

Traitement hormonal des patientes
ménopausées
(anti-aromatase/tamoxifène)

Marc Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis Paris

Hormonothérapie adjuvante

- Le tamoxifène a été longtemps la molécule de référence
- 10% de réduction de la mortalité en valeur absolue
- Réduction du RR de cancer controlatéral
- Pas de gain démontré à prolonger le tamoxifène plus de 5 ans
- Pour les cancers hormono-dépendants plus de la moitié de l'ensemble des rechutes surviennent entre la 6^{ème} et la 15^{ème} année

Tamoxifène

- Molécule globalement bien tolérée mais
 - BVM - Accidents thromboemboliques
 - Leucorrhées - Cancer de l'endomètre
 - Alopécie - Problèmes ophtalmologiques
 - Prise de poids
 - Petit effet protecteur osseux
 - Bon profil « cardiaque » diminution cholestérol total et LDL, élévation du cholestérol HDL

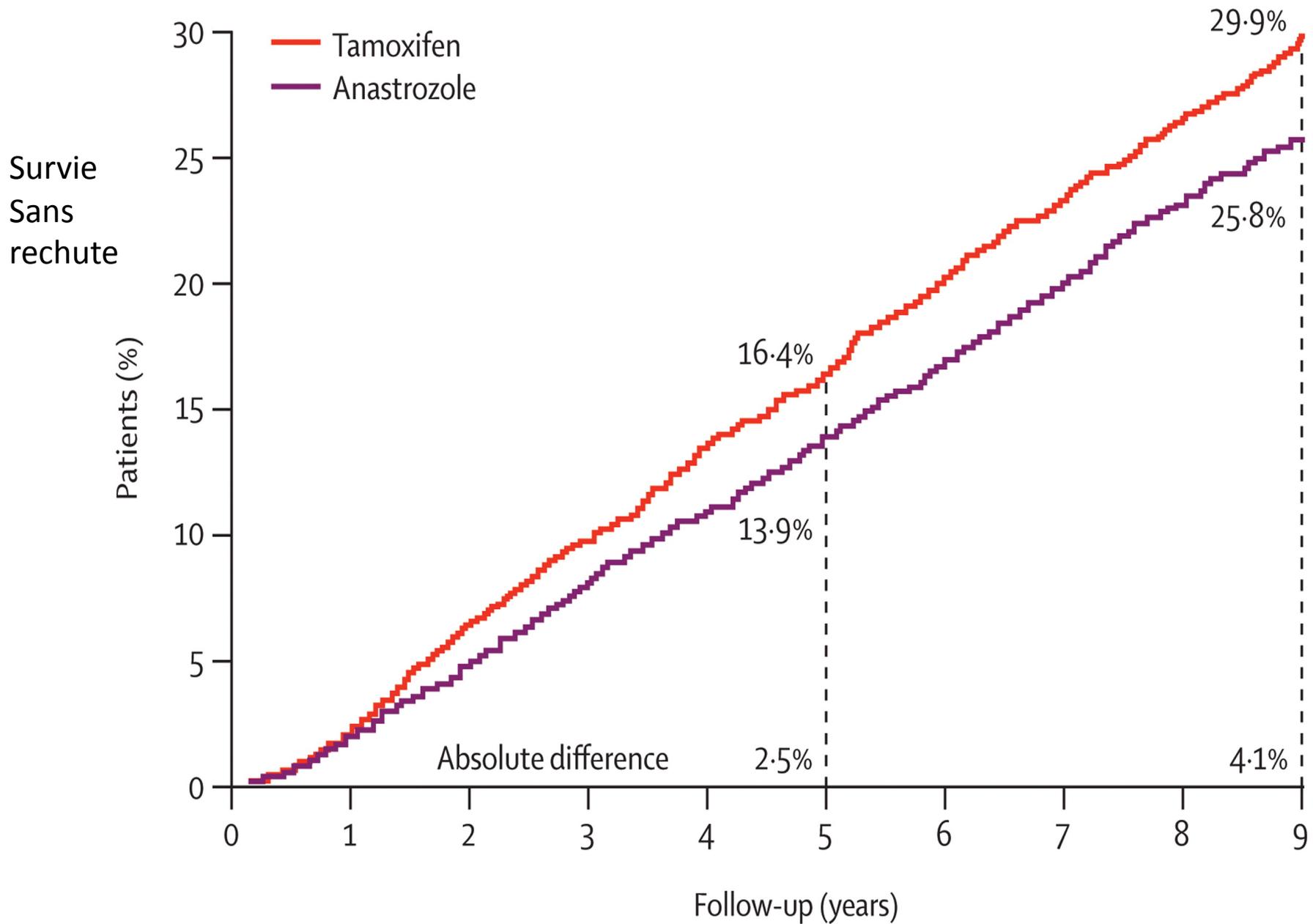
Inhibiteurs d'aromatase d'emblée



ATAC

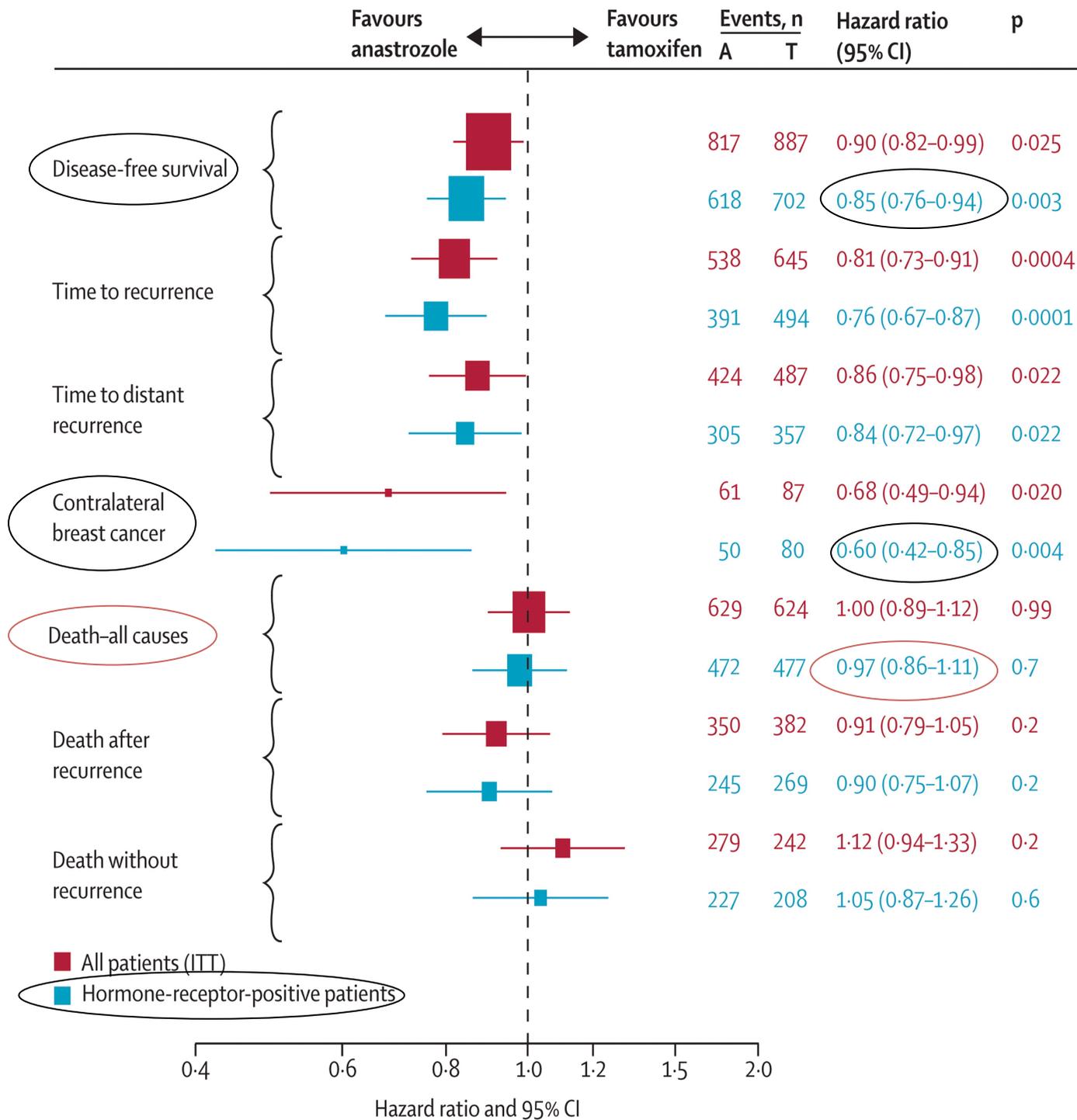
- Hormonothérapie adjuvante chez des patientes ménopausées dont la tumeur était majoritairement RE +
- 9366 patientes randomisées entre tamoxifène, anastrozole, anastrozole + tamoxifène de 1996 à 2000
- Médiane de suivi 100 mois
- Survie sans rechute: HR = 0,85 (IC : 0,76-0,94)
- Pas de bénéfice en survie globale

Lancet, 2002; 359: 2131-9, Cancer 2003; 98: 1802-10
Lancet 2005; 365: 60-2, Lancet oncol 2008; 9: 45-53



