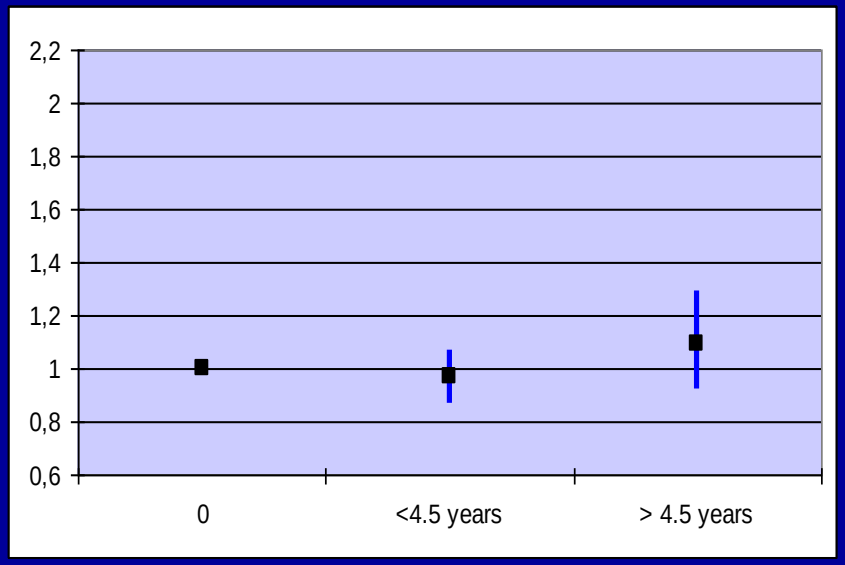
(Plu-Bureau et al BJC 1994)

- Pas d'augmentation quelque soit le progestatif utilisé
- Diminution avec durée (p=0,03)
- RR >73 mois
  - Tous progestatifs: 0.45(0.23-0.87)
  - Norstéroïdes: 0.11(0.02-0.81)
  - Autres : 0.60(0.27-1.29)

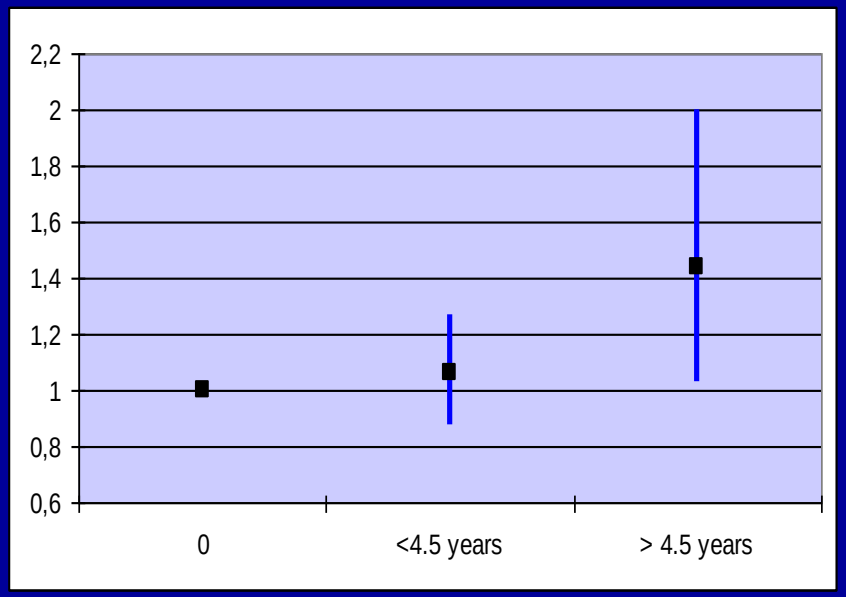
RR pour progestatifs util vs. non util. Cohorte E3N 1990-2002

(Fabre et al, Br J Cancer, 2007)

Anciennes utilisatrices



En cours



RR=1.01 (0.93-1.11)

“limites”

Différence de méthodologie des deux études françaises

- Cohorte IGR/Necker
  - Indications: mastopathies bénignes
  - Puissance stat plus faible
  - Données cliniques
  - Progestatifs très précis (séquence et molécules)
- Cohorte E3N
  - Puissance statistique plus forte
  - Pas de distinguo des indications
  - ni molécules ni séquences
  - Auto questionnaire

MÉNOPAUSE

“acquis” WHI EPT

(Rossouw et al JAMA 2002, Anderson et al. Maturitas 2006 ,Chlebowski JAMA 2010)

