



Quelle durée pour
l'hormonothérapie: 5 ans ? 10 ans?

XVIII Journées de Sénologie
Interactive

Caroline Cuvier. Septembre 2015

Durée optimale des traitements adjuvants:

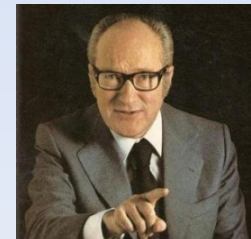
« 20 fois sur le métier remettez votre ouvrage »

	Années 70-80	Années 80-90	Années 90-2010	Années post 2010
chimio	12 -24 mois	12 → 6 mois	4 – 6 mois	≤ 4 cycles de la même association (ASCO)
hormono	12-24 mois	3 ans à « à vie »	5 ans	10 ans ?

Etudes Tamoxifène versus pas d'hormonothérapie

	Christie	Mouridsen	Nato	Scottisch, B14
durée Tam	1 an	1 an	2 ans	5 ans
↗ DFS	NS	S	S	S
↗ SG	NS	NS	S	S

Bénéfice PENDANT le traitement seulement



Méta –analyse 2001

= 28 essais 16 513 patientes

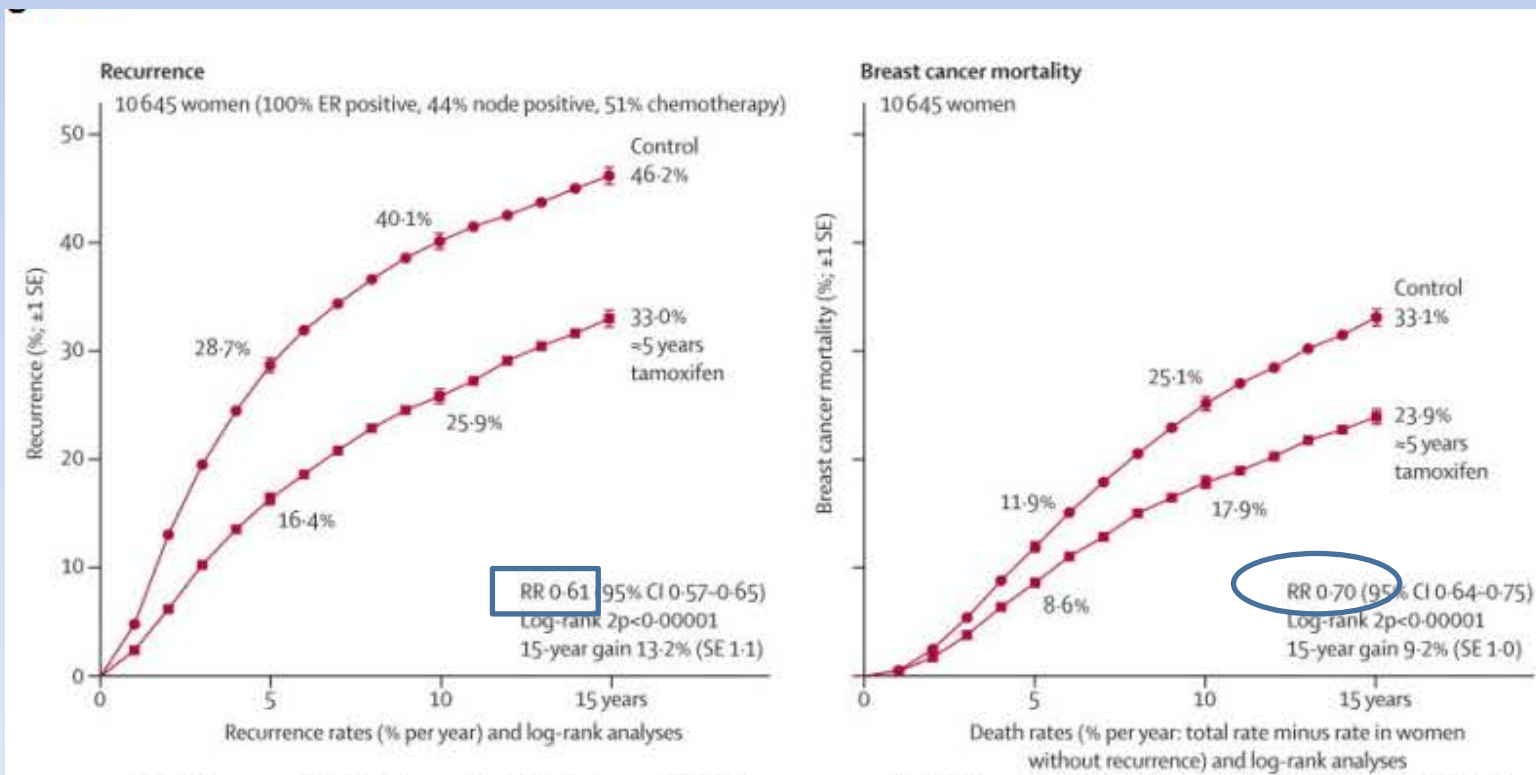
mortalité:

Tam \geq 2 ans: - 19%

Tam \leq 1 an : - 11%



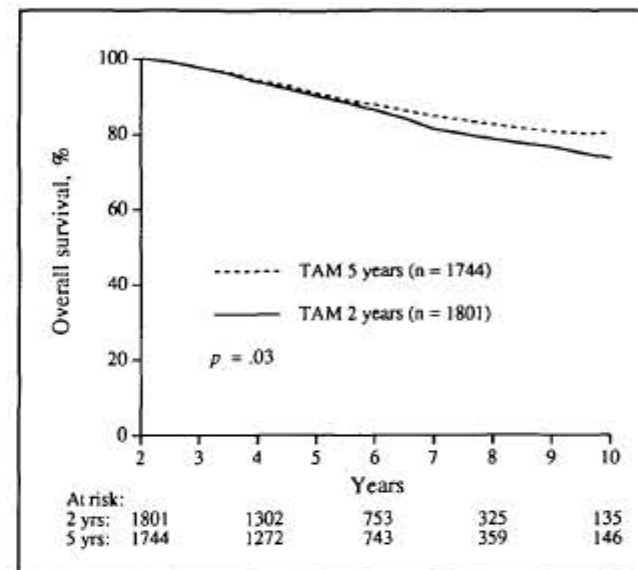
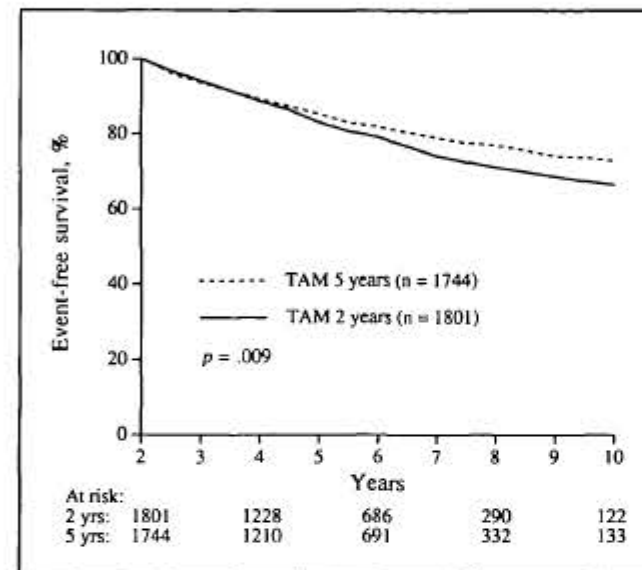
EBCTG 2011: TAM 5 ans versus abstension



