

Estrogènes après cancer du sein

M. Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital St Louis

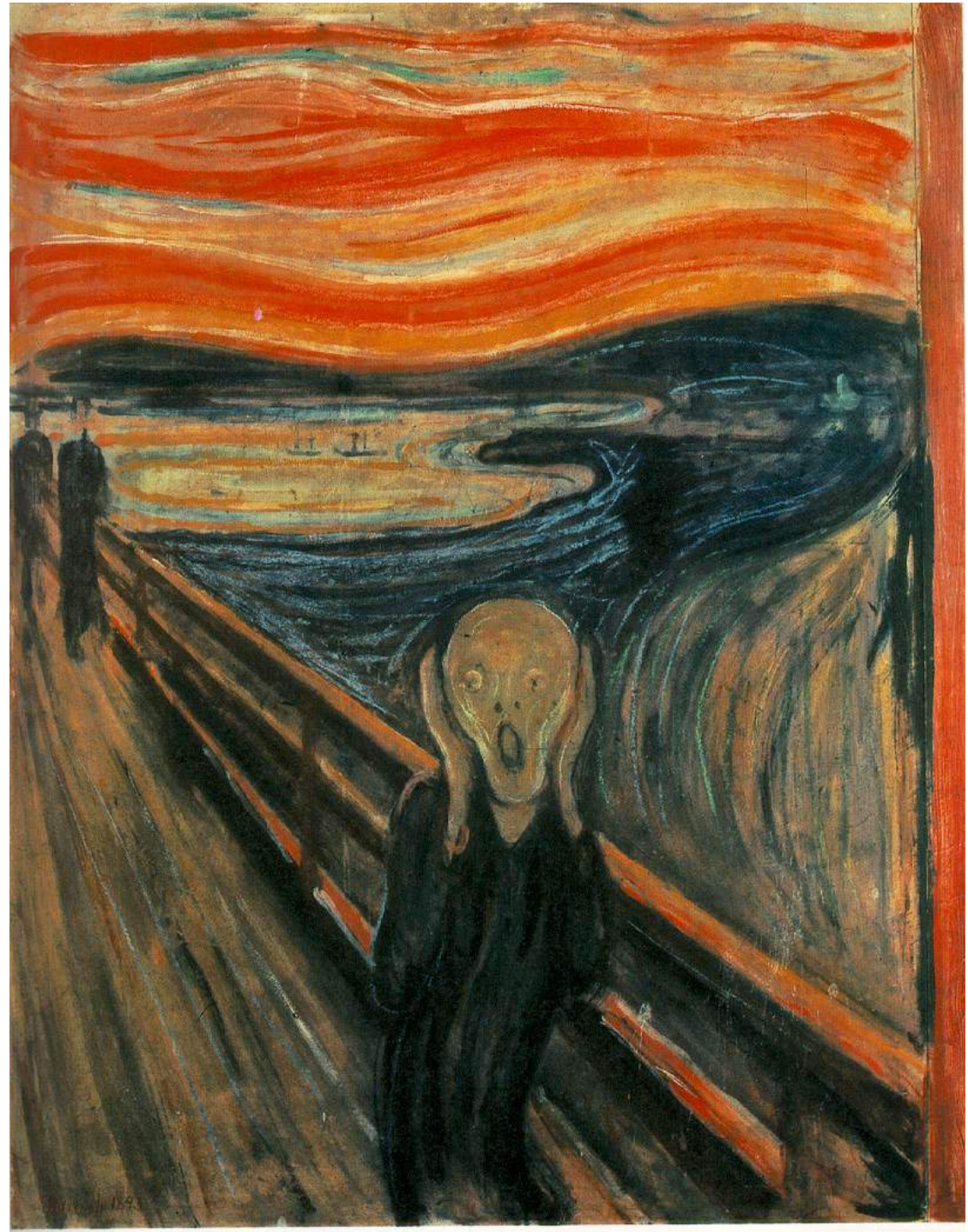
Grossesse après cancer du sein



Grossesse après cancer du sein et risque de décès

Équipes	RR	IC
Gelber 2001	0,44	0,21-0,96
Von Schoultz 1995	0,48	0,18-1,29
Kroman 1997	0,55	0,28-1,06
Kroman 2008	0,73	0,54-0,99
Sankila 1994	0,21	0,10-0,45
Mueller B 2003	0,54	0,41-0,71
Blakely L 2004	0,70	0,25-1,95
Velentgas 1999	0,81	0,3-2,3
Ives 2007	0,59	0,37-0,95