Number at risk

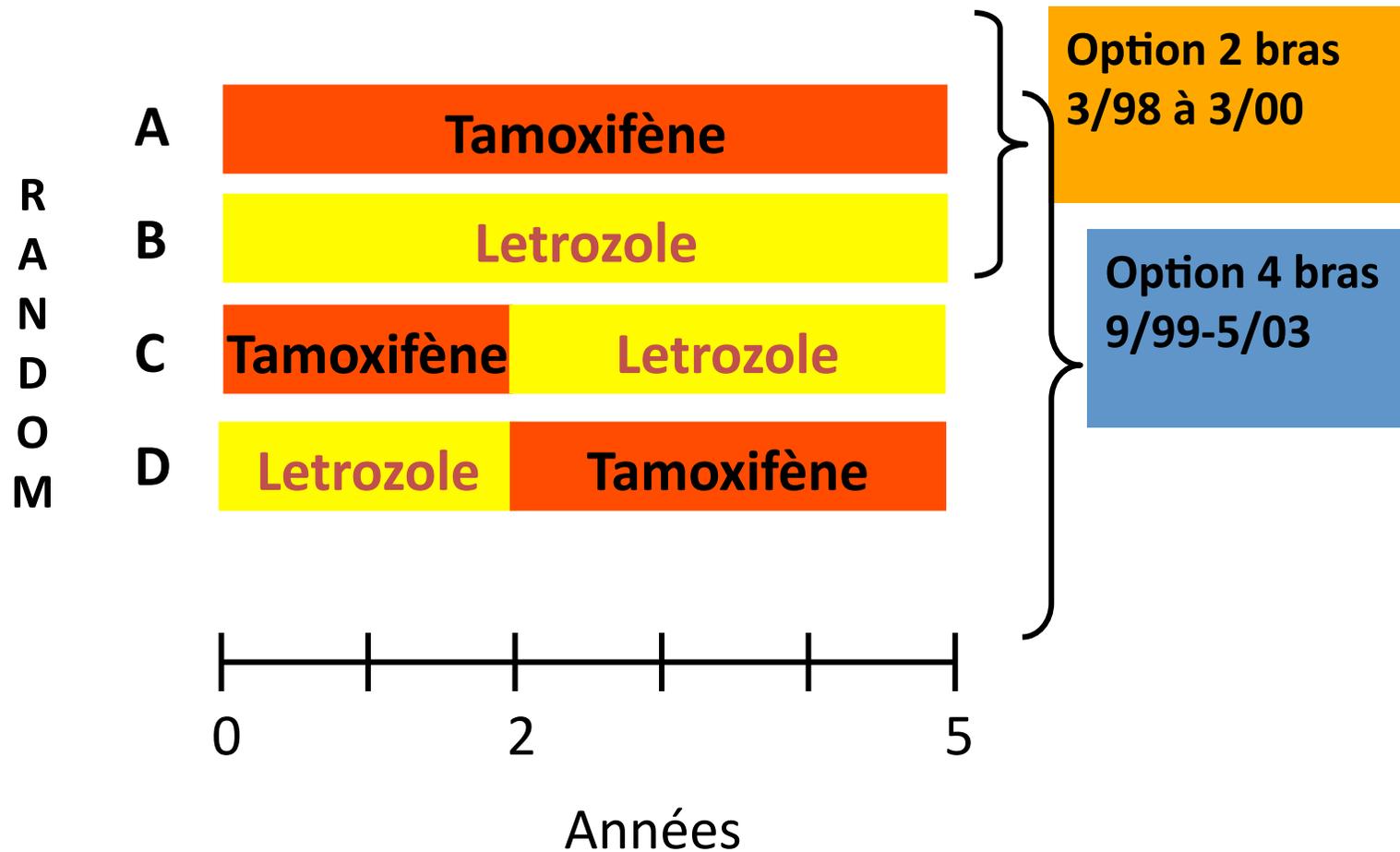
Tamoxifen	2598	2516	2400	2306	2196	2075	1896	1711	1396	547
Anastrozole	2618	2541	2453	2361	2278	2159	1995	1801	1492	608



BIG1-98

- Phase III randomisée, double aveugle, double placebo, multicentrique internationale, évaluant **létrozole vs tamoxifène** en traitement adjuvant
- 8010 patientes ménopausées avec un cancer du sein RH+ stade I, II ou IIIa
- 76 mois de médiane de suivi

BIG 1-98

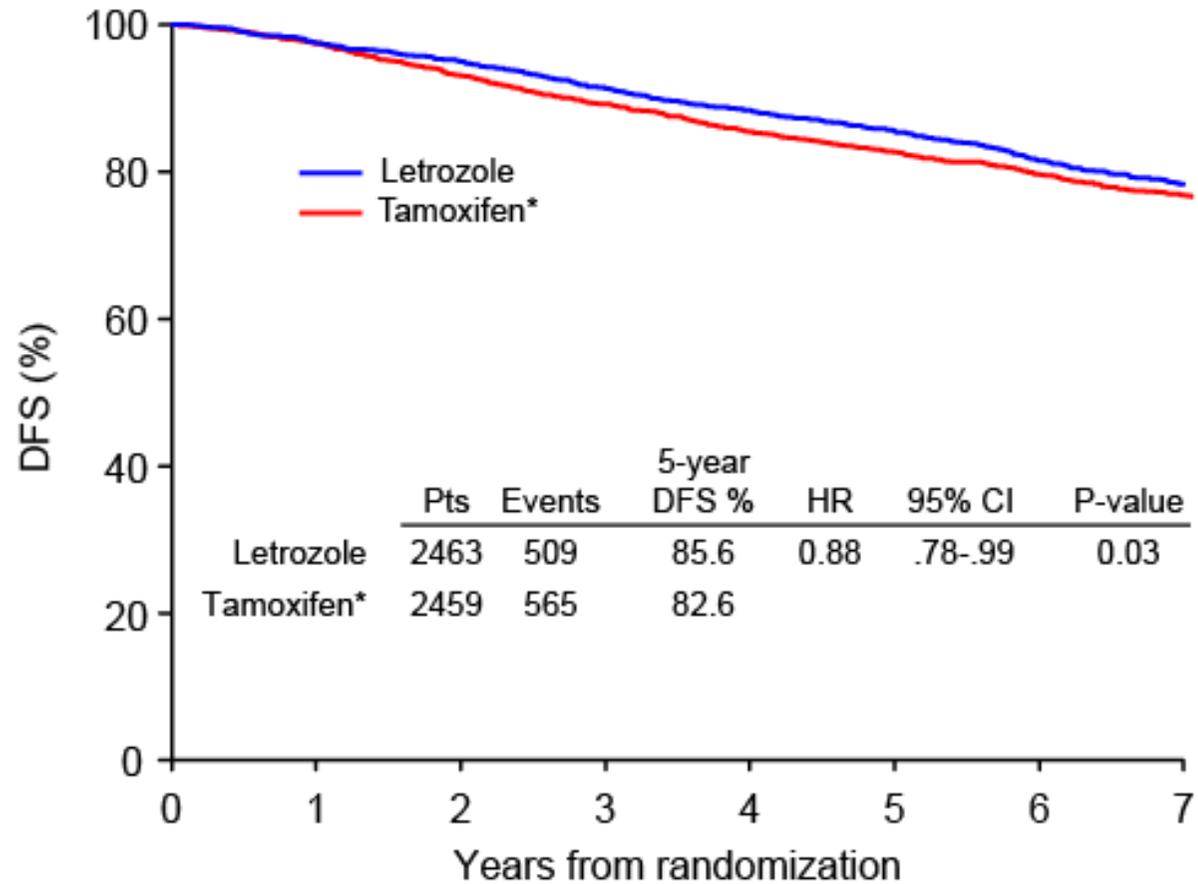


NEJM 2005; 353: 2747-57

Données 2009

La comparaison entre le létrozole administré pendant cinq ans versus le tamoxifène montre une amélioration de la survie sans rechute: **HR = 0,88 (IC =0,78-0,99)** et suggère une amélioration de la survie pour les patientes traitées par le létrozole : **HR= 0.87 (IC =0.75-1.02, p=0.08)** à 76 mois de moyenne de suivi, malgré 25% de crossover (analyse en intention de traiter)

Létrozole versus tamoxifène: SSR à 76 mois de suivi

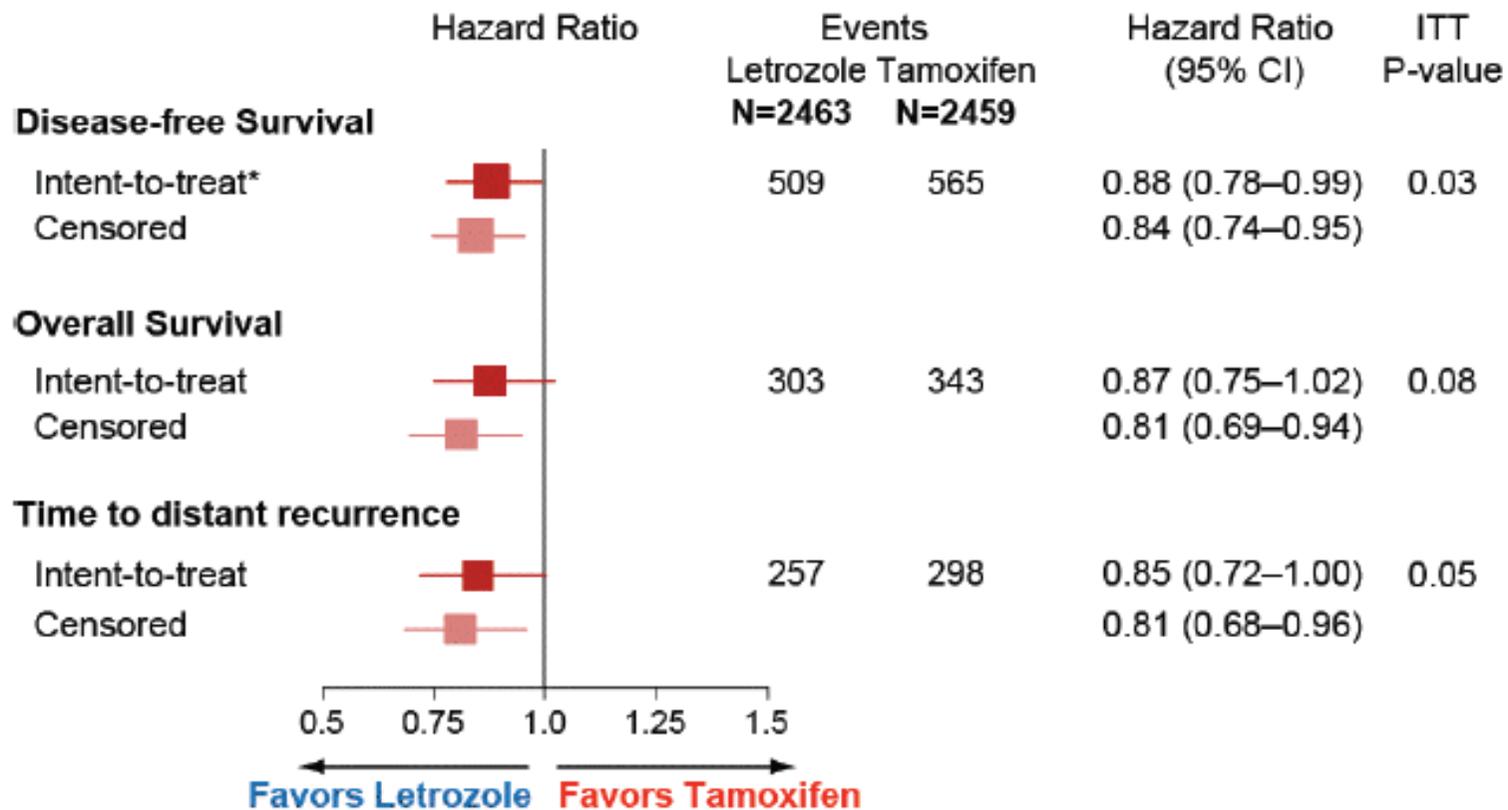


Number at Risk

Letrozole	2463	2394	2320	2221	2137	1918	1253	836
Tamoxifen*	2459	2387	2272	2169	2071	1834	1219	789

