



L'aménorrhée garde-t-elle encore une valeur pronostique?

M. Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis APHP

Aménorrhée chimio-induite

- Pas de définition universelle
- À quel moment l'aménorrhée est-elle évaluée?
Pendant la chimiothérapie, à la fin de la chimiothérapie, 6 mois après , un an après, 18 mois après...
- Nombre de patientes réellement évaluées?
- Y-a-t-il eu une prescription d'hormonothérapie?
- Les patientes ayant eu une aménorrhée chimio-induite sont elles ménopausées plus tôt?

Aménorrhée et chimiothérapie

- Étude prospective concernant 466 femmes de 20 à 45 ans traitées entre 1998 et 2002 et remplissant un cahier de saisies de leurs règles
- Chimiothérapies diverses: AC, AC-P, CMF
- 41% d'aménorrhée de 6 mois, 29% d'aménorrhée d'au moins un an
- Dans les trois ans suivant: 50% des femmes du groupe 6 mois ont eu à nouveau des règles, et 29% du groupe un an

Aménorrhée et chimiothérapie

- L'aménorrhée est liée: à l'âge ($p < 0,001$), l'IMC ($p = 0,042$), au type de traitement ($p = 0,011$), à la prise de tamoxifène ($p < 0,001$), à la durée de la chimiothérapie ($p = 0,035$)
- Dans le groupe avec 2 ans d'aménorrhée (23% des patientes) 10% ont eu des épisodes de règles dans les 3 ans suivant leur période d'aménorrhée mais pas de cycles réguliers (aucune reprise de cycles pour les patientes traitées par CMF)

Aménorrhée et chimiothérapie

- La reprise de « règles » est variable en fonction des traitements:
- Dans le groupe 6 mois:
 - AC: 68% $p = 0,002$
 - AC-P: 57%
 - CMF: 23%
- Mais pas dans le groupe 1 an: $p = 0,5$
 - AC: 42%, AC-P: 32%, CMF: 16%

Aménorrhée, chimiothérapie et âge

- Le risque d'avoir une période d'aménorrhée de 6 mois est 25 fois plus important après 40 ans qu'avant 35 ans
- Seulement 11% des femmes de 20 à 34 ans ont eu une période d'aménorrhée de 6 mois après leur chimiothérapie

Essai NSABP B-30: aménorrhée chimio-induite

- 4 TAC versus 4 AC- 4T versus 4 AT
- Tamoxifène si RH+
- T1-3, N0-N1 M0 \geq 1 N+ (5351 patientes randomisées, 2449 participantes à l'étude des règles, 708 évaluable sous AC- T)
- Suivi médian: 57,5 mois
- Sur les 24 premiers mois:
 - 83% des patientes ont eu un épisode d'aménorrhée durant au moins 6 mois
 - 9% un épisode de 3 à 6 mois
 - 3% au moins une fois tous les 3 mois
 - 5% pas d'aménorrhée

NSABP B-30

aménorrhée chimio-induite

- Les femmes sous tamoxifène ont plus de risque d'être en aménorrhée
- À 24 mois, % de reprise des règles:
 - 45,3% avant 40 ans
 - 10,9% entre 40 et 50 ans
 - 3,2% après 50 ans
- 74% des femmes de moins de 30 ans, 69% de celles entre 30 et 40 ans et 97% des plus de 50 ans ont eu 12 mois ou plus d'aménorrhée

Aménorrhée post chimio et survie

| Auteurs | Chimio | Patients | Suivi | Bénéfice | p |
|-------------|----------------|----------|---------|------------------|---------------|
| Tormey | CMFPT ALTER | 658 | 5,1 ans | SG | 0,04 |
| Poikonen | CMF | 116 | 6 ans | SSR SG si HR+ | 0,007 0,05 |
| Colleoni | EC/AC → CMF | 1065 | 7 ans | SSR si HR+ | 0,004 |
| Reyno | CMF | 95 | 40 mois | non | 0,03 |
| Pagani | CMF | 62 | 5 ans | SSR si HR+ | 0,0001 |
| Ludwig | CMFp | 399 | 4 ans | SSR si HR+ | 0,006 |
| Goldhirsch | CMF | 387 | 4 ans | SSR | 0,05 |
| Padmanabhan | CMF | 87 | 3 ans | SSR SG | 0,02 0,01 |