Suivi médian = 13 ans

TAM 5 ans versus < 5 ans

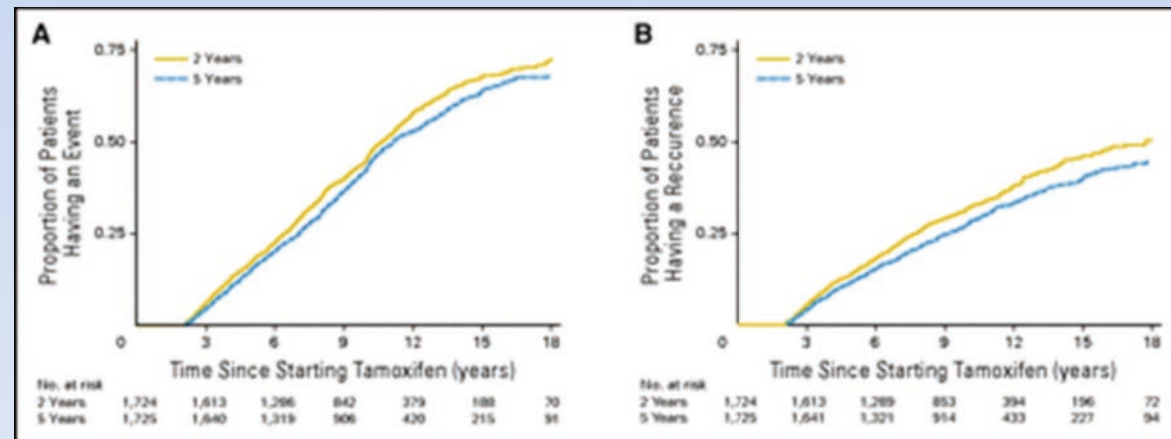
1. Swedish 1996: 5 ans versus 2 ans,
3887 patientes ménopausées RE+



TAM 5 ans versus < 5 ans

2. UK Trial : 5 ans versus 2 ans, 10-Year Follow-Up

3 499 patientes > 50 ans



P = 0,0008

A Hackshaw 2011

TAM 1 à 5 ans

Bénéfice relatif

	1 an	2 ans	5 ans	
Rechute	21%	29%	47%	(2p<0.00001)
Survie	12%	17%	26%	(2p=0.003)

- K de l'endomètre : 1-2 ans = x 2; 5 ans = x 4
- aucune sur-mortalité (RR=0.99)

- **Cancer controlatéral** : réduction du risque

1 an

2 ans

5 ans

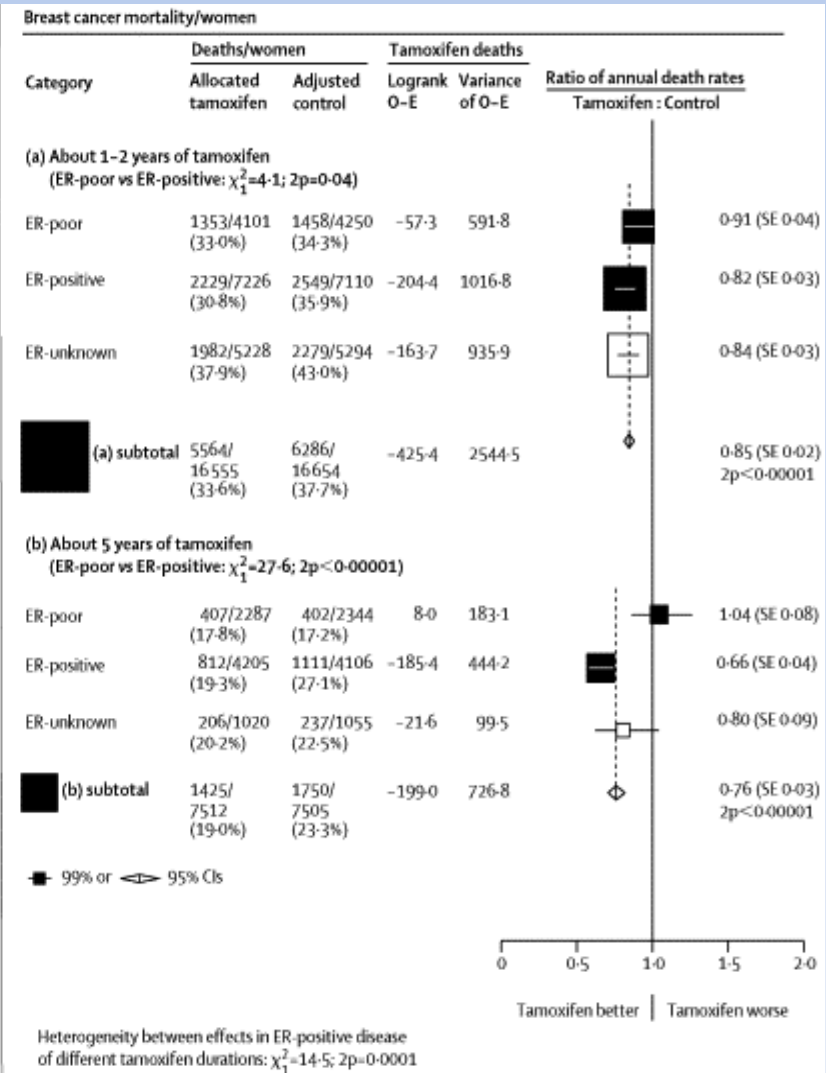
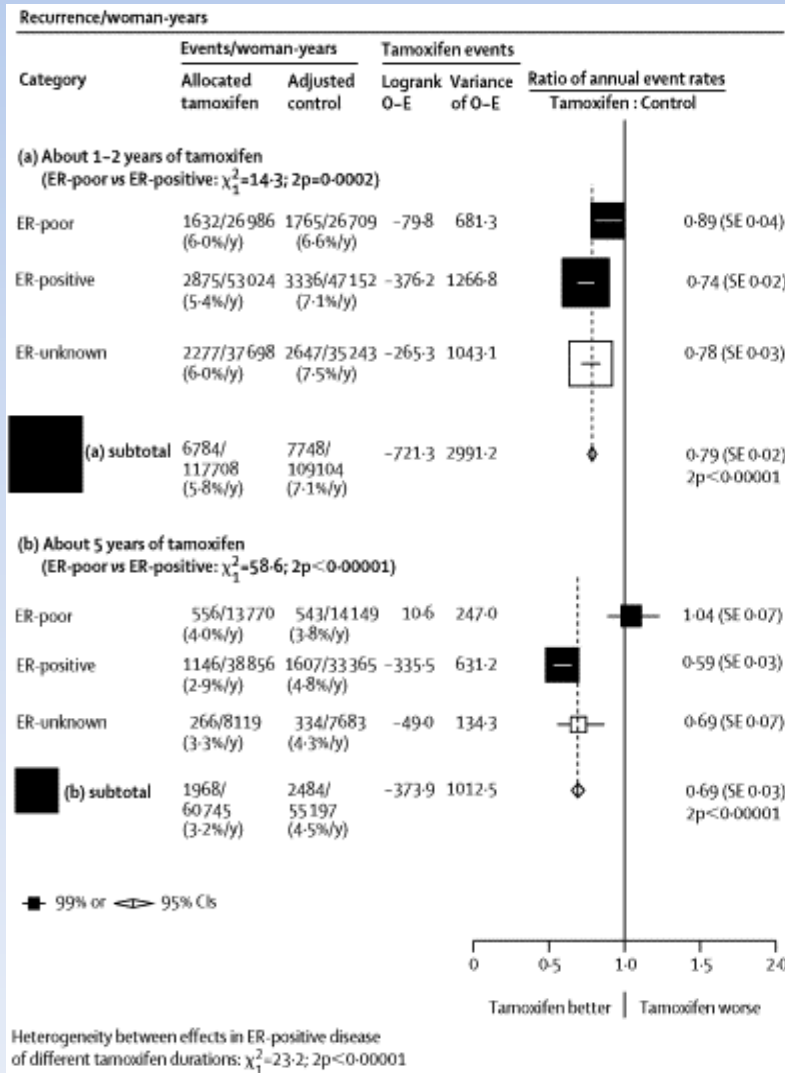
13%