- publication initiale de l’essai WHI
  → HR: 1.2(1.00-1.59) **ajusté (0.83-1.92)**

Publications ultérieures: **HR: 1.26(1.01-1.59)**

Après 9 ans de suivi HR=1.16 (0.98-1.37)

Femmes de 50-59 ans: cas attr: **5/10 000 Années Femmes**

De plus

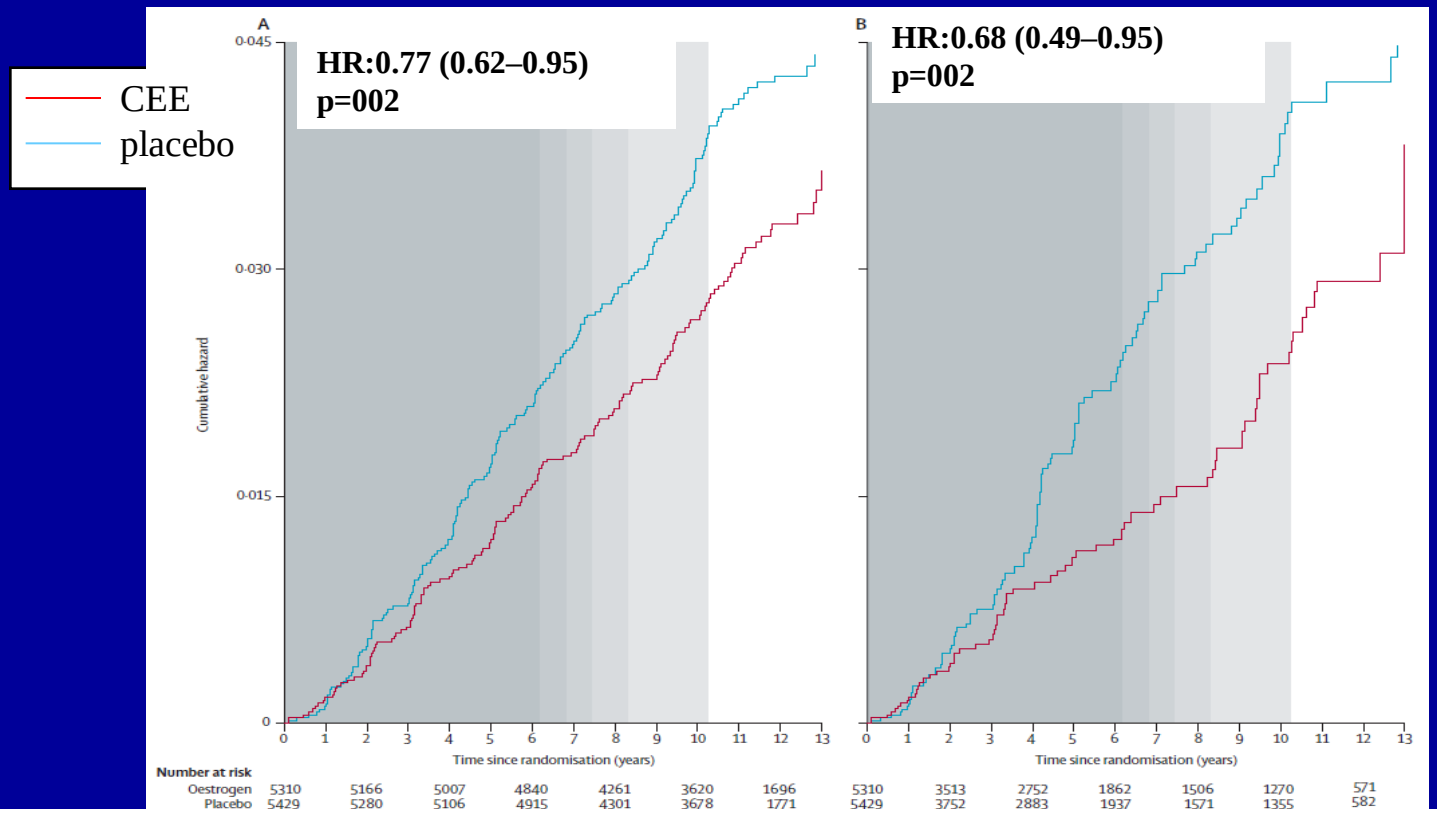
- Pas d’utilisation antérieure: HRa:1.02 (0.77- 1.36)
- Utilisation antérieure HRa:1.96 (1.17-3.27) → > 7 ans

a:adjusted for age, race/ethnicity, BMI, parity, family history of breast cancer, family history of fracture, mammography use and baseline prevalence of moderate to severe VSM symptoms