BIG 1-98 Monotherapy Update

Median Follow-up 76 months





Hormonothérapies séquentielles

Létrozole après Tamoxifène (MA17)

- 5187 patientes ménopausées traitées pendant 5 ans par tamoxifène puis randomisées entre du létrozole et un placebo
- Durée prévue du traitement: 5 ans
- Arrêt de l'étude après une analyse intérimaire à 2,4 ans de médiane de suivi (4,1% de rechute sous placebo contre 2,4% sous létrozole soit une différence de 1,7%)
- Survie sans rechute à 4 ans estimée à 93% sous létrozole versus 87% sous placebo ($p < 0,001$)

Goss PE, NEJM 2003; 349: 1793-1802

Létrozole après tamoxifène

- Actualisation après une médiane de suivi de 30 mois
- Risque de rechutes à distance: **HR = 0,60 (0,43-0,84)**
- Survie globale: HR = 0,82 (0,57-1,19)
- Survie globale en cas d'envahissement ganglionnaire: **HR = 0,61 (0,38-0,98)**
- Incidence annuelle de survenue d'un cancer du sein controlatéral: 4,8 pour 1000 sous placebo versus 3 pour 1000 sous létrozole (NS)

Exémestane après Tamoxifène versus tamoxifène (essai IES)

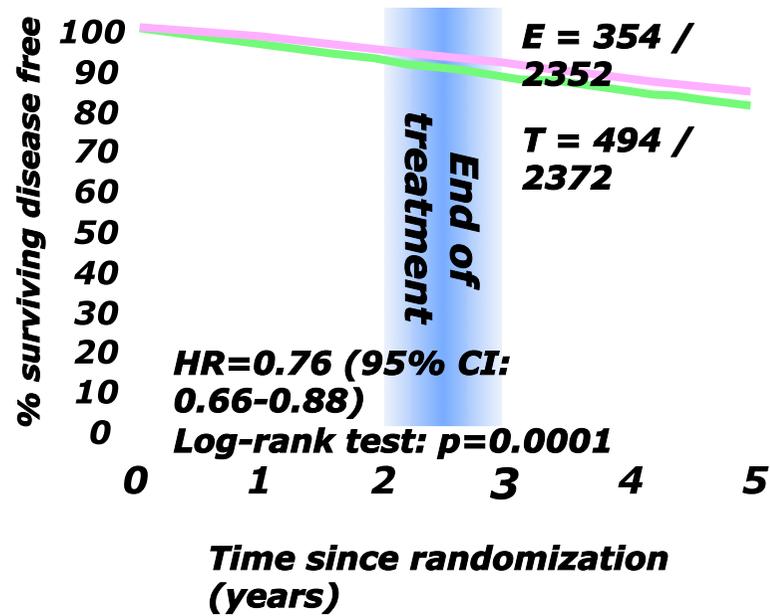
- 4742 patientes ménopausées randomisées après 2 à 3 ans de tamoxifène entre la poursuite du tamoxifène ou la mise sous exemestane
- 55,7 mois de médiane de suivi
- 808 évènements: 454 sous tamoxifène et 354 sous exemestane
- SSR: HR = 0,76 (0,66-0,88) Soit une différence en valeur absolue de 3,4% à 5 ans
- SG (RE+) : HR = 0,83 (0.69-1.00)

Exémestane en adjuvant

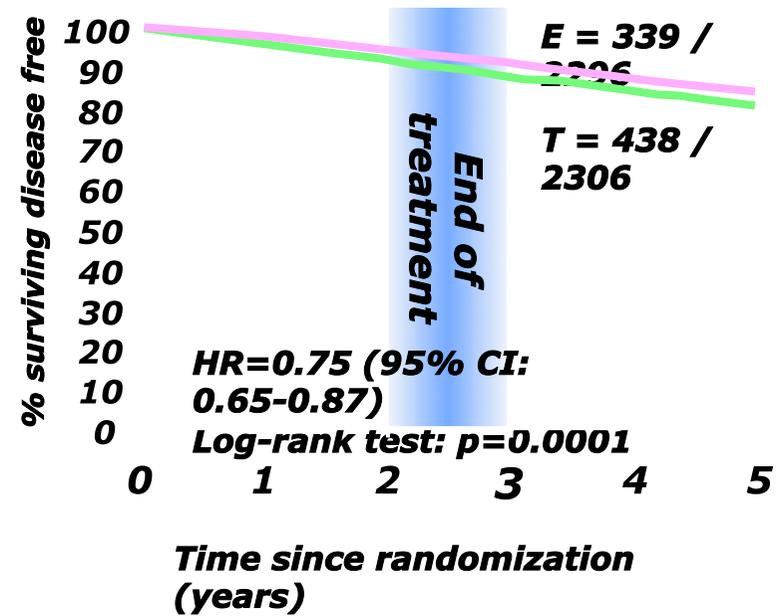
Effacité	Exemestane N = 2362	Tamoxifène N = 2380
Rechutes locales	21	33
Rechutes à distance	114	174*
Cancers controlatéraux	9	20*
Décès sans rechute	39	39
Décès liés au cancer	54	67

Survie sans rechute

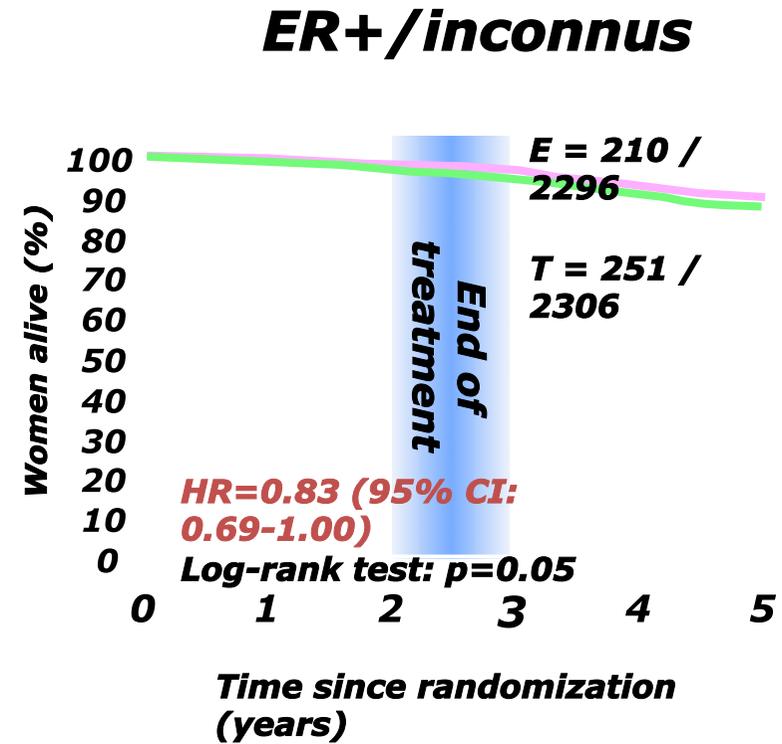
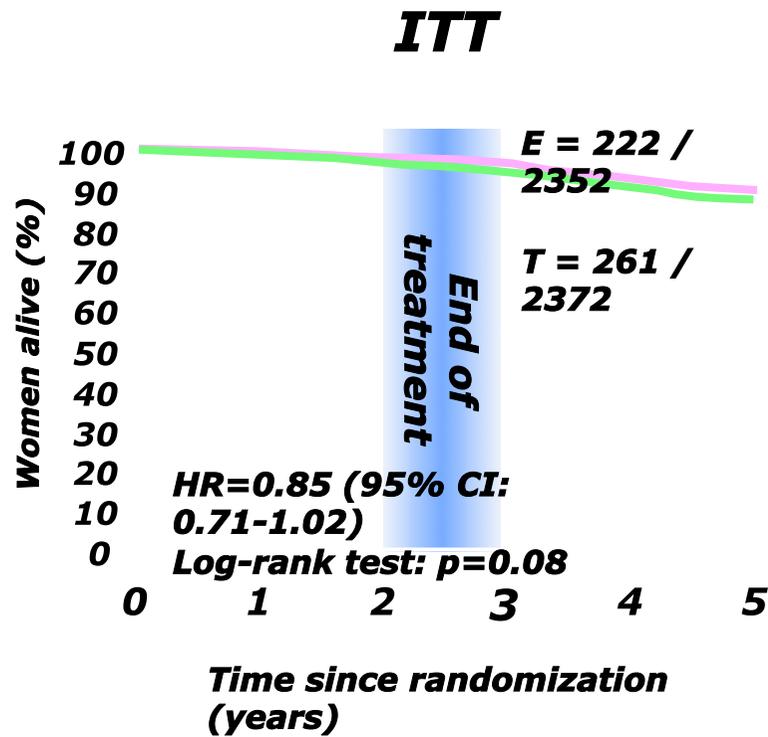
ITT