Adapté d'après Walshe, JCO 2006

Aménorrhée post chimio et survie

| Auteurs | Chimio | Patients | Suivi | Bénéfice | p |
|-------------|------------------|----------|---------|------------------|----------------|
| Richards | CMF | 90 | 8 ans | NON | 0,005 |
| Al-Tweigeri | CMF | 194 | 75 mois | NON | <0,001 |
| Borde | Contenant E | 1103 | 9 ans | SSR SG | 0,001 |
| Parulekar | CMF/CEF | 442 | 8,8 ans | SSR si RH+ SG | 0,005 0,002 |
| Brincker | C/CMF | 502 | 68 mois | NON | 0,02 |
| Bianco | CMF | 221 | 69 mois | NON | 0,001 |
| Beex | CMF | 77 | 37 mois | SSR SG si RP+ | <0,03 0,03 |
| Howell | Melphalan CMF | 78 87 | 4 ans | NON | 0,17 0,13 |

Aménorrhée post chimio et survie

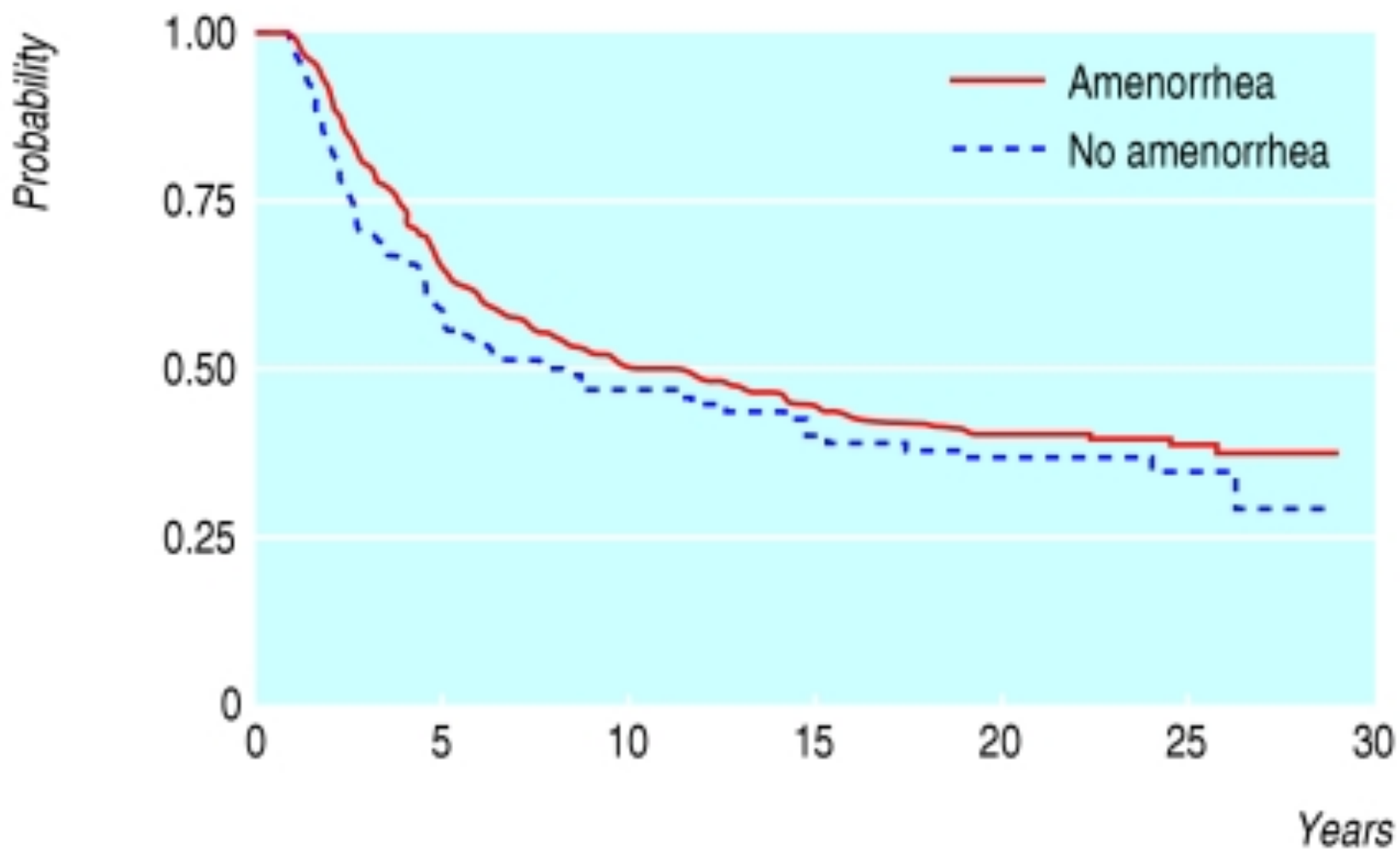
| Auteurs | Chimio | Patients | Suivi | Bénéfice | p |
|-----------|------------------|-----------|---------|----------|-------|
| Fisher | Melphalan | 96 | 4 ans | NON | 0,09 |
| Bonadonna | CMF | 78 | 10 ans | NON | NA |
| Campora | CMF | 108 | 71 mois | NON | 0,99 |
| Budman | FAC | 509 | 9 ans | NON | 0,065 |
| Kil | CMF AC FAC | 160 | 54 mois | NON | 0,89 |
| Ibrahim | FAC FAC → P | 69 47 | NS | NON | 0,20 |
| Vanhuyse | CMF, A | 130 (RH+) | 9 ans | NON | NS |