“limites”

CEE WHI

→ **aucune augmentation avec CEE seul dans la première publication** (JAMA 2004) **et diminution après le suivi prolongé** (Lancet Oncology 2012)

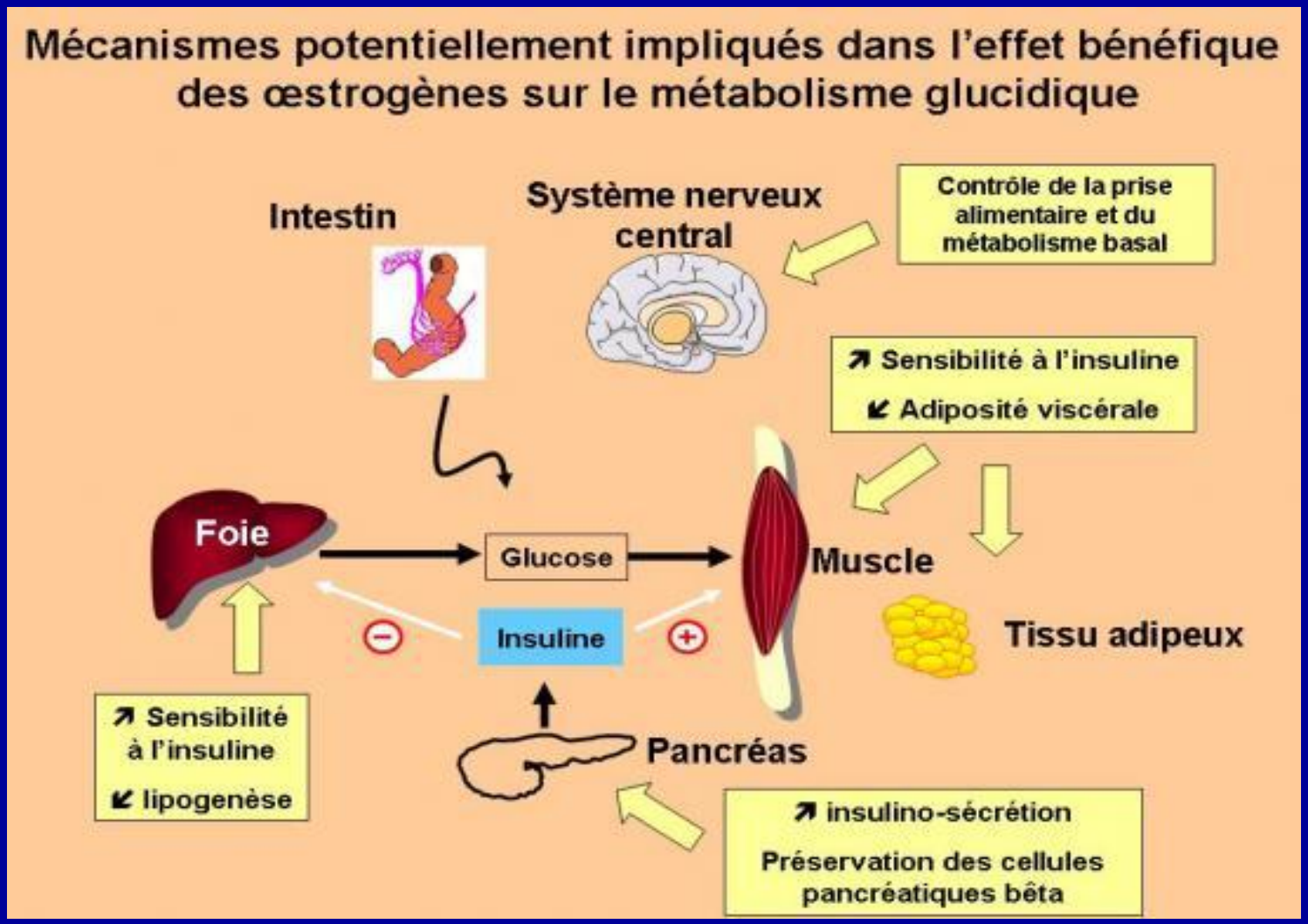


151 vs 199 évènements, 0.27% /an, 0.35% /an

<u>Moins de Dc par cancer et moins de DC par autres causes</u> (30/6 and 50/16)

Prévalence obésité? ovariectomie? Biais femmes bien portantes? durée<6ans? CEE?