26%

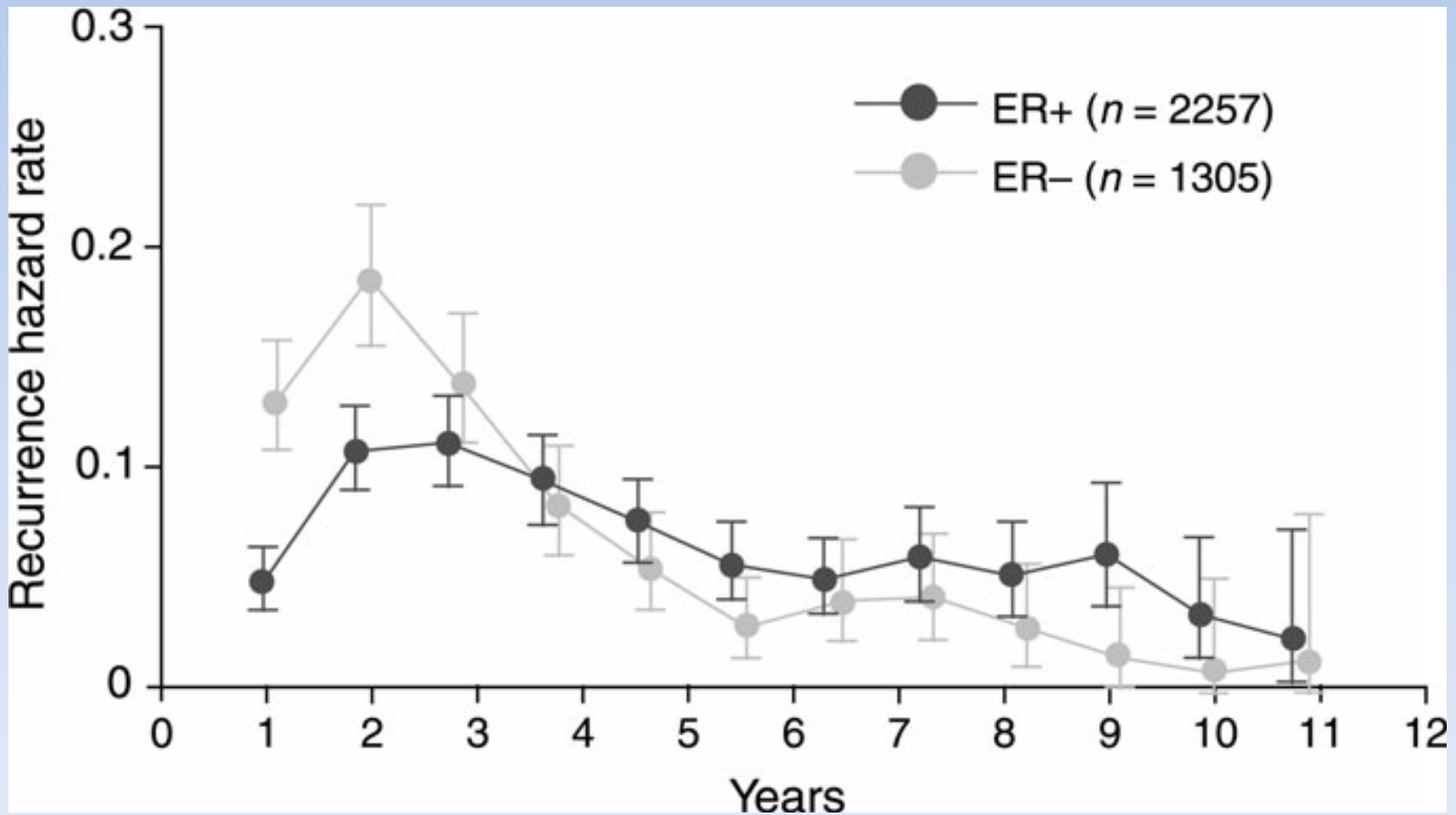
47%

Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG), 2005



Problème = récidives tardives



Date récidives selon RE

Cossetti et al

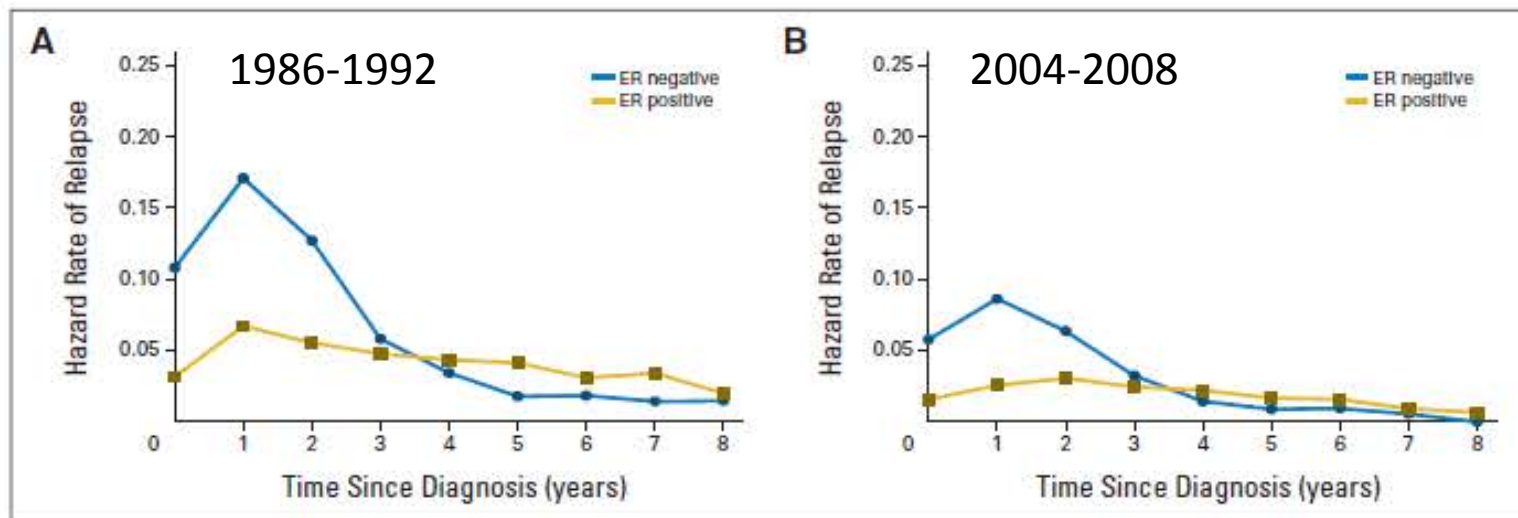
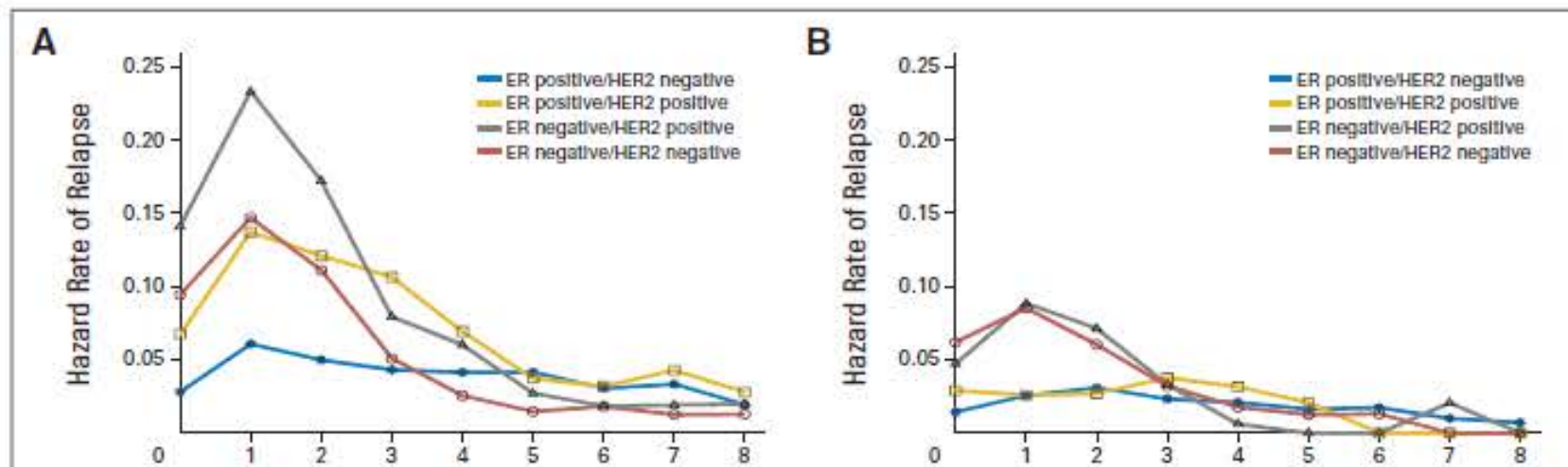


Fig 2. Hazard rate of relapse according to estrogen receptor (ER) status in (A) cohort 1 and (B) cohort 2.