CMF Milan

- Définition de l'aménorrhée: arrêt définitif des règles pendant la chimiothérapie et pendant l'année qui suit
- Exclusion des patientes ayant rechuté dans les 9 premiers mois
- Compilation des essais CMF (CMF X 12 versus surveillance, CMF 12 versus CMF 6 et CMF 6 IV N-)
- Pas d'hormonothérapie

CMF Milan

- Davantage d'aménorrhée en cas de CMF12 que de CMF6 : 75% vs 62%, mais pas de différence après 45 ans: 97 vs 96%
- Pas de bénéfice significatif en cas d'aménorrhée ($p=0,2$)
- En analyse multivariée (aménorrhée, envahissement ganglionnaire, RE, et âge): pas de rôle de l'aménorrhée: HR = 1,13 (0,69-1,57)
 $p=0,6$



Essai Canadien : NCIC CTG MA.5

- Essai comparant un CMF à un FEC chez 716 patientes
- Étude rétrospective sur l'aménorrhée à 6 mois et à 12 mois et son rôle sur la survie chez 442 patientes
- À 6 mois davantage d'aménorrhée sous FEC: RR =1,2 (IC: 1,0-1,3) pas de différence à 12 mois (328 patientes)
- Si RE+ et aménorrhée à 12 mois gain en:
 - SSR: HR = 0,51 (0,32-0,82)
 - SG: HR = 0,40 (0,22-0,72)
- Il existe également une tendance chez les RH -

Essai ICBSG 13-93

- 1294 patientes N+ pré ménopausées, \forall RH, randomisées entre chimiothérapie \pm tamoxifène
- Bénéfice en faveur (SSR) du tamoxifène si RH +:
 - HR = 0.59 (0,46-0,75; $P= 0,0001$)
 - Si RE-, RP- effet délétère du tamoxifène HR = 2,10 (1,03-4,29) $p= 0,04$
 - Pas de bénéfice observé en survie globale

Essai ICBSG 13-93

- Définition de l'aménorrhée: « au moins un mois d'arrêt des règles dans les 15 premiers mois suivant la randomisation »
- Chez 735 femmes pré-ménopausées:
 - 91% des femmes ≥ 35 ans ont rapporté un épisode d'aménorrhée contre
 - 42% des femmes de moins de 35 ans
 - Chez les femmes de moins de 40 ans plus grande fréquence de l'aménorrhée en cas de prise de tamoxifène

Essai ICBSG 13-93

- Si RH + meilleure DFS en cas d'aménorrhée chimio induite : HR = 0,61 (0,44-0,86)
p = 0,004
- L'importance de l'effet est identique sous tamoxifène ou sans tamoxifène
- Valeur de la suppression ovarienne en cas de tumeur RH+?