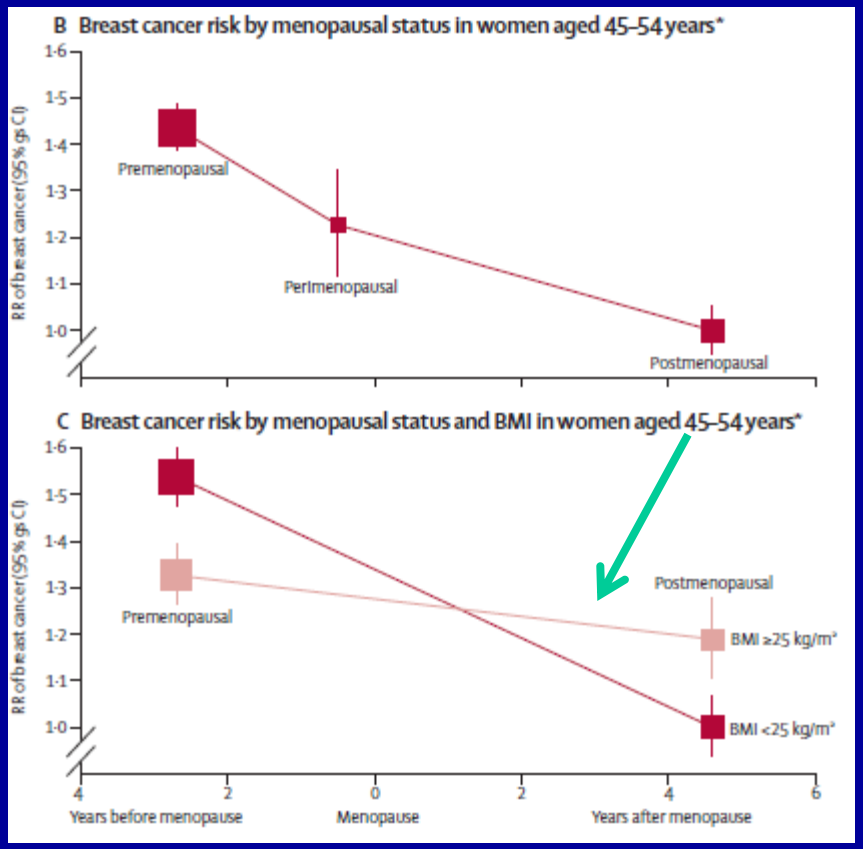
Diminution du diabète de type 2



D'après Gourdy et coll

Obésité réverse en partie les effets de la ménopause: aromatisation/Ins res?

(Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Lancet Oncology, 2012)



Adiposité, THM et cancer en fonction du status HR étude Epic

(Ritte et al, Breast Cancer Research 2012)

(P<0.001)