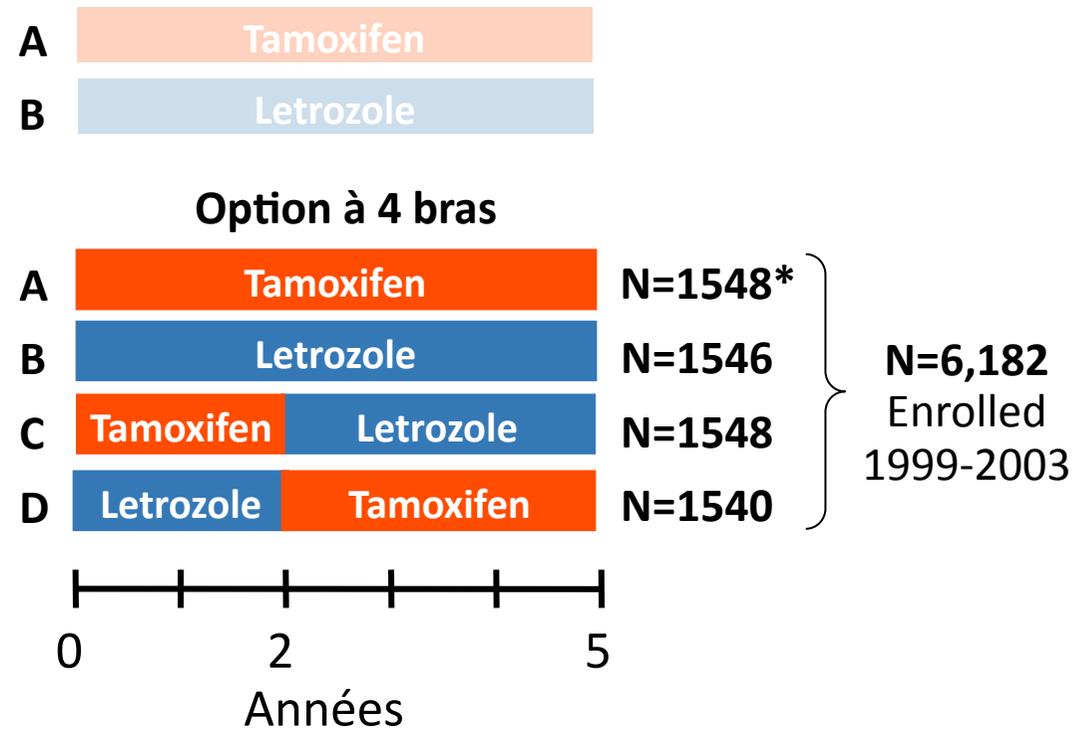
ER+/inconnus



Survie globale



BIG 1-98 Traitement séquentiel

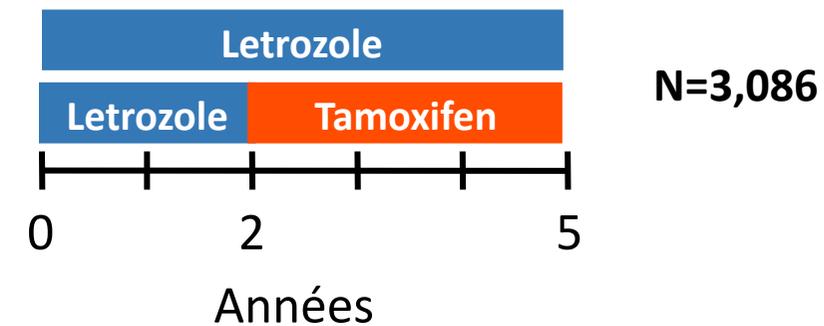
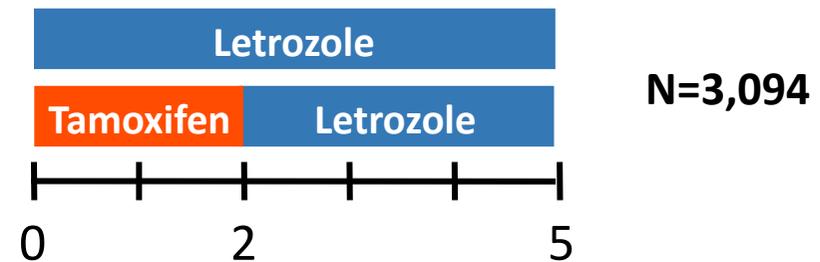


*612 patients (39.5%) selectively crossed over to letrozole after the tamoxifen arm was unblinded. The present analysis includes only 3 blinded arms (B, C, D)

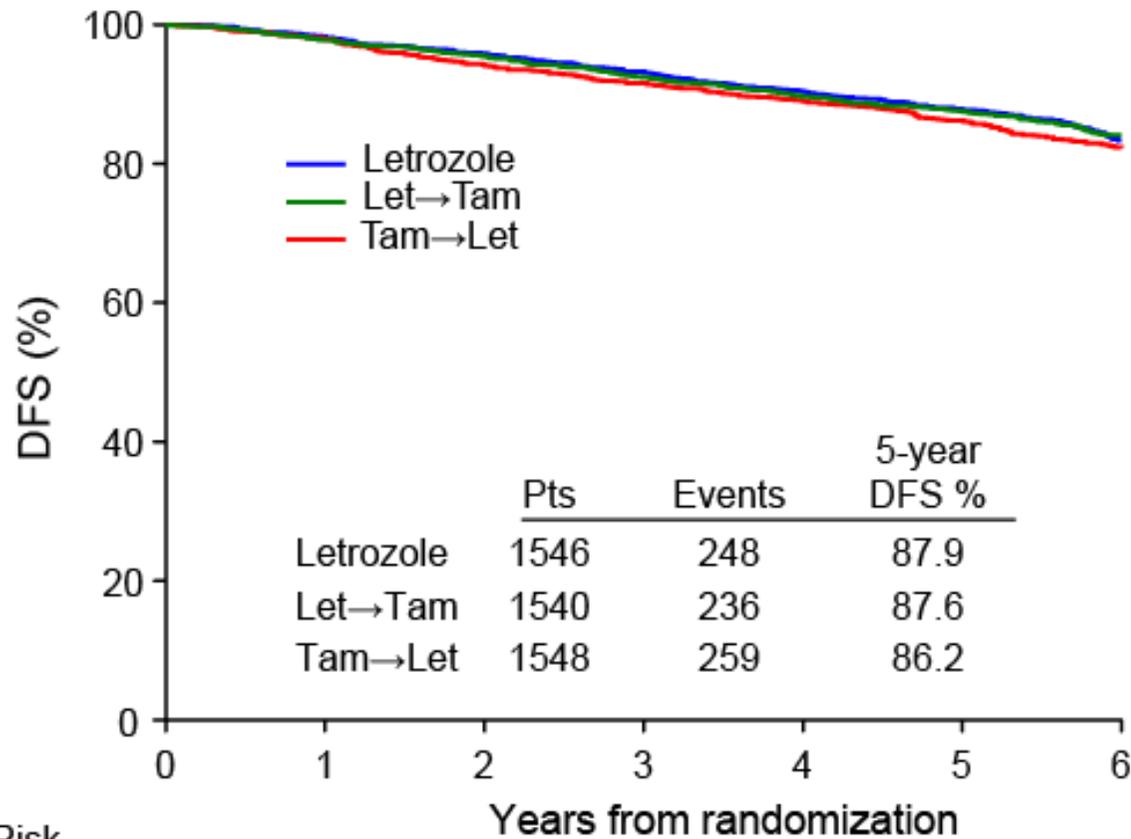
Un traitement séquentiel est-il plus efficace que le létrozole administré seul?

BIG 1-98 Traitements séquentiels: Deux Comparisons

- 3 bras en aveugle
- Séquentiel vs. létrozole monothérapie
- Evalué depuis la randomisation
- Médiane de suivi: 71 mois.



BIG 1-98 traitement séquentiel: SSR

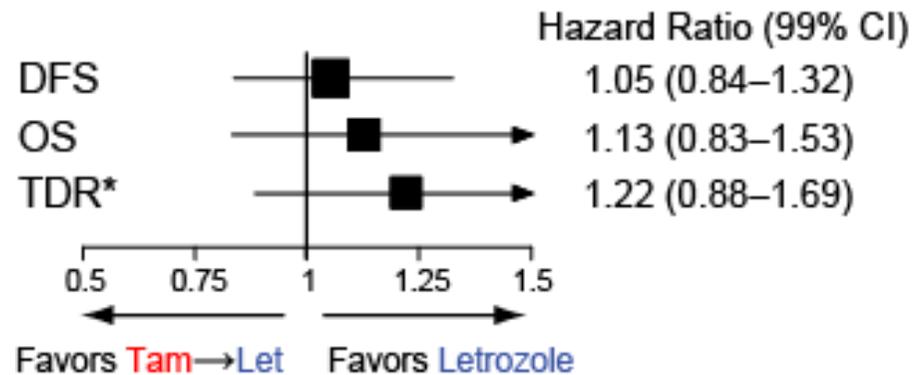


Number at Risk

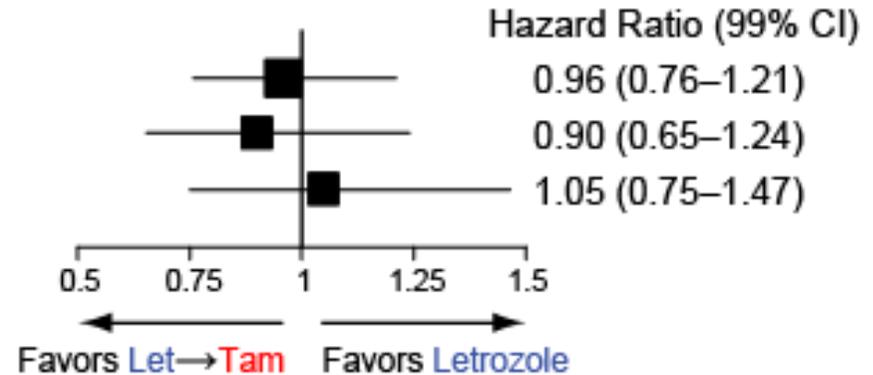
	0	1	2	3	4	5	6
Letrozole	1546	1470	1371	1371	1371	1371	565
Let→Tam	1540	1467	1369	1369	1369	1369	546
Tam→Let	1548	1457	1369	1369	1369	1369	561