THS après cancer
du sein



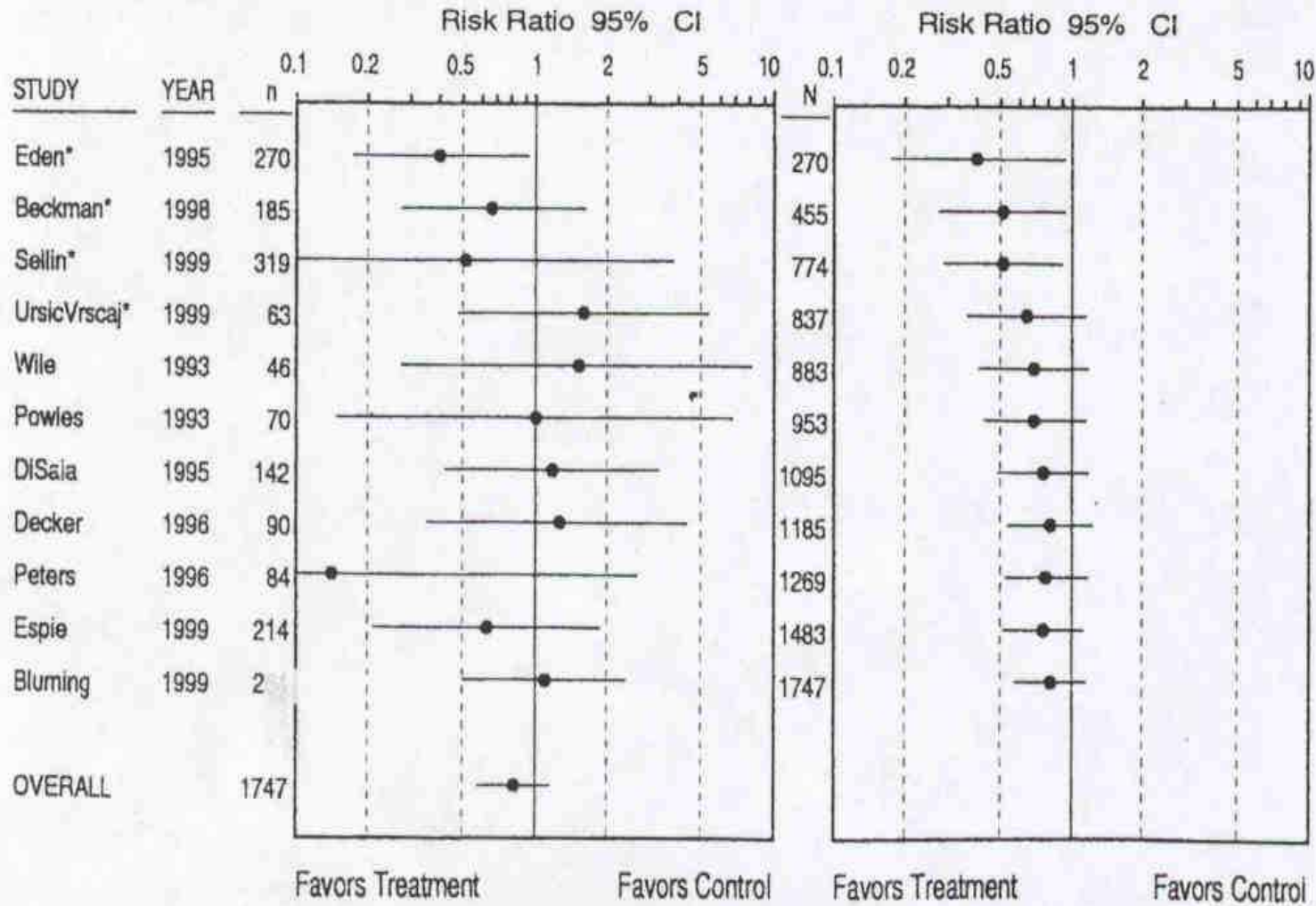


Fig 1. RR of recurrent breast cancer associated with HRT use (●, RR of recurrent breast cancer; solid lines, 95% CI; *, studies that had control groups). The left side of the figure treats each study individually; the right side represents a cumulative meta-analysis.