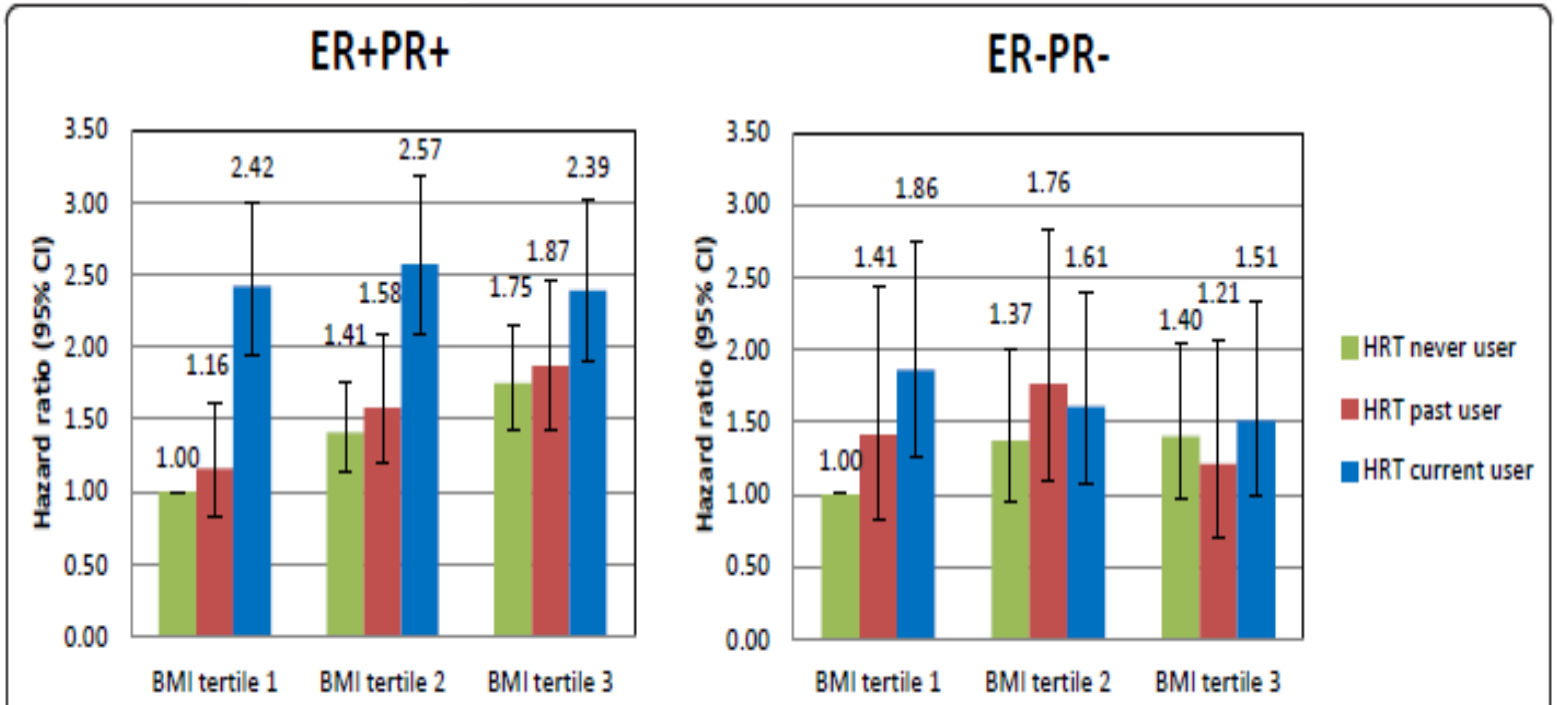


Figure 2 Hazard ratios of ER+PR+ and ER-PR- tumors for increases in BMI across HRT user categories. All models were restricted to postmenopausal women with information on baseline HRT use and stratified by age at recruitment and study center. HRT never users within BMI tertile1 were used as the reference category. BMI tertile 1: ≤22.5 kg/m^2; BMI tertile 2: 22.6 to 25.8 kg/m^2; BMI tertile 3: ≥25.9 kg/m^2. BMI, body mass index; ER, estrogen receptor; HRT, hormone replacement therapy; PR, progesterone receptor.

cancers ER-PR- THM HR = 1.30 (1.05 - 1.62) (P= 0.02)

ER+PR+ HR = 1.74 (1.56 -1.95) (P< 0.001)

Influence du progestatif

E3N: Progestérone et dydrogestérone moins à risque que progestatifs de synthèse

(Fournier et al. 2005,2007)

Lyttinen et al à partir de registres

E2+ dydrogesterone: HR:1.22 (0.83–1.72) à 5 ans

(Lyytinen et al, Obstet Gynecol 2009)

Hypothèse de délai de la ménopause:
impact sur cancer du sein (E3N)

(Fournier et al, JCO 2009)

	Durée du traitement				
Gap time	≤ 2	2 – 5	5 – 10	> 10	Trend
E + Progestatifs					
≤ 3	1.54 (1.28 – 1.86)	1.49 (1.26 – 1.76)	1.60 (1.37 – 1.88)	1.89 (1.53 – 2.34)	0.09
> 3	1.00 (0.68 – 1.47)	1.52 (1.14 – 2.03)	1.59 (1.21 – 2.09)	1.14 (0.64 – 2.04)	0.68
E + Progestérone					
≤ 3	0.87 (0.57 – 1.32)	1.01 (0.72 – 1.41)	1.47 (1.11 – 1.95)	**1.92** (1.34 – 2.74)	**0.002**
> 3	0.90 (0.45 – 1.81)	1.55 (0.96 – 2.48)	0.89 (0.50 – 1.59)	0.97 (0.36 – 2.62)	0.54