Comparaison entre les traitements séquentiels Médiane de suivi: 71 months

Tam→Let vs. Let



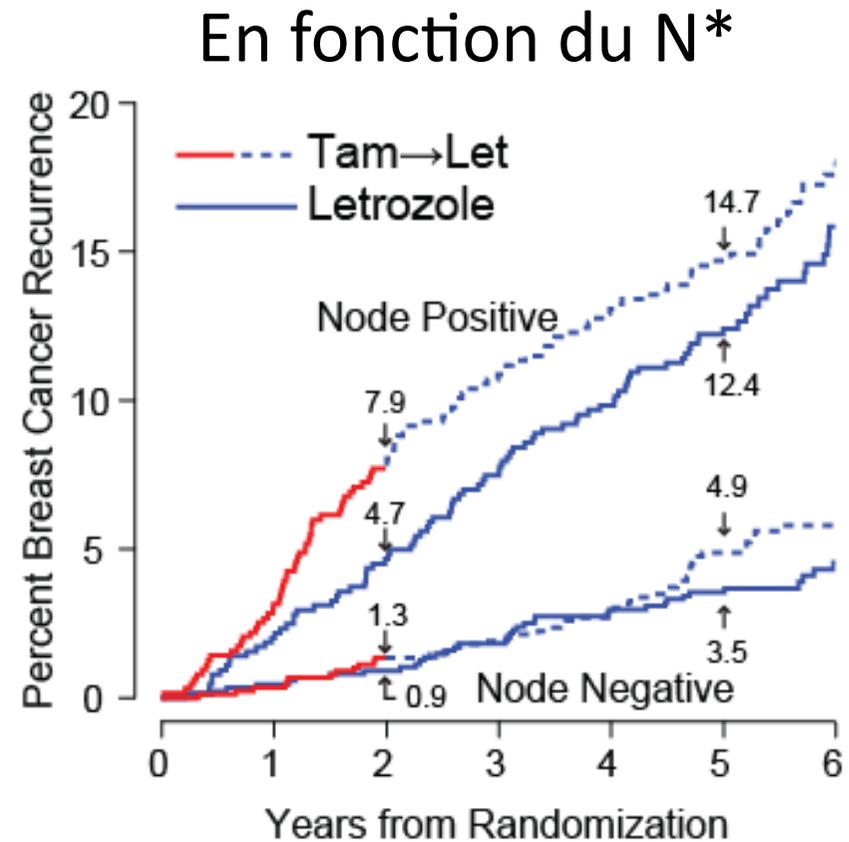
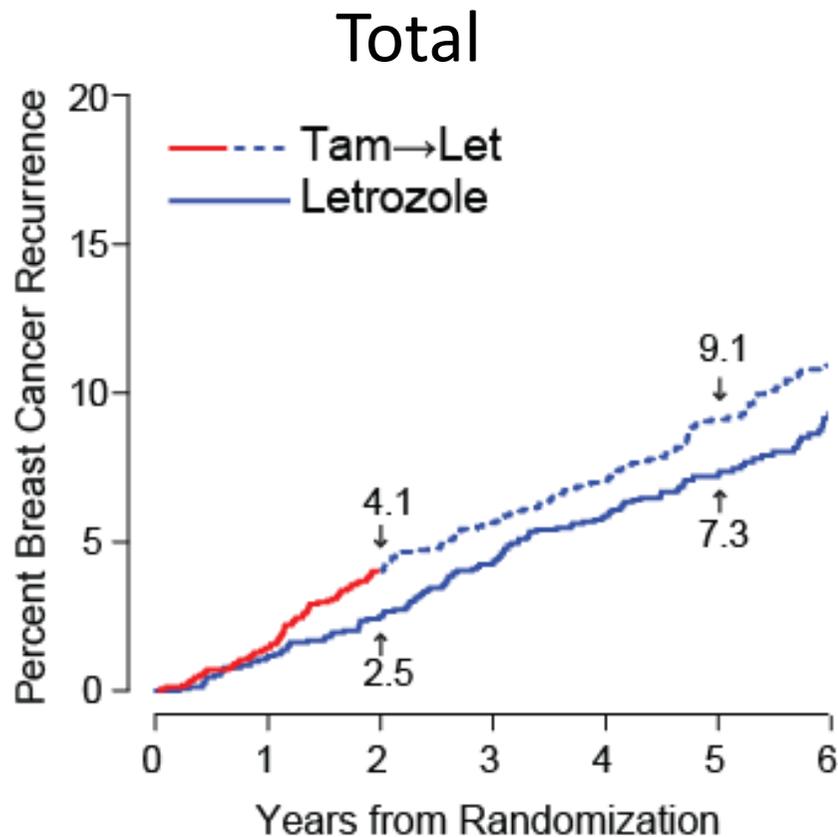
Let→Tam vs. Let



*Time to distant recurrence

Cancer du sein: évènements

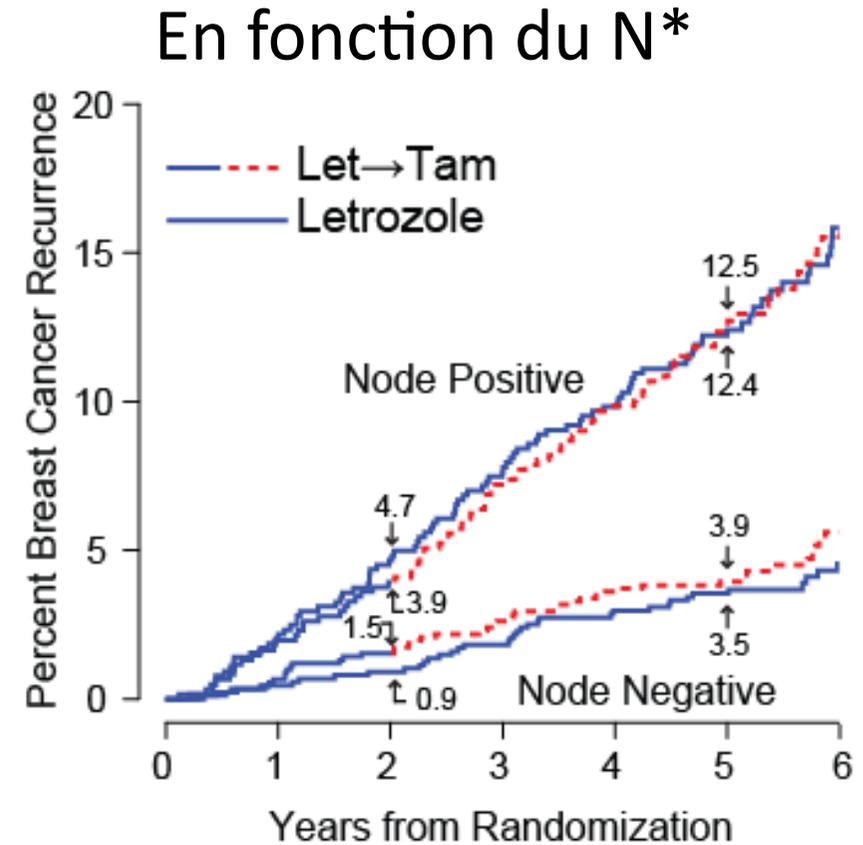
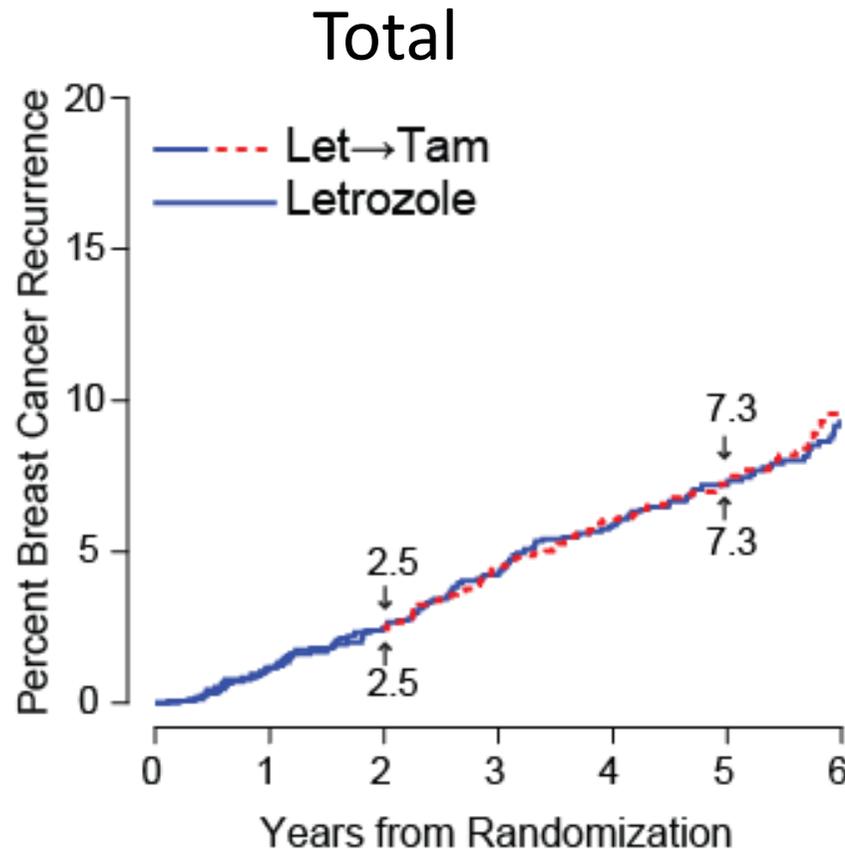
Tam → Let vs. Let



*42% of the population is node positive; 58% node negative

Cancer du sein: évènements:

Let → Tam vs. Let



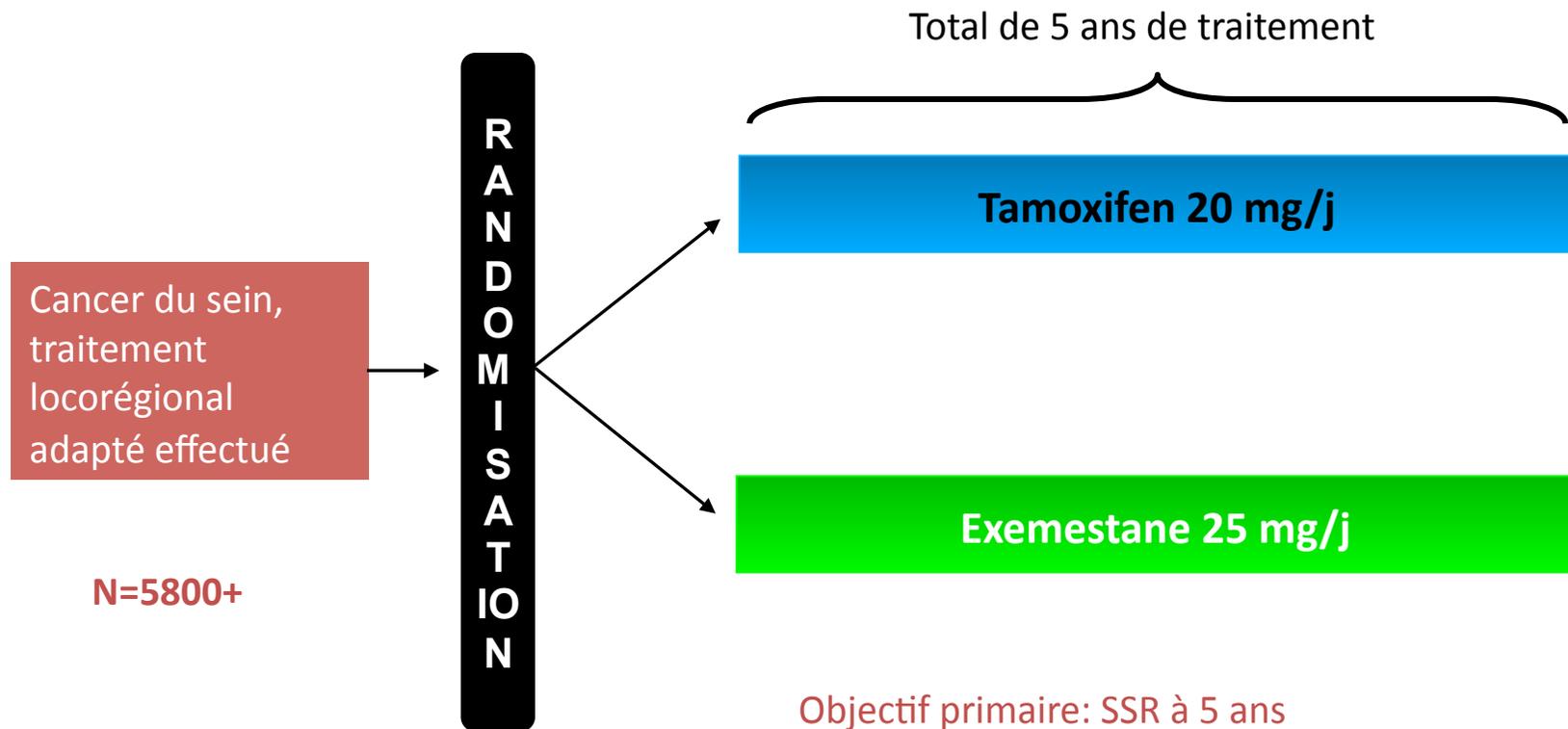
*42% of the population is node positive; 58% node negative

Conclusions BIG 1-98

- L'actualisation de l'étude BIG 1-98 suggère une supériorité du létrozole sur le tamoxifène
- Il est logique de commencer par le létrozole d'emblée
- Il est possible de passer au tamoxifène après deux ans de létrozole si besoin
- Des progrès sont à faire pour les rechutes qui surviennent au delà de 5 ans

Essai TEAM

- Essai randomisé international chez des patientes ménopausées présentant un cancer infiltrant RE+ et/ou RP+



Pourquoi le schéma de l'essai TEAM a-t-il été modifié?

- Les résultats de l'essai IES* ont mis en évidence que les patientes qui avait pris de l'exemestane après 2 à 3 ans de tamoxifène en bénéficiaient avec:
 - Une amélioration significative de la SSR
 - Une réduction significative du risque de cancer du sein controlatéral
 - Une tendance à moins d'effets indésirables
 - Et en 2007, une tendance à un gain en survie

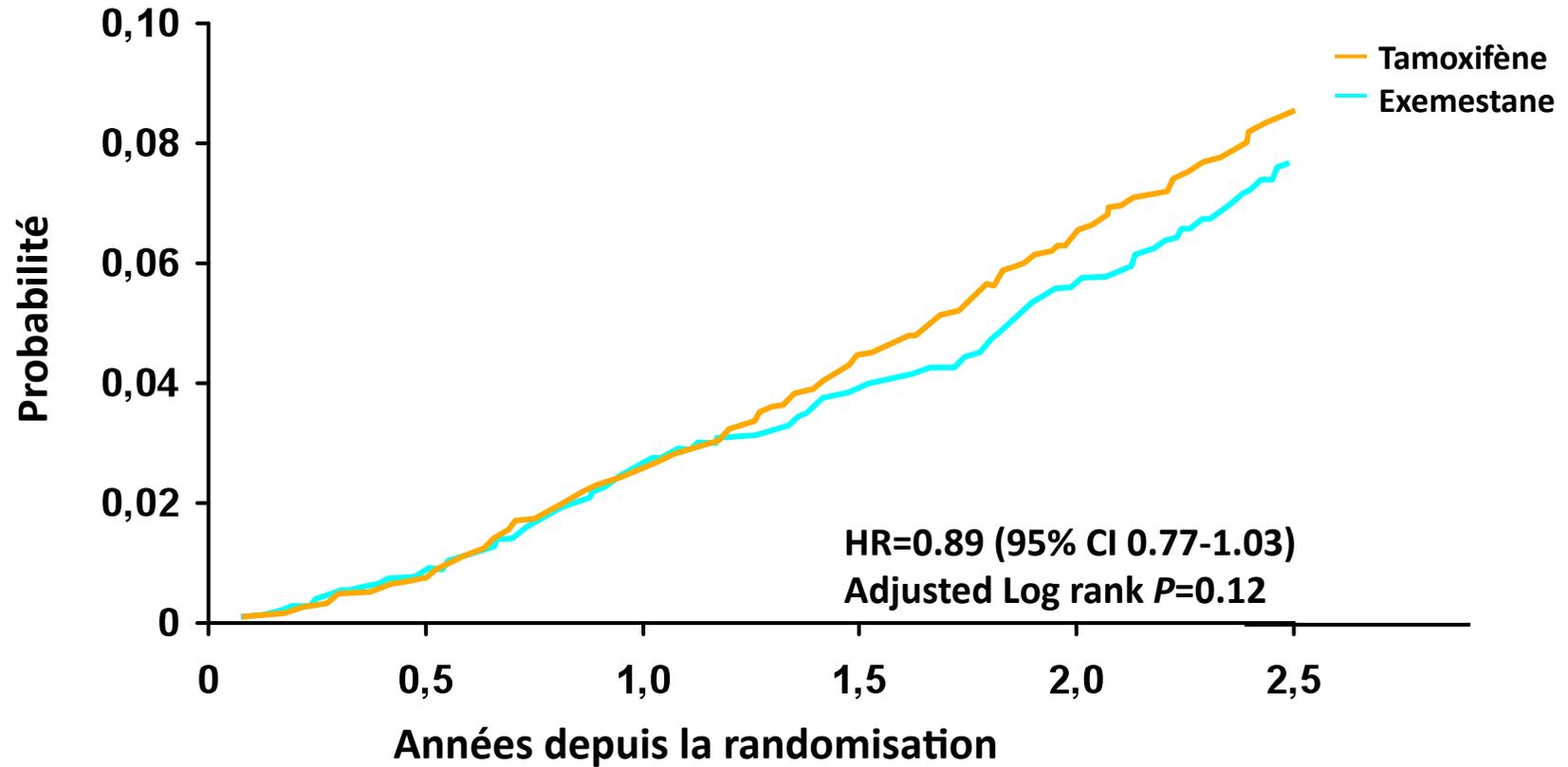
Le protocole TEAM a donc été amendé pour comparer un traitement séquentiel de 2.5 à 3 ans de tamoxifène suivi par de l'exemestane pour une durée totale de 5 ans avec de l'exemestane donné d'emblée pour 5 ans

*Coombes, RC, et al. N Eng J Med. 2004; 350:1801-92.