Essai de l'IBCSG 15 95

- 344 patientes à haut risque randomisées entre 4 AC ou EC suivis de 3 CMF versus 3 cures de 4'épi 200 mg/m² + 4g de cyclophosphamide
- Tamoxifène pour toutes les patientes (56% RE-)
- 8,3 ans de médiane de suivi
- SSR: 47% vs 37% HR = 0,76 [(0,58–1,00), P = 0,05] en faveur des hautes doses
- **Pas d'effet de l'aménorrhée**, quels que soient les sous-groupes
- Bénéfice de la chimio HD pour les RE+

Essai TAC versus FAC

- 420 patientes traitées par TAC versus 403 sous FAC
- Aménorrhée = épisode sans règle ≥ 3 mois
- 61,7% d'aménorrhée sous TAC
- 52,4% d'aménorrhée sous FAC (p= 0,007)
- Pas de corrélation effectuée sur le gain en SSR en faveur du TAC et la survenue de l'aménorrhée

Aménorrhée post chimio et survie

- Gain chez les femmes de moins de 40 ans?
 - Pas pour l'essai du Guy's Manchester Hospital (CMF) (Richards MA, JCO 1990) ni pour Goldhirsch A (Ann Oncol, 1990)
 - À la différence des études rétrospectives de:
 - Reyno LM (Eur J cancer 1993)
 - LBCSG (Cancer Res 1985)
 - AEBI S (Lancet 2000)
- Méta-analyse: SSR = HR = 0,85 (IC: 0,73-0,99, p = 0,04) (Cuzick Lancet 2007) mais certaines patientes traitées par tamoxifène en simultané

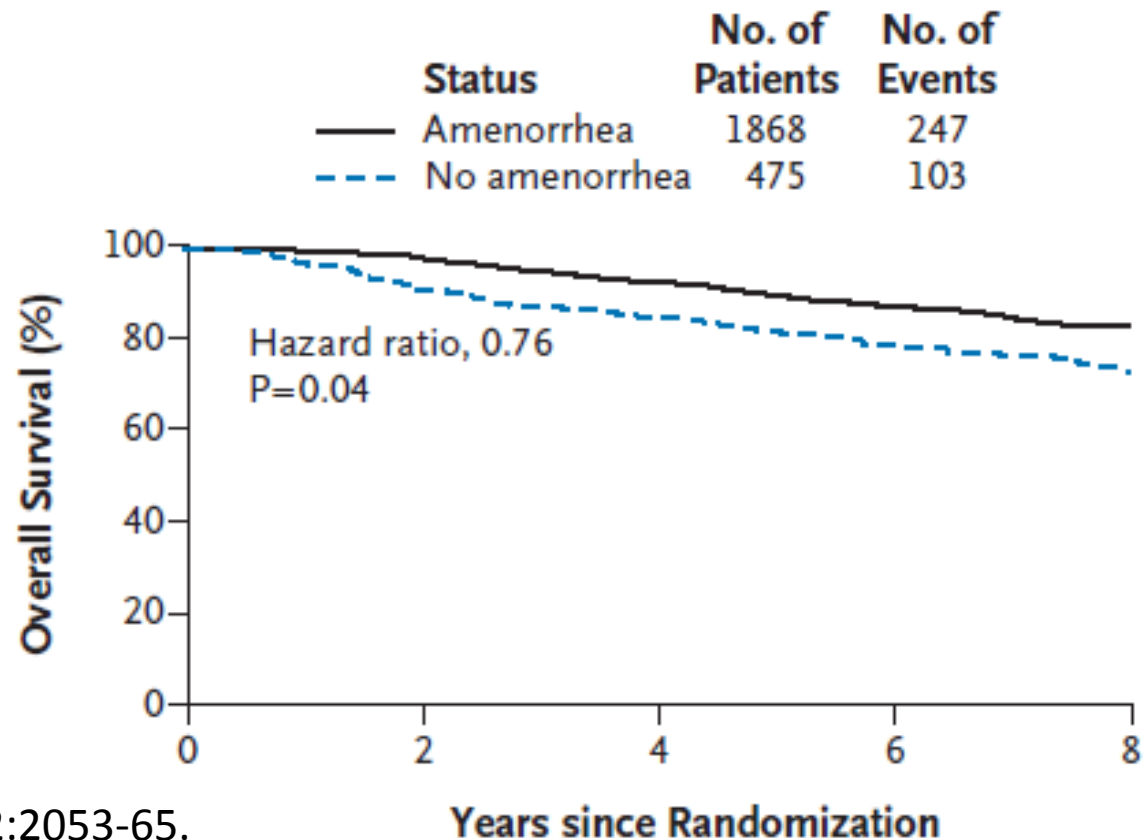
Chimiothérapie et aménorrhée

- 5351 patientes N+ randomisées entre:
 - 4 AC - 4T
 - 4 AT
 - 4 ACT
- 73 mois de médiane de suivi
- Survie globale améliorée dans le bras AC-T :
- AC-T versus AT: $HR = 0,83; p = 0,03$
- AC-T versus ACT: $HR = 0,86; p = 0,09$

Chimiothérapie et aménorrhée

- Survie globale améliorée dans tous les bras avec une aménorrhée de plus de 6 mois et ce **indépendamment des récepteurs!**

Traduction d'une efficacité pharmacologique différente?