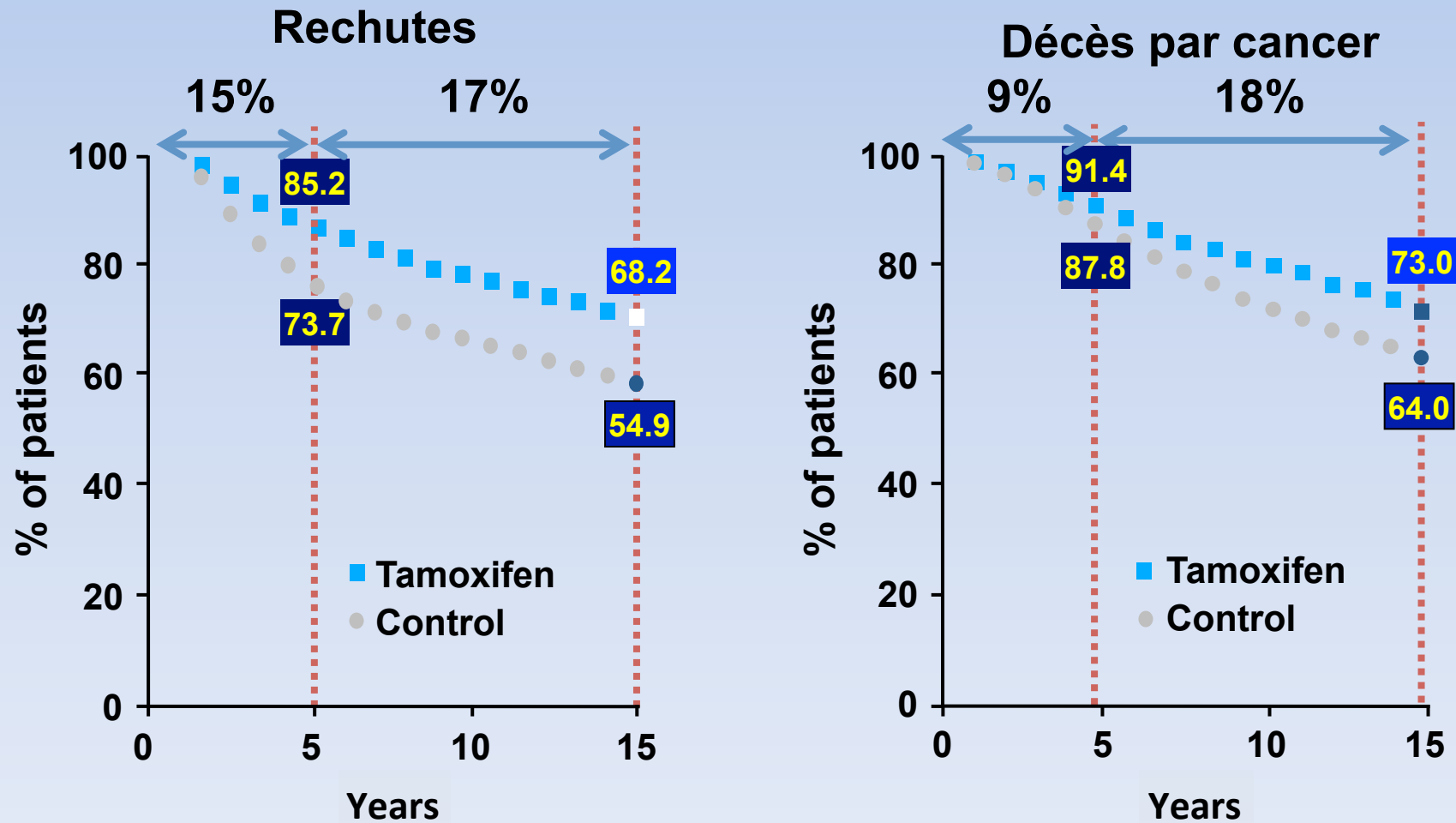
Date récidives selon RE, Her2

Breast Cancer Recurrence and Outcome Patterns



Rachel J D JCO 2014

Tumeurs RH+: rechute et décès avec ou sans tamoxifène

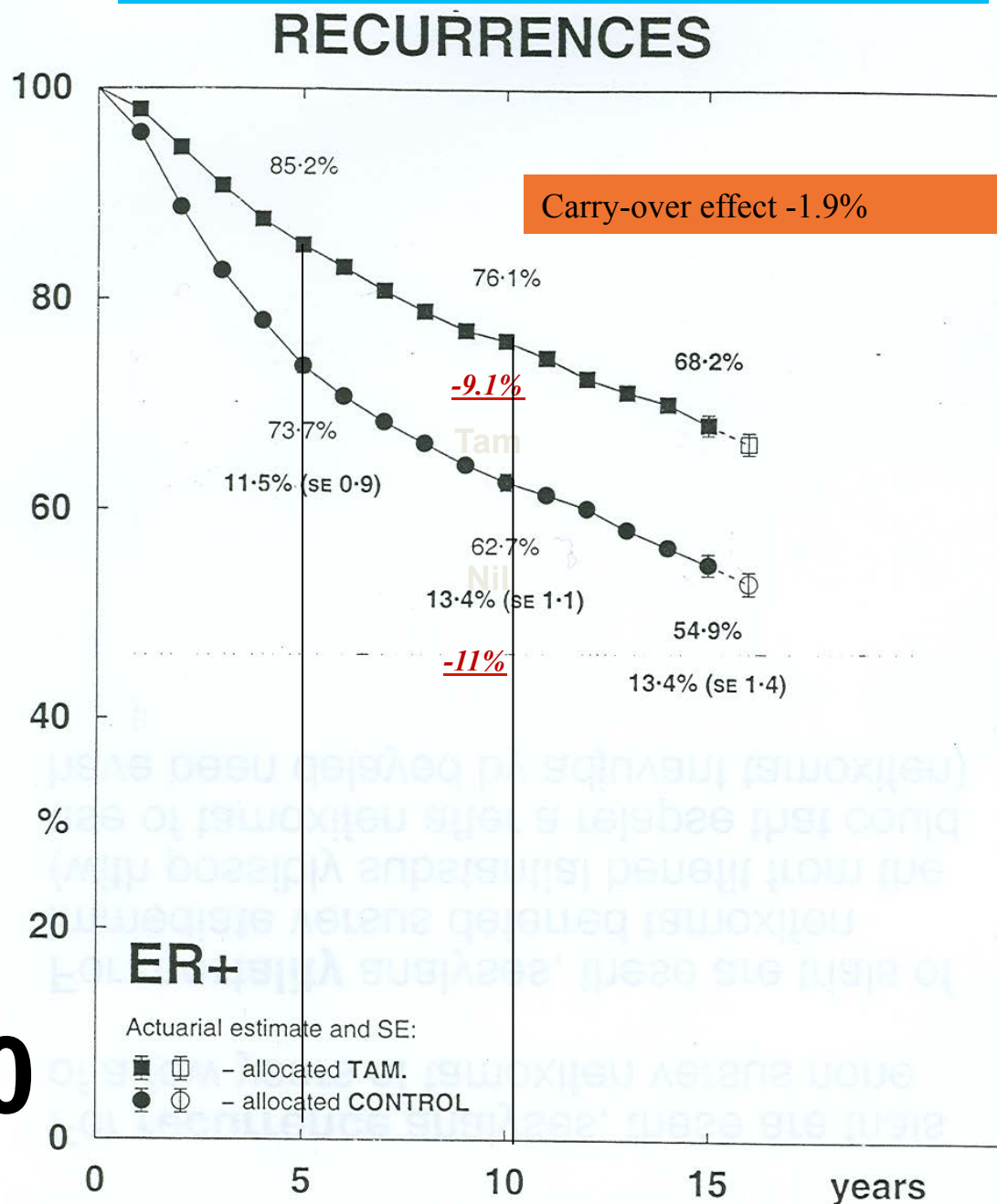


30 081 patientes

Tamoxifène 5 ans vs. rien

Risque de rechute après
5 ans de tamoxifène
...EBCTCG
30.081 patientes

**EBCTG
Overview
Lancet 2000**



→TAM pdt 5 ans

- **Problème = récidives tardives**

Taux annuel de rechute de 2% pendant au moins 15 ans pour les patientes RE + (Saphner T JCO 1996)

symposium article

Annals of Oncology

Table 1. Five years of adjuvant tamoxifen reduces the risk of recurrence and death, compared with placebo, in women with hormone-responsive breast cancer, and has a substantial carry-over effect [1]

Follow-up	Breast cancer recurrences (%)				Breast cancer deaths (%)			
	Tamoxifen	Control	Benefit	<i>P</i> value	Tamoxifen	Control	Benefit	<i>P</i> value
5 years	15.1	26.5	11.4		8.3	11.9	3.8	
10 years	24.7	38.3	13.6		17.8	25.7	7.9	
15 years	33.2	45	11.8	<0.00001	25.6	34.8	9.2	<0.00001

Annal oncol
2007 Sep;18 Suppl 8:viii18-25

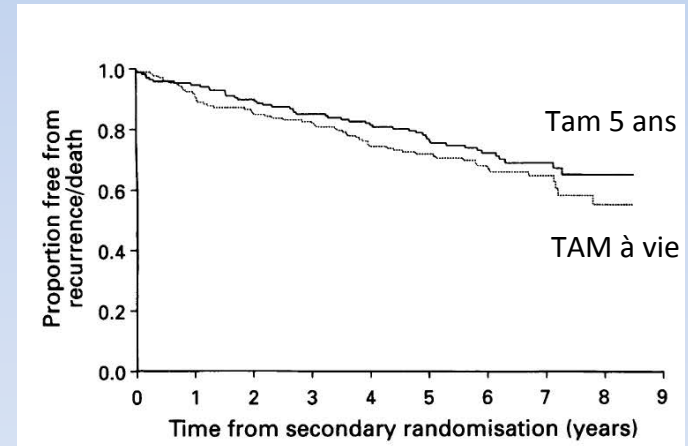
Études Tamoxifène > 5 ans

- Scottisch CTBG: *Stewart 1996*
- NSABP B14 (extension): *Fisher 2001*
- ECOG: *Tormey 1996*
- ATLAS: *Davies 2012*
- ATTOM: *Gray 2013*



Scottisch (Stewart HJ 1996)

- Arrêt Tam à 5 ans ou poursuite « à vie »
- 342 patientes; 60% RH- ou ?
- Suivi médian = 6,2 ans
- **Moins** d'événements
si **arrêt** TAM (NS)
HR événements = 1,27 (0,87-1,85)
- + de K endomètres ($p = 0,064$) si extension



ECOG (Tormey DC 1996)

- 193 patientes pré et post ménopausées N+ post-chimio en rémission après 5 ans TAM
- 70% RH+
- Rando: stop TAM ou poursuite TAM jusqu'à récurrence