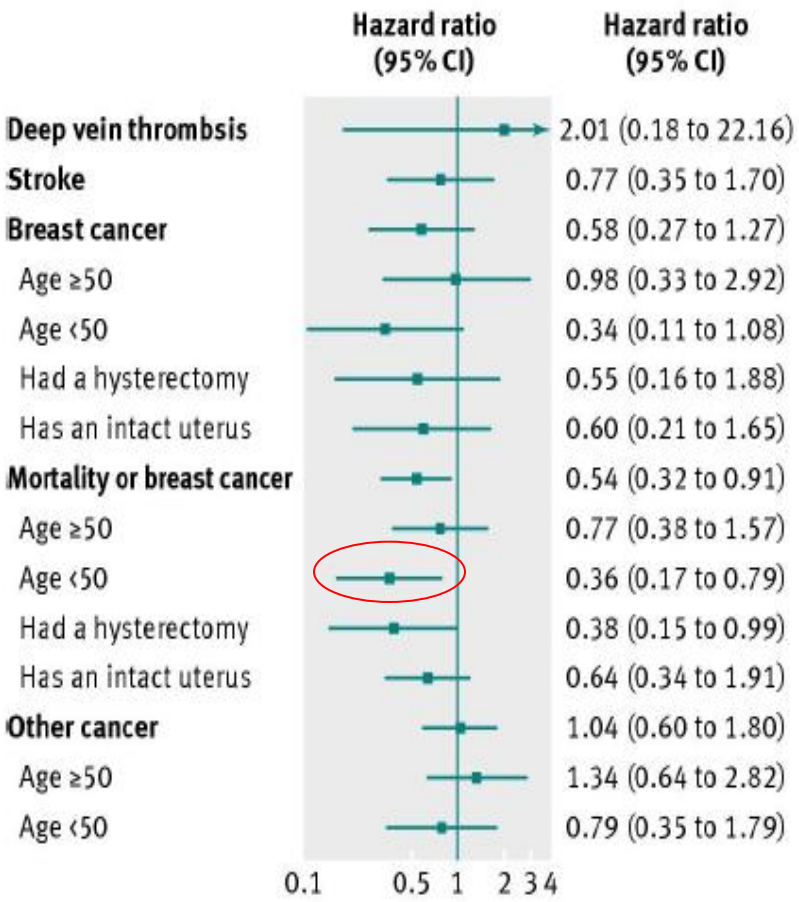
Effect de l'estradiol??

Essai randomisé danois (DOPS)

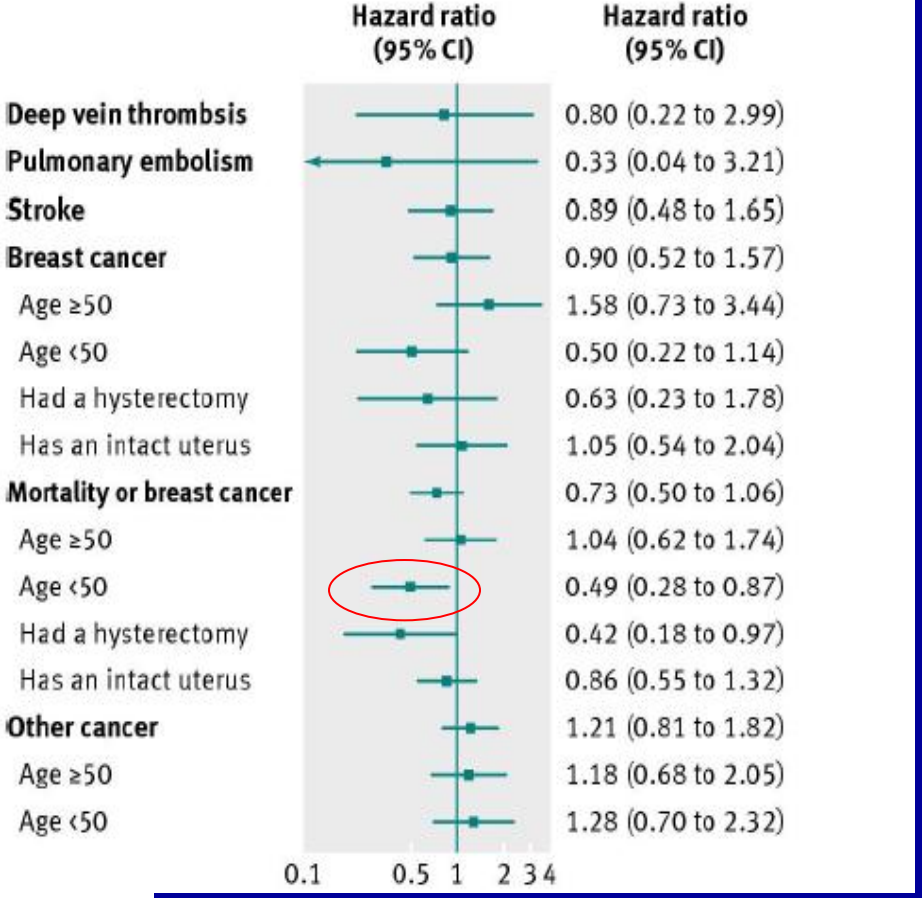
(Schierbeck LL et al, BMJ 2012)