Castration en situation « adjuvante »

- Début en 1948, pas d'efficacité mise en évidence
essai par essai
- Méta-analyse de 12 essais randomisées ayant inclus
2101 patientes de moins de 50 ans
- À 15 ans de suivi:
 - le taux de rechute est de 47,3% versus 51,6% soit un gain
de 4,3% ($p = 0,00001$)
 - le taux de mortalité est de 40,3% versus 43,5% soit **un
gain de 3,2% ($p = 0,004$)**

EBCTCG, Lancet 2005, 365: 1687-1717

Castration

- Le bénéfice est moindre voir nul en cas de chimiothérapie adjuvante (ABCTCG, JNCI 2007; 99: 516-25)
- LHRH + chimiothérapie versus chimiothérapie: pas de bénéfice (Lancet 2005; 365: 1687-1717)
- Gain à l'association tamoxifène + analogues non démontré en situation adjuvante

Suppression ovarienne après chimiothérapie

- 1503 patientes N+ RH + randomisées entre:
 - FAC
 - FAC + Goserelin + Tamoxifène 5 ans
 - FAC + Goserelin 5 ans
- 9,6 ans de médiane de suivi
- SSR (FAC + G vs FAC): HR = 0,93 (0,76-1,12), p = 0,22
- SG (FAC + G vs FAC): HR = 0,88 (0,70-1,11) p = 0,14
- Pas de bénéfice à l'ajout des analogues, par contre, bénéfice à l'ajout du tamoxifène par rapport au FAC seul

Goserelin après chimiothérapie

- Essai randomisé sur la place des analogues LHRH chez des femmes pré-ménopausées traitées par chimiothérapie (776 patientes)
- Pas de bénéfice à 4,7 ans de suivi:
- HR = 0.92 (95% IC: 0,70–1,21)
 - RH+: HR = 0.77 (95%-IC: 0,47–1,24)
 - RH-: HR = 1.01 (95%-IC: 0,72–1,42)

Castration après chimiothérapie: essai ABCTCG

- 2144 patientes randomisées après chimiothérapie entre suppression ovarienne ou non
- Pas de bénéfice mis en évidence
 - SSR: HR = 0,95 IC = 0,81-1,12; p = 0,56)
 - SG: HR = 0,94 IC = 0,78-1,13; p = 0,44)
 - Pas de différence en fonction des récepteurs

Ovariectomie bilatérale et mortalité cardiovasculaire

- Étude de cohorte de la Mayo Clinic:
 - 1274 femmes avec une ovariectomie unilatérale
 - 1091 femmes avec une ovariectomie bilatérale avant 45 ans
 - 2383 femmes sans ovariectomie
- Mortalité cardiovasculaire:
 - Groupe I: HR = 0,82 (0,67-0,99) p= 0,04
 - Groupe II: HR = 1,44 (1,01-2,05) p= 0,04
 - Sans THS : HR = 1,84 (1,27-2,68) p = 0,01
 - Avec THS: HR = 0,65 (0,30-1,41) p=0,28

Suppression ovarienne et qualité de vie

- Stérilité
- Sécheresse vaginale, altération de la sexualité
- Bouffées de chaleur, sueurs nocturnes
- Insomnie
- Infections urinaires
- Ostéoporose
- La ménopause chimio-induite est une cause importante de l'altération de la qualité de vie chez les femmes ayant eu une chimiothérapie (Ganz 1998, Meyerowitz 1999, Schover 1994, Gupta 2000)

Conclusion: Aménorrhée et chimiothérapie

- Résultats contradictoires liés à des problèmes méthodologiques
- Pas de bénéfice clairement démontré
- Si bénéfice il y a, il n'est peut-être pas uniquement lié à une action hormonale
- Études à poursuivre pour savoir quelles sont les femmes qui en bénéficient réellement
- Le tamoxifène reste le traitement de référence en pré ménopause

**Je vous
remercie**