Col N.F. et col. J.Clin.Oncology 2001 ; 19 (8) : 2357-2363

THS après cancer du sein, revue 2006

- 1416 femmes atteintes utilisatrices
- Pour 7 études bras témoin : 1998 patientes
- 10% de rechute (IC: 8,4-11,6)
- 2,6% de mortalité (IC: 1,8-3,7)
- OR = 0,5 (IC: 0,2-0,7) pour les rechutes
- OR = 0,3 (IC: 0,0-0,6) pour la mortalité

Essai Habits + Stockholm

- Étude randomisée débutée en 1997: 2 ans de THS versus des traitements non hormonaux
- Cancers in situ et infiltrants jusqu'à 4 N+
- Troubles climatériques
- Traitement concomitant par Tamoxifène autorisé
- Estro-progestatifs administrés en séquentiels ou en continus, estrogènes seuls en cas d'hystérectomie
- Surveillance régulière radio-clinique

Essai Habits + Stockholm

- En 2002 en raison de difficultés de recrutement fusion avec un autre essai mené à Stockholm selon les mêmes modalités
- Globalement: RR = 1,8 (1,03-3,01)
- Stockholm: RR = 0,82 (0,35-1,9)
- Habits: RR = 3,3 (1,5-7,4)
- Résultats hétérogènes ($p = 0,02$)

Essai Habits

	Avec THS	Sans THS
Patientes suivies	174	171
Médiane de suivi	2,1 (0,1-5,3)	2,1 (0,1-5,6)
Âge	55,5 (42-75)	55 (40-74)
N+	26%	21%
RE +	27%	22%

L Holmberg, Lancet 2004; 363: 453-455

Essai Habits

	Avec THS	Sans THS
RE ?	27%	22%
Chirurgie conservatrice	62%	57%
THS antérieur	52%	56%
Sous Tamoxifène	21%	21%

Habits: description des traitements des 174 femmes traitées et suivies

- 21% estrogènes seuls
- 46% estro-progestatifs en continus
- 26% estro-progestatifs en séquentiels
- 6% traitement hors protocole
- Pas de différence observée dans le risque de rechute entre les différents traitements

L Holmberg, Lancet 2004; 363: 453-455

Habits: analyse des rechutes

- 26 rechutes sous THS contre 8 sous traitements non hormonaux
- 11 rechutes locales, 5 cancers controlatéraux, 10 métastases
- 5 décès sous THS dont 4 par cancer
- 4 décès sous traitements non hormonaux

Habits: analyse des rechutes

	RR	Évènements
Toutes femmes	3,5 (1,5-8,1)	33 (345)
RE +	4,8 (1,1-21,4)	14 (159)
RE -	1,9 (0,4-9,6)	6 (72)
Tamoxifène	2,8 (0,3-27,4)	4 (72)
Sans Tam	3,7 (1,5-9)	29 (273)
THS antérieur	6,9 (1,6-31,1)	14 (17)
Pas de THS	2,1 (0,8-5,9)	19 (168)

L Holmberg, Lancet 2004; 363: 453-455

Essai Habits

- Pas d'explication sur la différence de résultat entre « Habits et Stockholm »
- Pas de détail sur les molécules utilisées
- Pas de « double aveugle » ni de bras placebo
- Pas de suivi mammographique homogène
- Pas de « stadification » préalable à la randomisation

Stockholm Trial

- 378 patientes randomisées
- 4,1 an de médiane de suivi
- Pas de traitement continu:
 - Soit 2mg d'estradiol pendant 21 jours avec 10 jours d'AMP et une semaine d'arrêt
 - Soit si > 55 ans 2 mg d'estradiol pendant 84 j et 20 mg d'AMP pendant les 14 derniers jours et une semaine d'arrêt
 - En cas d'hystérectomie 2 mg de valériate d'estradiol en continu
- $RH = 0,82 (0,35-1,9)$