→ Pas de différence
à 5 ans

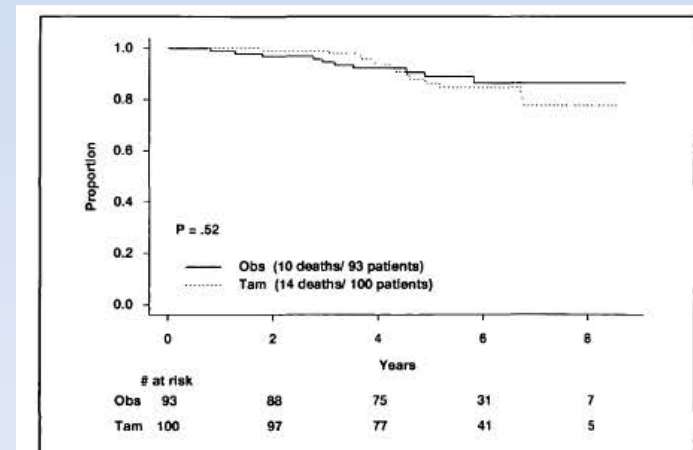
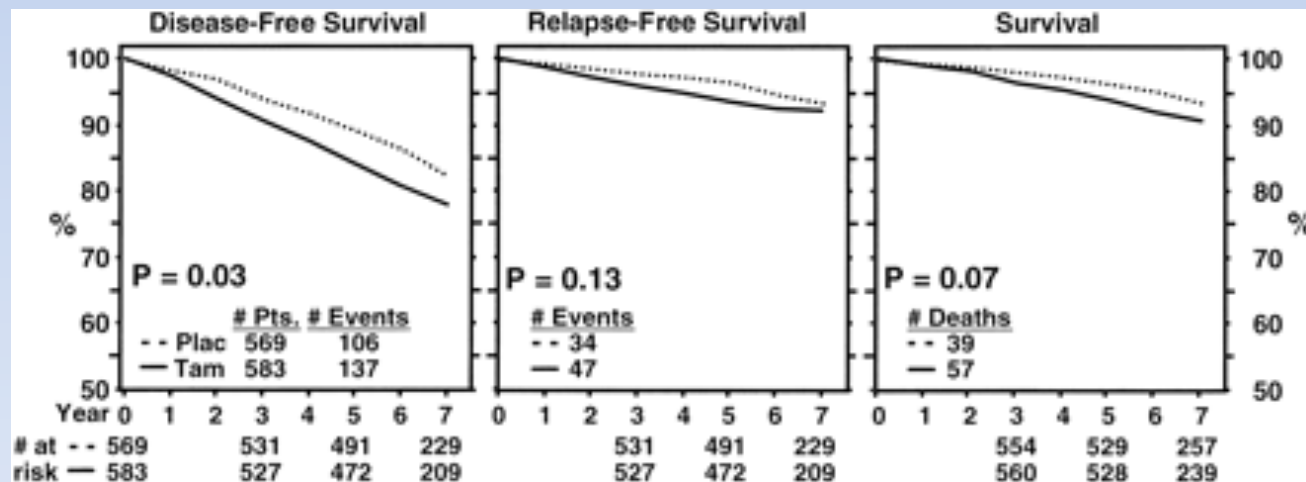


Fig. 3. Overall survival according to treatment for all patients. The total number of events/number of patients

Survie globale

NSABP-B14 (extension)

1150 patientes N- **RE+** en rémission après 5 ans de tamoxifène:
+ 5 ans Tam (-) ou placebo (...)



À 7 ans: DFS en faveur placebo

DFS 7 ans = 82% versus 78% (p = .03)

SG 7 ans = 94% versus 91% (p = .07)

Fisher 2001

Durée Tamoxifène: 26 000 patientes

18 000 : 5 ans versus 1-2 ans

8 000 : 10 ans versus 5 ans

méta-analyse 2005

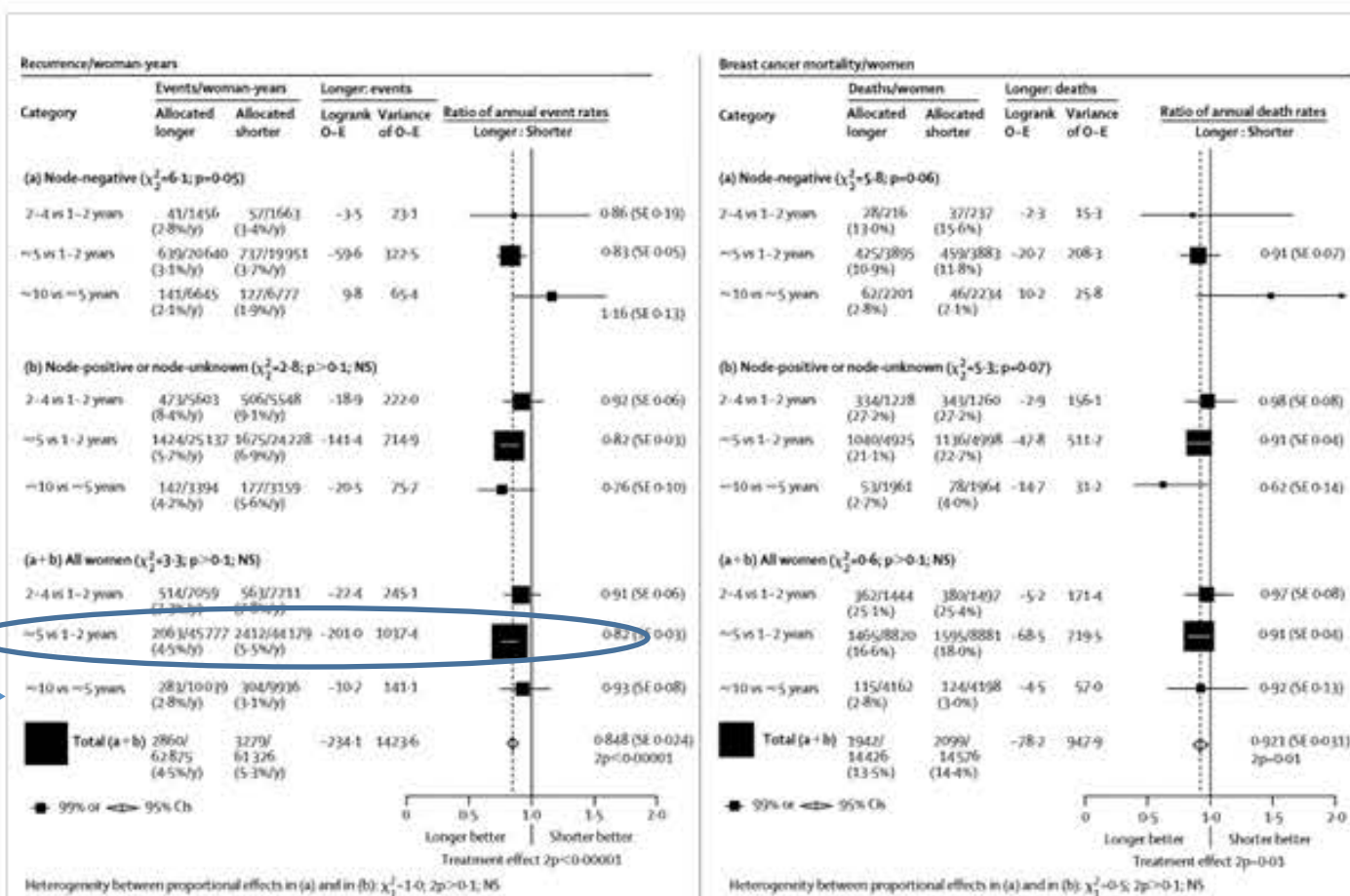


Figure 11.