- 2016 femmes dans une étude prospective
- 502 randomisée THM (« Trisekvens » ou 2mg E2 continu si hystérectomisées) ou 504 sans traitement, suivies 10 et 16 ans: pas de sur risque
- cancer sein : 10 000 AF ou 16 000 AF
  - à 10 ans: 17 cas dans le groupe contrôle *vs* 10 ds groupe traité, RR: 0.58 (0.27 - 1.27) P=0.17
  - À 16 ans : 26 dans le groupe contrôle *vs* 24 ds groupe traité, RR: 0.90 (0.52 to 1.57) P=0.72

Danish RT



à 10 ans



à 16 ans

EPIC : Type de THM

(Bakken et al Int J Cancer 2010)

Estrogen	**CEE *versus* Estradiol**	**1.15 (0.78-1.69)**
Voie d'administration	**Orale *versus* transdermal**	**1.13 (0.80-1.59)**
Progestatif	**Norstéroïdes *versus* pregnanes**	**1.09 (0.81-1.48)**
Type	**Continus *versus* séquentiel**	**1.43 (1.19-1.72)**

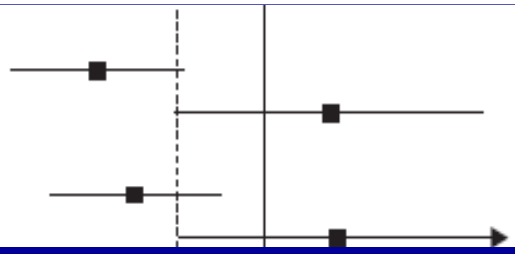
Role de susceptibilité personnelle

Facteurs de risque et CEE

(Lancet Oncology 2012)

- Pas de diminution du RR si BBD
- Si ATCD familiaux

	Oestrogen group (n=5310)	Placebo group (n=5429)	Hazard ratio (95% CI)	$p_{interaction}$
History of benign breast disease				0·01
No previous biopsy	93 (0·23%)	146 (0·38%)	0·61 (0·47–0·79)	
One or more previous biopsy	38 (0·40%)	37 (0·34%)	1·22 (0·77–1·92)	
First degree relative with breast cancer				0·02
No	102 (0·23%)	153 (0·34%)	0·68 (0·53–0·88)	
Yes	39 (0·54%)	32 (0·44%)	1·25 (0·78–2·01)	



Densité mammaire et Risque

(Kerlikowske et al, JCO 2010)

- 587 369 femmes ont eu 1 349 027 mammographies
- 14090 cancers du sein
- Birads 3 et 4 ont une augmentation cancer du sein liée au THM (combiné ou estrogènes)→ à prendre en compte

	BIRADS 1	BIRADS 2	BIRADS 3	BIRADS 4
Premenopausal	0.46 (0.37 - 0.58)	Reference	1.62 (1.51 - 1.75)	2.04 (1.84- 2.26)
Postmenopausal no HT	0.57 (0.53 -0.62)	Reference	**1.35 (1.28 - 1.42)**	**1.51 (1.35 - 1.68)**
Postmenopausal HT	0.50 (0.44 - 0.57)	Reference	**1.59 (1.51 - 1.69)**	**2.02 (1.83 - 2.22)**
Postmenopausal E	0.61 (0.48 - 0.78)	Reference	**1.60 (1.42 - 1.80)**	**1.99 (1.61 - 2.46)**
Postmenopausal E+P	0.45 (0.34 - 0.59)	Reference	**1.58 (1.44 - 1.74)**	**2.09 (1.79 - 2.43)**

Alcool et THM:x 2 fois

(Horn-Ross PL, CEBP, 2012)