E Von Schoultz, JNCI; 2005; 97:533-5

Différences Habits/Stockholm

- 26% N+ versus 16%
- 21% de tamoxifène simultané versus 52%
- Moins de progestatifs dans l'essai Stockholm, pas de traitement continu
- 73% des femmes ont été traitées par estrogènes seuls ou par estrogènes et progestatifs pendant 14 j tous les trois mois

Estrogènes et traitement des cancers du sein



Estrogènes après cancer du sein

- Les estrogènes ont été utilisés pendant plus de 60 ans comme traitement du cancer du sein
- Mode d'action inconnu
- Toxicité directe,
- Inhibition de la croissance cellulaire MCF7 à forte dose (Lippman, Masamura)
- Efficacité majorée sur des cellules privées d'estrogènes (Masamura)
- Induction de l'apoptose (Song RX 2001, Osipo C 2003, Liu H 2003)

Estrogènes et cancer du sein métastasé

- Essai randomisé chez des patientes ménopausées
- 143 patientes évaluables sans hormonothérapie antérieure (44 chimiothérapies)
- 12% d'arrêt thérapeutique sous DES pour toxicités, 1% sous tamoxifène

	DES	TAM
TR	41%	33%
TTF	142 j	171 J

Estrogènes et cancer du sein métastasé

- Essai randomisé tamoxifène versus DES
- 115 patientes M+
- RE? Ou RE+
- Même efficacité

	DES	Tamox
RC	2%	2%
RP	8%	4%
Stable	78%	73%
TTP	6 m	5 m
Survie	35 m	34 m

Gockerman JP Cancer Treat Rep
1986; 70: 1199-1203

Estrogènes et cancer du sein métastasé

- 151 patientes en première ligne suivies jusqu'au décès
- Tamoxifène versus DES
- Nausées, œdème, métrorragies et pb cardiaques sous DES
- BVM sous TAM
- RR décès: 1,44 (1,02-2,03)

	DES	TAM	p
TR	42%	33%	0,31
Durée réponse	11,8 m	9,9 m	0,38
Survie médiane	3 ans	2,4 ans	
Survie à 5 ans	35%	16%	0,03

Peethambaram P BCRT 1999;
54:117-112

Estrogènes et cancer du sein métastasé

- 11 patientes avec un cancer du sein métastasé traitées avec du DES (10 à 20 mg/j) (antérieurement traitées)
- 1 RC, 3 RP (36%), 5 stabilisation, 2 progression
- 2 réponses chez des patientes qui n'avaient répondues à aucune autre hormonothérapie
- EI : nausées, 2 problèmes cardiaques

Estrogènes et cancer du sein métastasé

- Étude randomisée comparant l'ethynil estradiol au tamoxifène
- 63 patientes ménopausées
- 2 arrêts sous EE pour cholestase, 2 sous tamox pour nausée
- 1 phlébite sous EE, 2 superficielles sous tamox

	EE	Tam
TR	31%	33%
Durée réponse	12 m	11 m
Survie médiane	31 m	25 m

Estrogènes et cancer du sein métastasé

- Patientes dont le cancer métastasé est devenu résistant aux anti-estrogènes
- 32 patientes, en moyenne 4 lignes antérieures de traitement (2-10), âge médian 68 ans
- DES 5 mg x 3
- 4 arrêts précoces pour toxicités, un arrêt à 15 semaines (maladie stable), un arrêt à 39 semaines en RP (métrorragie, mastodynie, nausée, diarrhée...)
- 4 RC, 6 RP, (31% de réponse objective) 2 stabilisation > à 6 mois (38% de bénéfice clinique)
- 6 patientes avec des réponses > 1 an

Estrogènes et cancer du sein métastasé

- Données rétrospectives
- 12 patientes, âge médian 75,1 ans (49-85)
- Traitement : Ethynilestradiol de la 3^{ème} à la 7^{ème} ligne de traitement (1 mg/j)
- Bénéfice clinique : 4 patientes (33,3%)
- Durée médiane de la réponse: 10 mois+ (7-36)
- TTF : 4 mois (0,5-36)
- 1 syndrome hépato-rénal