Longer versus shorter tamoxifen duration in ER-positive (or ER-unknown) disease, by treatment type and nodal status: event rate ratios



Clinical alert U.S. National Cancer Institute:
“all available evidence indicates that **5 years of tamoxifen** is a reasonable standard for the adjuvant setting” for all women of any age with invasive hormone receptor–positive Breast cancer. (2014)



ATLAS

Critères d'inclusion:

RE+ en rémission complète après 5 ans
Tamoxifène; pré et post-ménopause.

6848 patientes randomisées entre prolongation 5 ans et « rien » entre 1996 et 2005

54% N-

10% pré-ménopausées

Suivi = 8 ans

Davies 2013



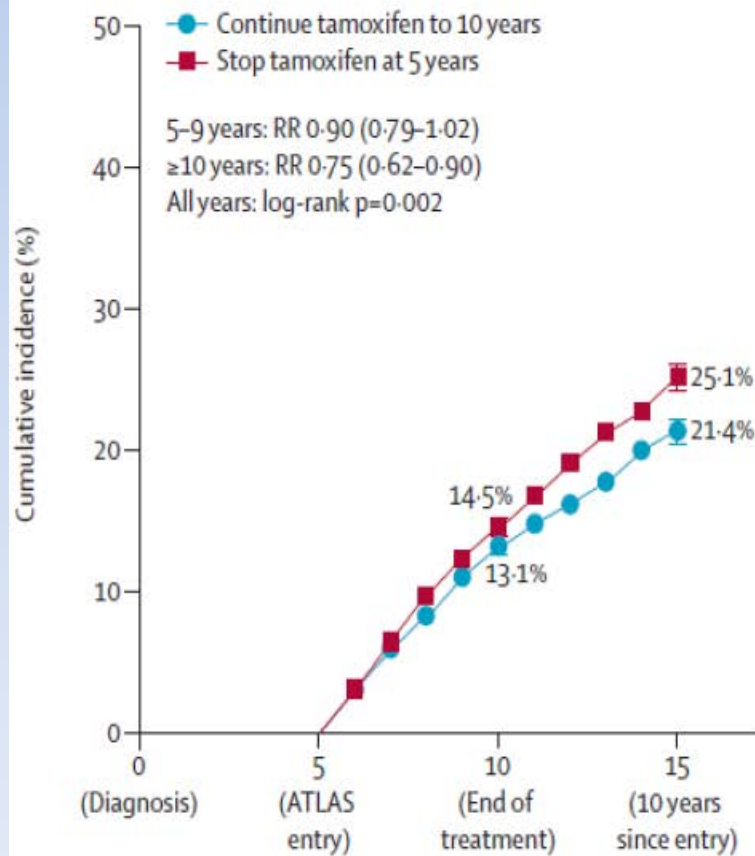
ATLAS

Suivi = 8 ans

	<u>5 ans</u>	<u>10 ans</u>	
Récidives:	711	617	S
Décès (KS)	397	331	S
Décès:	722	539	S