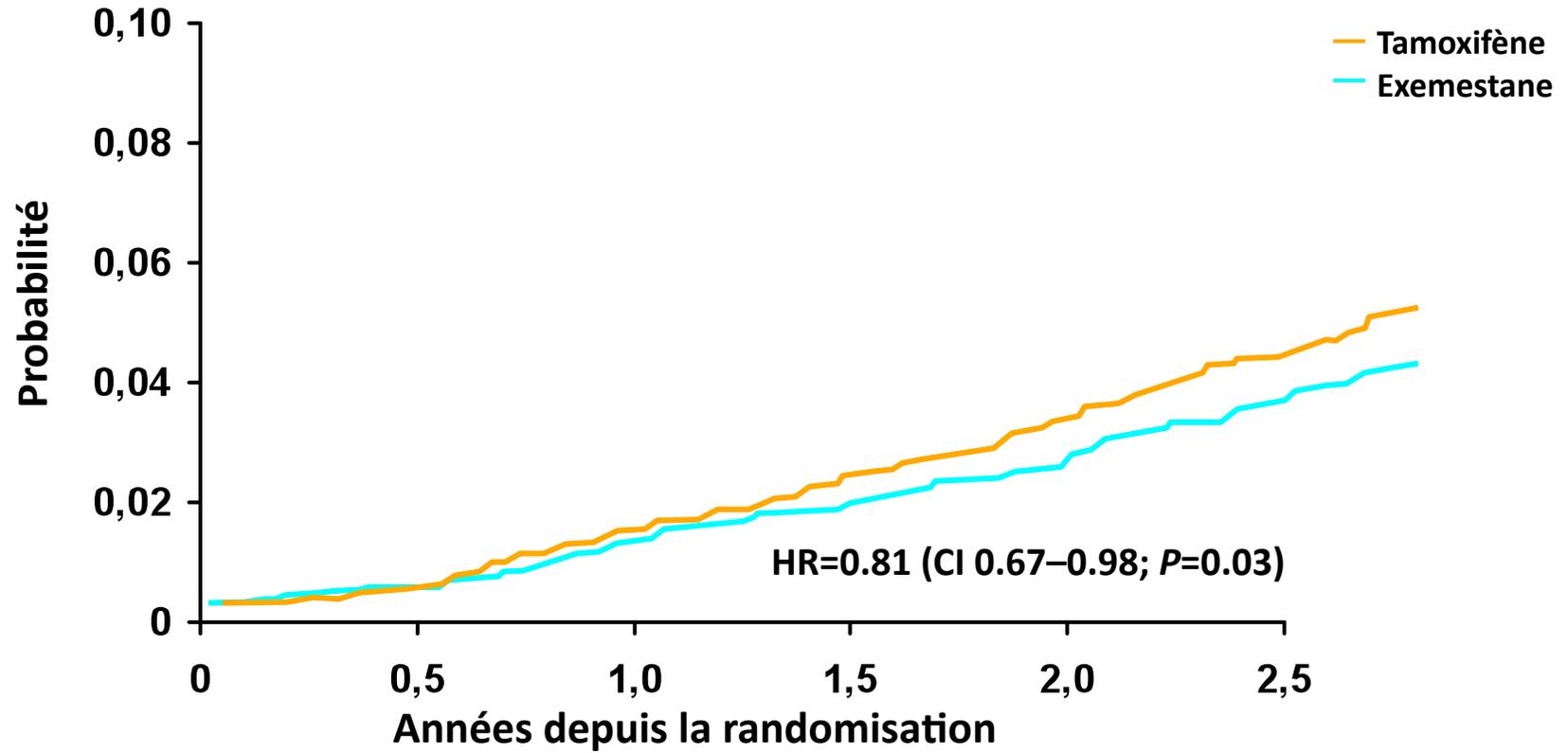
Survie sans évènements

Évènements, n (%)	Tamoxifène n=4868	Exemestane n=4898	Total N=9766
Total	388 (6.0)	352 (7.2)	740 (7.6)
Rechutes locales	45 (0.9)	42 (0.9)	87 (0.9)
Métastases à distance	244 (5.0)	201 (4.1)	445 (4.6)
Nouveau cancer du sein	17 (0.3)	21 (0.4)	38 (0.4)
Décès intercurrents	82 (1.7)	88 (1.8)	170 (1.7)

Survenue d'évènements à 2,75 ans



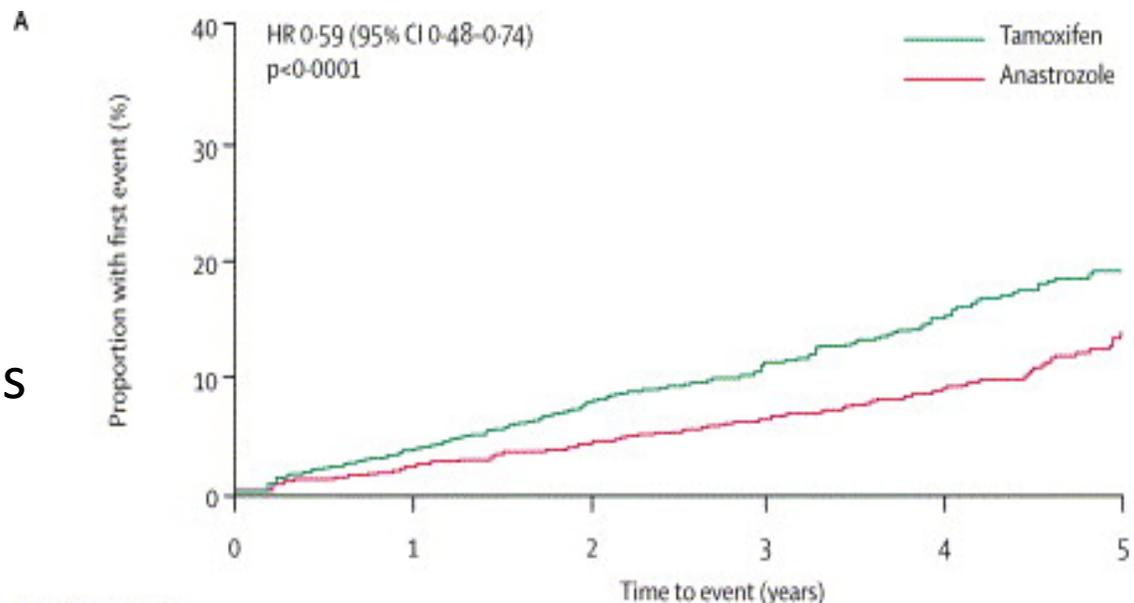
Probabilité de rechute



Tamoxifène suivi d'Anastrozole: une méta-analyse

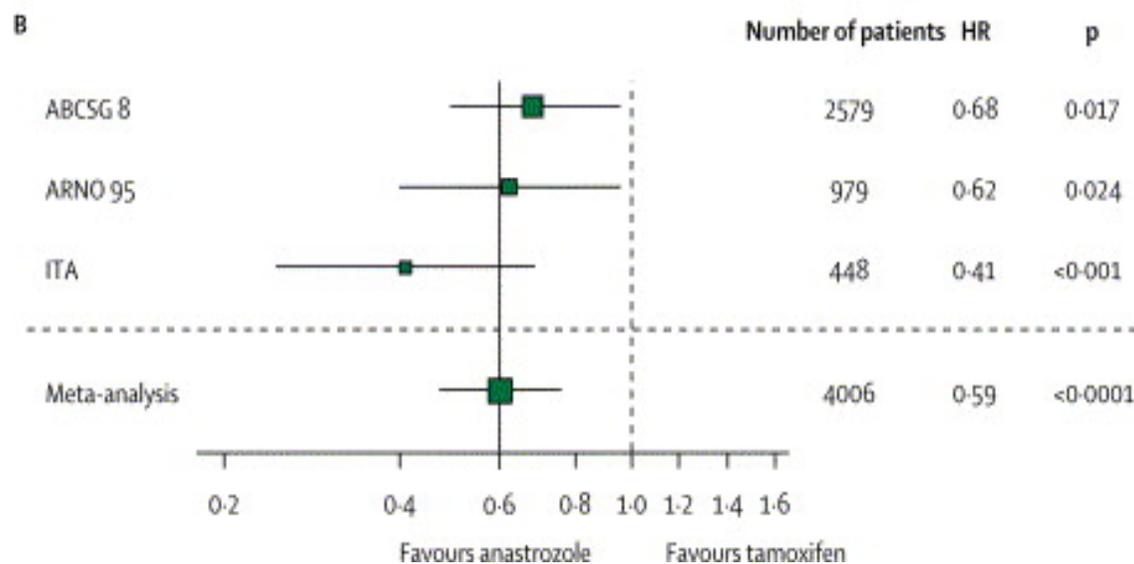
- Méta analyse de 3 essais (ABCSCG 8, ARNO95 et ITA)
- Tamoxifène 2 à 3 ans suivi d'Anastrozole (n = 2009) versus Tamoxifène 5 ans (n= 1997)
- SSR = 0,59 (0,48-0,74) $p < 0,0001$
- SSE = 0,55 (0,42-0,71) $p < 0,0001$
- SSRD = 0,61 (0,45- 0,83) $p = 0,002$
- SG = 0,71 (0,52- 0,98) $p = 0,04$

Survie
Sans
événements

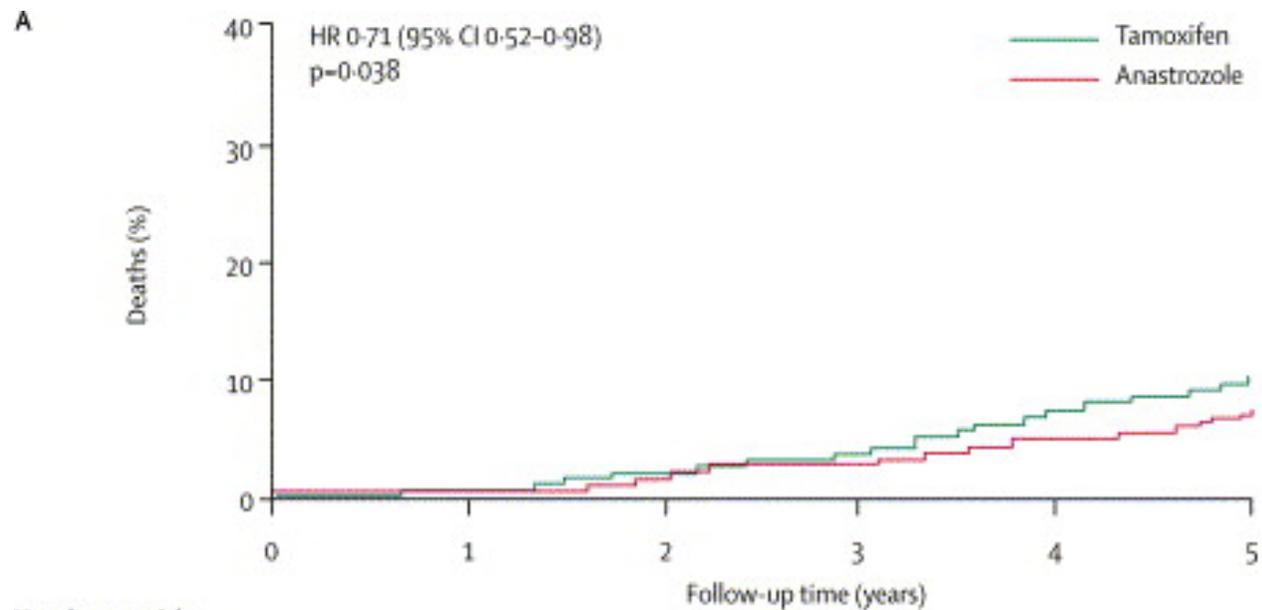


Numbers at risk:

	0	1	2	3	4	5
Anastrozole	2009	1522	1161	792	509	256
Tamoxifen	1997	1492	1109	764	460	241