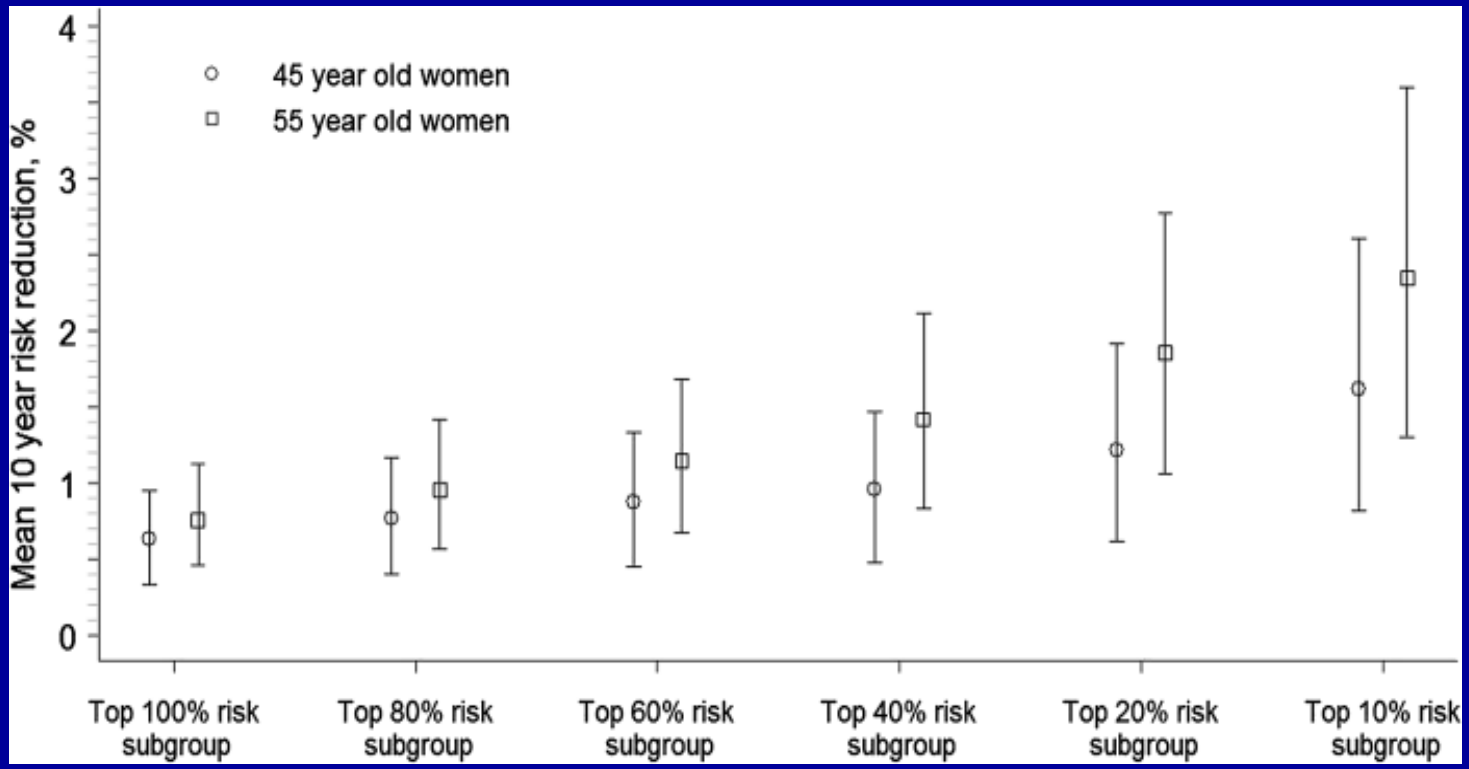
- California Teachers study, 40,680 femmes (23% THM)
- En cours ET RR : 1.43(1.09–1.88)
- En cours EPT RR: 2.11(1.53–2.91)
- Alcohol <20g + THM RR: 1.60(1.13–2.26)
- **Alcohol>20g +** THM **RR: 2.11(1.41–3.15)**
- Effet promoteur: alcool après arrêt THM RR:1.20(0.78–1.84)

THM n’augmente pas le risque

- Chez femmes obèses
- Chez les femmes qui font de l’exercice
- Chez les femmes ayant une densité faible
- Avec des signes climatériques sévères?
- Tibolone n’augmente pas le risque chez les femmes ostéoporotiques (à 3 ans)

Réduction du risque par modifications mode de vie (alcool, activité physique, BMI)

(Petracci E et al, JNCI 2011)



2569 cas et 2588 contrôles 1991 à 1994 + mortalité registres

Reduction du risque moyen estimé à 10 ans chez des femmes de 45 et 55 ans en fonction de leur risque de départ

Conclusions

- THM est le TT le plus efficace pour diminuer les signes climatériques
- Balance risques bénéfices
- Diminution du RR dans WHI: age depuis la ménopause, obésité, insulinoresistance
- Progestérone et MPA/ progestatifs différents: effet glucocorticoide?
- Place pour nouveaux traitements ? E4, modulateurs des ERs?prévention par antiestrogènes/serms?

Merci