Rechutes

1328 rechutes



Chez les patientes RE +

TAM

617 rechutes / 3428

Contrôle

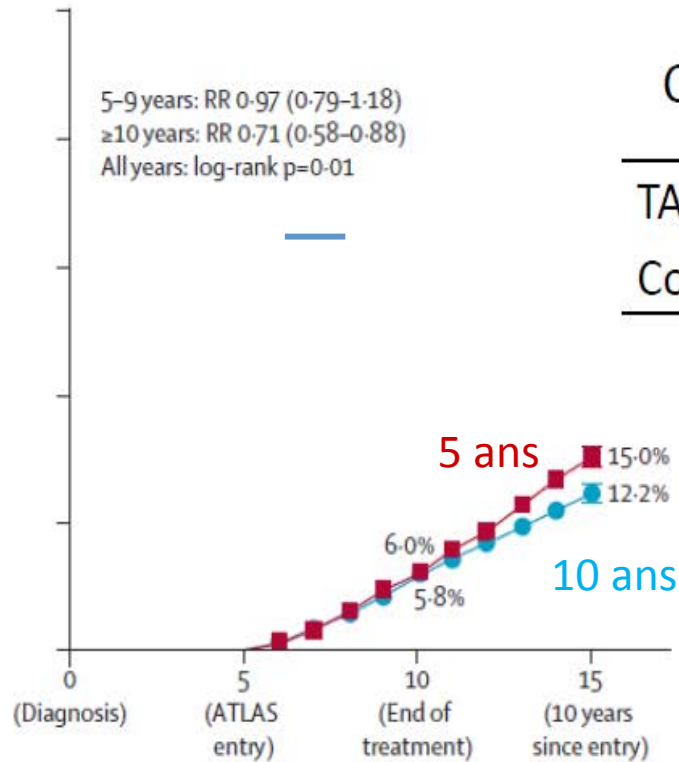
711 rechutes / 3418

RR 0.84

IC95% [0.76-0.94] p=0.002

- Bénéfice identique dans tous les sous-groupes

Décès par cancer du sein



Chez les patientes RE +

TAM 331 décès par cancer du sein/3428

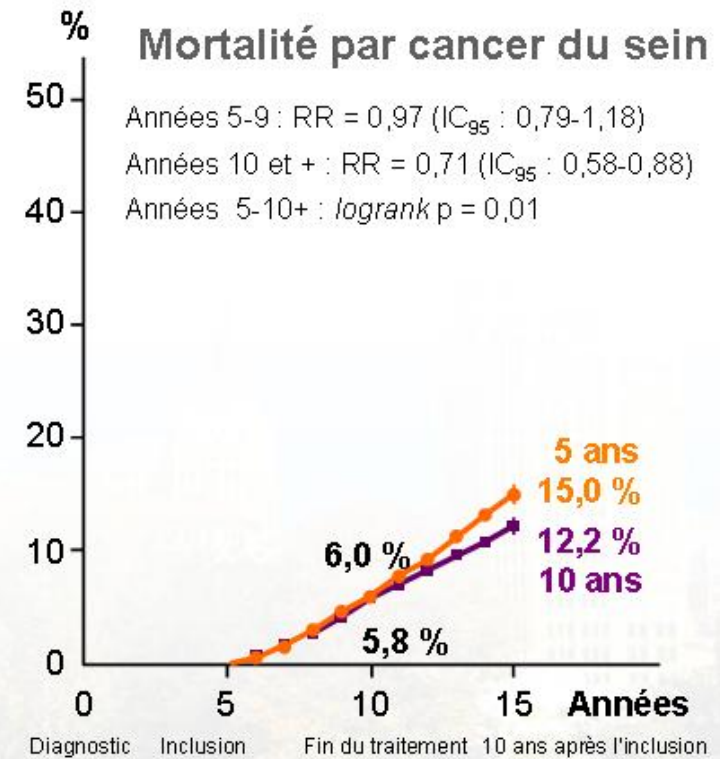
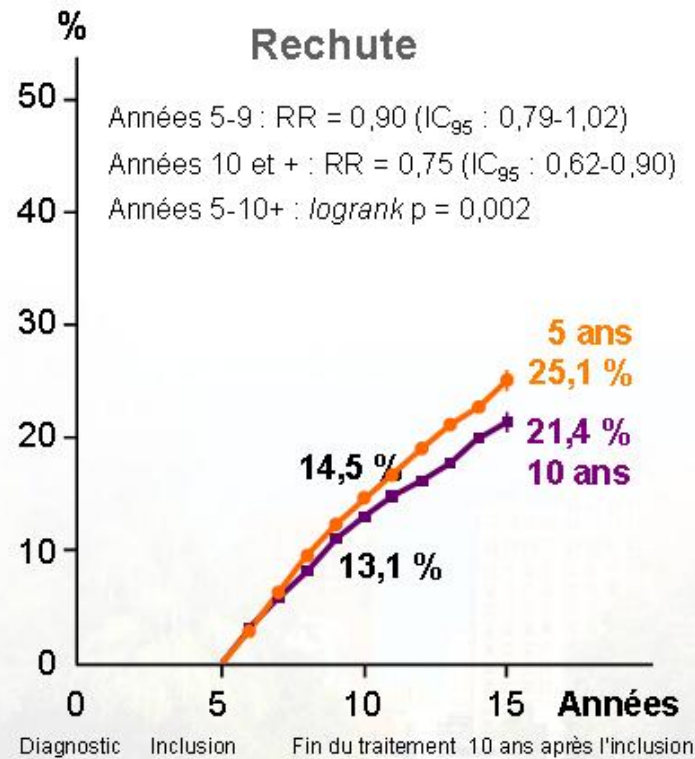
Contrôle 397 décès par cancer du sein /3418

Décès toutes causes

TAM 639 décès /3428 (18.6%)

Contrôle 722 décès /3418 (21.1%)

p=0.01



En valeur absolue:

- 3,7%

-2,8%

Cancer RE+ : 5 versus 0 ans (méta-analyse)
 et 10 versus 5 ans (essai ATLAS) de tamoxifène
Décès par cancer du sein (RR), par période

	Méta-analyse (n = 10 645)	Essai ATLAS (n = 6 846)	<u>10 versus 0 ans</u> de tamoxifène (estimé par le <i>produit</i> des RR)
Années 0-4	0,71[‡] (IC ₉₅ : 0,62-0,80)	(1,0)	0,71[‡] (IC ₉₅ : 0,62-0,81)