Ellis

Trial design

Postmenopausal
Metastatic
ER+ and/or PgR+
Acquired AI-resistance
(Response to AI
(CR, PR or SD*)
Or > 2yrs before
relapse on AI)



→ Objective:

To determine the clinical benefit rate (CR plus PR plus durable SD*) in patients with advanced breast cancer using intermediate (6 mg) versus high (30 mg) daily doses of oral estradiol

* Progression-free at 24 wks

Efficacy (Intent-to-treat)

Response	30 mg (n=32)*	6 mg (n=34)
CR	0 (0%)	0 (0%)
PR	1 (3%)	3 (9%)
SD (24wks)	8 (25%)	7 (20%)
PD	16 (50%)	21 (62%)
NE	7 (22%)	3 (9%)

Overall beneficial (CR+PR+SD) rate:
30 mg: 9/32=28.1%,
95% CI 17.7% - 40.7%

6 mg: 10/34=29.4%,
95% CI 19.1% - 41.6%

Réduction plasmatique des concentrations d'estrogènes et d'androgènes chez les patientes ménopausées traitées par DES

- 9 patientes ménopausées avec un cancer du sein métastasé traitées par DES 5mg x 3
- Âge médian 72 ans (53-87)
- Dosages E1 E2 et E1S, androstenedione, DHEA et DHEAS, cortisol, CBG, SHBG avant et au cours du traitement
- Mesure de l'aromatase par méthode isotopique et chromatographie

Réduction plasmatique des concentrations d'estrogènes et d'androgènes chez les patientes ménopausées traitées par DES

paramètres	% de changement	p
E2	- 48,8% (27,9-64,2)	0,04
E1S	- 68,2% (44,6-81,7)	0,007
Androstènedione	- 37,7% (7,6-58)	0,03
Testostérone	- 52,6% (23,2-70,7)	0,02
DHEA	- 40,3% (2,8-63,4)	0,01

Réduction plasmatique des concentrations d'estrogènes et d'androgènes chez les patientes ménopausées traitées par DES

Paramètres	% de changement	p
DHEAS	- 32,1% (10,2-48,7)	0,01
SHBG	+ 471,9% (239,7-863,9)	0,02
Cortisol	+ 192,4% (72,4-396,2)	0,02
CBG	+ 190,6% (110,6-301,0)	0,02

Réduction plasmatique des concentrations d'estrogènes et d'androgènes chez les femmes ménopausées traitées par DES

- Pas de modification des taux d'estrone
- Pas de modification des taux de progestérone ni de 17α hydroxyprogestérone
- Pas de modification de l'aromatisation corporelle totale
- Le DES réduit les taux d'estrogènes et d'androgènes chez ces patientes
- Perturbation de la synthèse stéroïdienne des surrénales?

Estrogènes après cancer du sein

- Les estrogènes à fortes doses font régresser les cancers du sein métastasés
- Les cancers du seins hormono-dépendants qui ont été sous anti-estrogènes et qui échappent, deviennent sensible à un traitement par estrogènes à faible dose
- Les estrogènes peuvent avoir une action pro apoptotique par la voie Fas et la voie Pi3kinase Akt qui est « down régulé » et une action anti angiogène

Estrogènes après cancer du sein

- Au bout d'un certain temps de traitement, la croissance de certains cancers RE+ devient SERM dépendante et sur des modèles expérimentaux de petites doses d'estradiol vont alors entraîner la mort des cellules tumorales, en cas de nouvelle progression, l'arrêt des estrogènes peut induire une réponse (Yao K 2000) et permettre une reprise des SERMs

Estrogènes après cancer du sein: études en cours

- Essai de confirmation: Chez des patientes ménopausées métastasées dont la tumeur est RE+ et est devenue résistantes aux traitements hormonaux: estrogènes à dose pharmacologique
- Essai de « réversion » de la résistance aux anti-estrogènes par trois mois de faible doses d'estrogènes (30 mg d'estradiol/j) avant d'utiliser les IA

Estrogènes après cancer du sein

- Le diable et le bon dieu n'existent toujours pas
- Notre vision sommaire des estrogènes est en train de bouger
- Une meilleure connaissance des interactions hormones facteurs de croissance et voies de la prolifération est devant nous