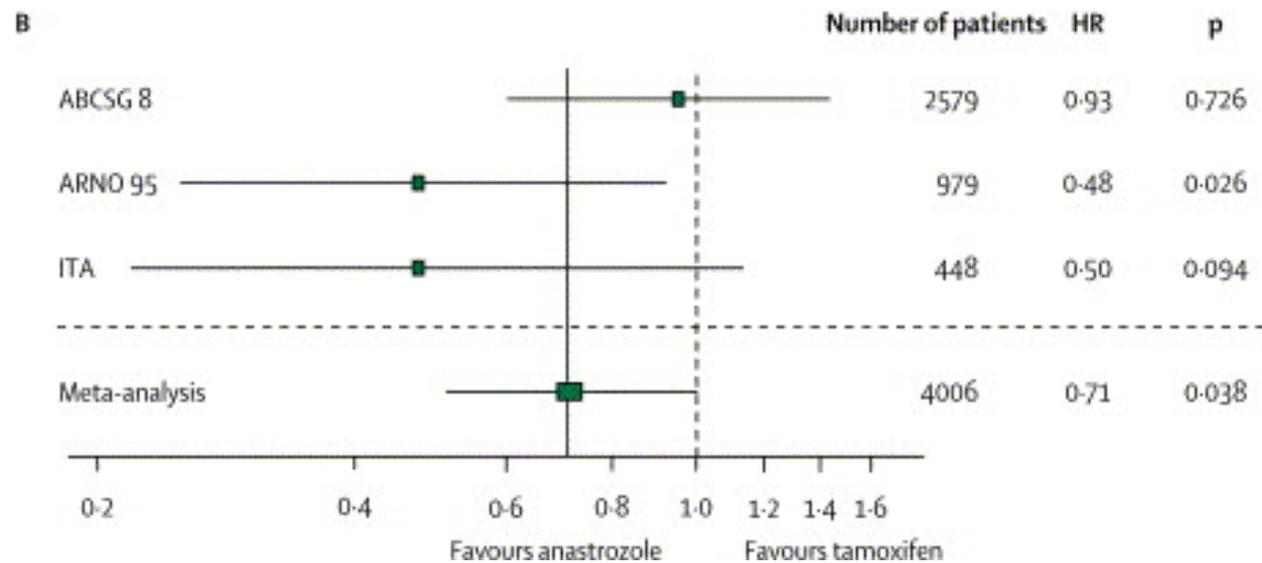


Survie globale

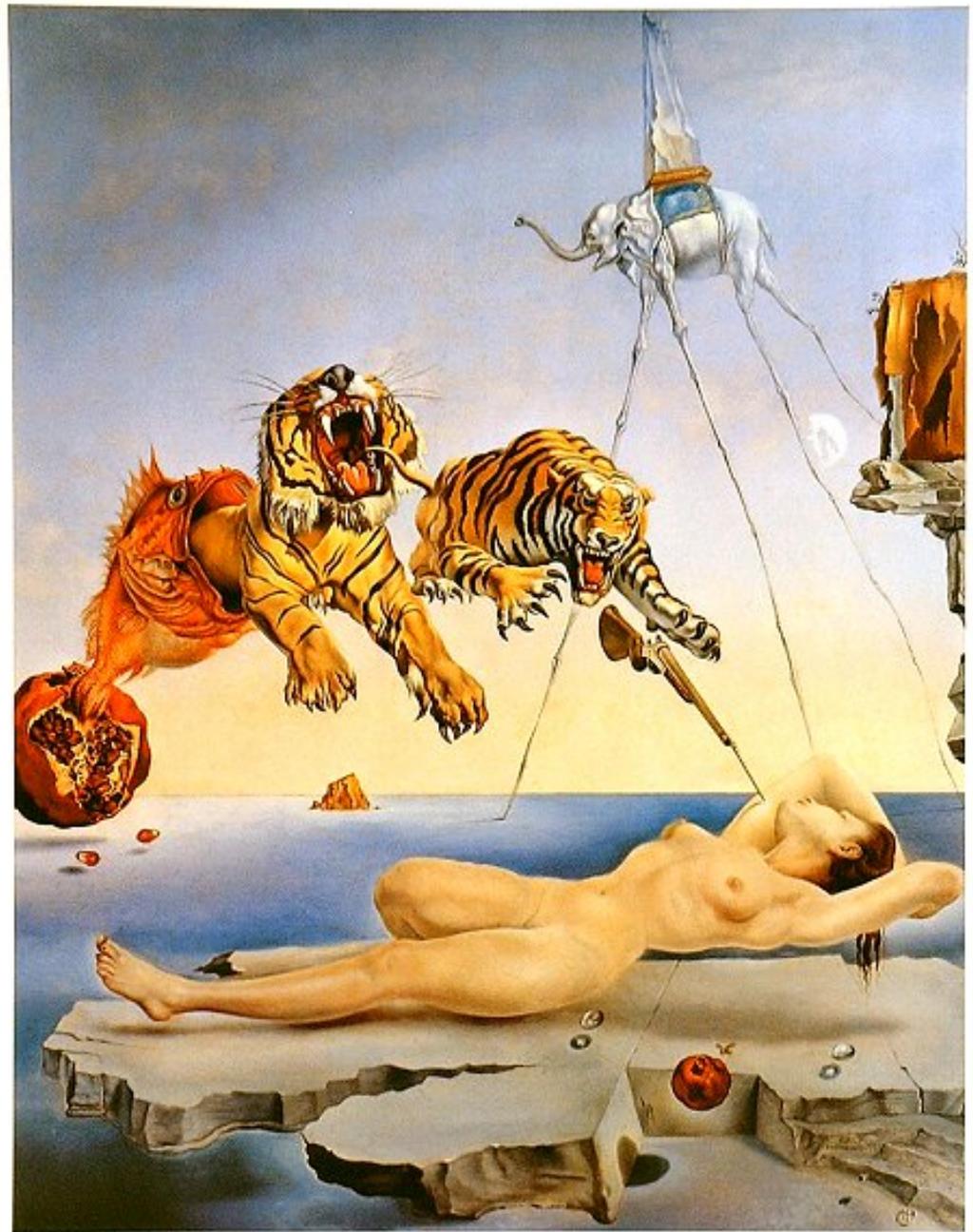


Numbers at risk:

	0	1	2	3	4	5
Anastrozole	2009	1544	1189	820	530	274
Tamoxifen	1997	1535	1172	825	506	267



Et les effets
indésirables?



SALVADOR DALÍ

sting caused by the flight of a bee...

Fractures et traitements hormonaux

Études	Tamoxifène	Anastrozole	Letrozole	Exemestane	p
ATAC					
60 mois	7%	11%			<0,0001
100 mois	1,9%	2,9%			<0,0001
BIG 1-98					
25,8 mois	4%		5,7%		<0,001
51 mois	5,8%		8,6%		<0,001
IES	2,3%			3,1%	0,08

Tendance à prescrire des diphosphonates: risedronate, zoledronate, ibandronate.... (essais SABRE, ARIBON, ZOFAST)

Arthralgies et traitements hormonaux

Étude	Tamoxifène	Anastrozole	Letrozole	Exemestane	p
ATAC	29,4%	39,6%			0,0001
BIG 1-98	13,5%		20%		<0,001
MA 17	21%		25%		0,001
IES	3,6%			5,4%	0,01

Hétérogénéité du recueil des données, symptomatologie maximale dans les six premiers mois de traitement, effet positif de la vitamine D?

Hors essai: 61% d'arthralgies, 20% d'arrêt de traitement (Presant CA, 2007)

Problèmes gynécologiques et traitements hormonaux

	ATAC		BIG 1-98		IES	
	A	T	L	T	E	T
BDC	35,7%	40,9%*	33,5%	38%*	42%	39,6%
Métrorragies	5,4%	10,2%*	3,3%	6,6%*	4%	5,5%
Leucorrhées	3,2%	13,2%*				
Cancer endomètre	0,2%	0,8%*	0,1%	0,3%		

Problèmes cardiovasculaires et traitements hormonaux

	ATAC		BIG 1-98		IES	
	A	T	L	T	E	T
↗ cholestérol	NR		43,6%	19,2%*	42%	39,6%
E cardio vasculaire	4,1%	3,4%	9,5%	7,5%	42,6%	39,2%*
E vasculaire cérébral	2%	2,8%	1,4%	1,4%	NR	
E thrombo embolique	4,5%	6,9%*	1,5%	3,5%*	1%	1,9%*

Diminution du LDL cholestérol et du cholestérol total sous tamoxifène , tendance à l'effet inverse sous IA (résultats contradictoires à suivre)

Le gain de IA remis en cause

- ATAC:
 - Gain en survie sans rechute HR = 0,85
 - Pas de gain en survie globale HR = 1,0
- BIG 1-98
 - Gain en survie sans rechute HR = 0,82
 - Pas de gain en survie globale HR = 0,91 (ns)
- Définition de la SSR (rechute locale ou cancer du sein controlatéral ≠ métastase)
- Malades de bon pronostic, pas assez d'évènements

Le gain des IA remis en cause

- Pas de bénéfice en SG car excès de décès d'autres causes? Toxicité à long terme?

Décès	Sans rechute		différence	Avec rechute	
	A	T		A	T
Suivi	A	T	différence	A	T
33m	78	81	-3	122	122
68m	175	156	19	234	266
100m	279	242	37	350	382

Réserver les IA en cas de CI au tamoxifène, en cas de mauvaise métabolisation du tamoxifène (génotype CYP2D6), préférer les traitements séquentiels?

En pratique à St LOUIS

- Pour les nouvelles patientes N- ou N+ ménopausées RH +: Anastrozole ou Létrozole d'emblée pendant 5 ans
- Pour les patientes ménopausées N- ou N+ RH+ en cours de traitement par tamoxifène changement pour de l'Exemestane au bout de 2 ou 3 ans
- Pour les patientes qui terminent 5 ans de Tamoxifène et qui sont N+ : Létrozole 5 ans
- Pas d'inhibiteurs de l'aromatase avant la ménopause y compris en cas d'aménorrhée chimio induite

En pratique

- Ostéodensitométrie au début du traitement et 18 à 24 mois après
- Contrôle du cholestérol total, LDL et HDL
- Antalgiques si arthralgies et éventuellement AINS
- Si l'intolérance est majeure il est possible de changer d'inhibiteur ou de revenir au tamoxifène