Années 5-9	0,66[‡] (IC ₉₅ : 0,58-0,75)	0,97 (IC ₉₅ : 0,79-1,18)	0,64[‡] (IC ₉₅ : 0,50-0,82)
Années 10 et +	0,73[†] (IC ₉₅ : 0,62-0,86)	0,71[§] (IC ₉₅ : 0,58-0,88)	0,52[‡] (IC ₉₅ : 0,40-0,68)

[†]p = 0,0001 ; [‡]p < 0,00001 ; [§]p = 0,0016.

10 ans Tamoxifène: réduction mortalité = 1/3 pendant les 10 premières années
 = 50% pendant les 10 années suivantes



Toxicité

	5 ans	10 ans
Cancers endomètre	1,6%	3,1%
		$p=0,002$
Décès/K endo	0,2%	0,4%
<i>Patientes non ménopausées au diagnostic: pas de différence en incidence K endomètre</i>		
+ d'embolies pulmonaires	RR = 1,87	$p=0,01$



ATTOM

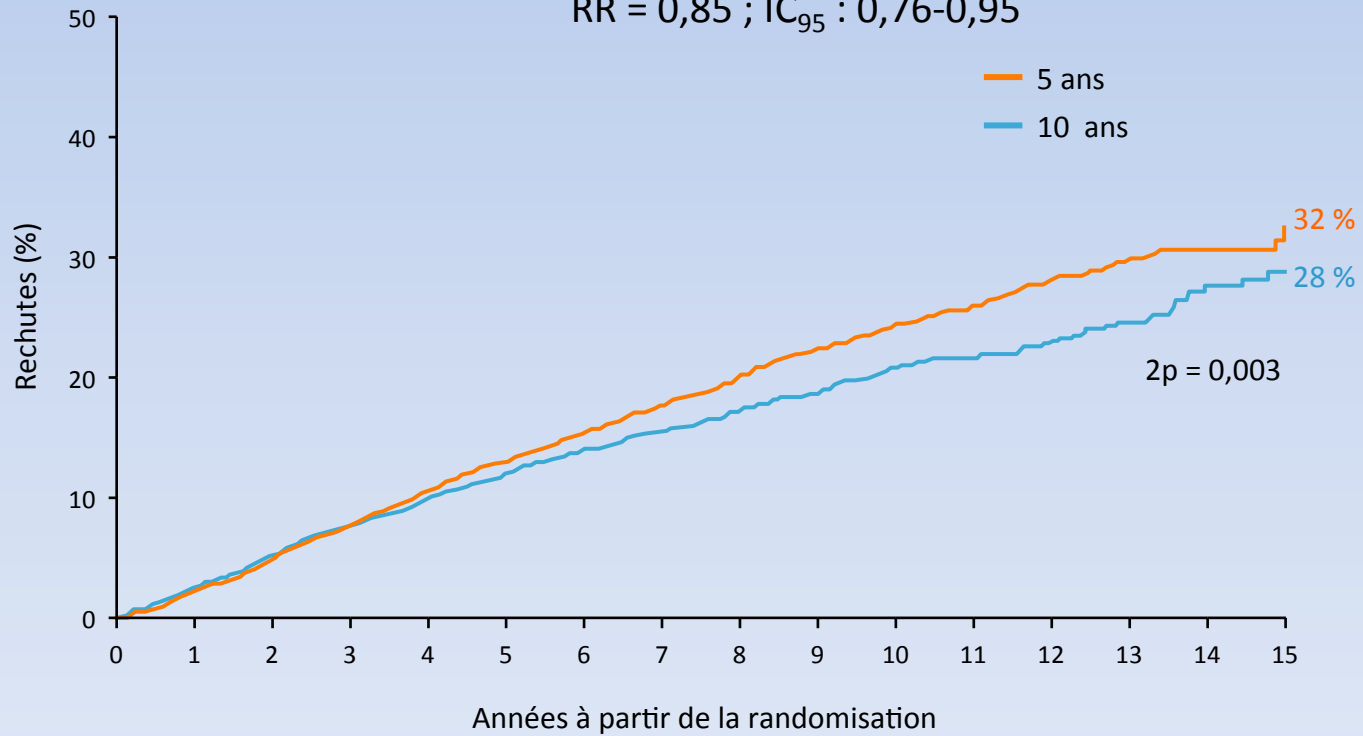
- 6953 patientes non RH-
- En rémission complète après 5 ans TAM
- Randomisation = + 5 ans Tam ou stop
- 70% d'observance

aTTom



580 versus 672 rechutes : 16,7 % versus 19,3%

RR = 0,85 ; IC₉₅ : 0,76-0,95



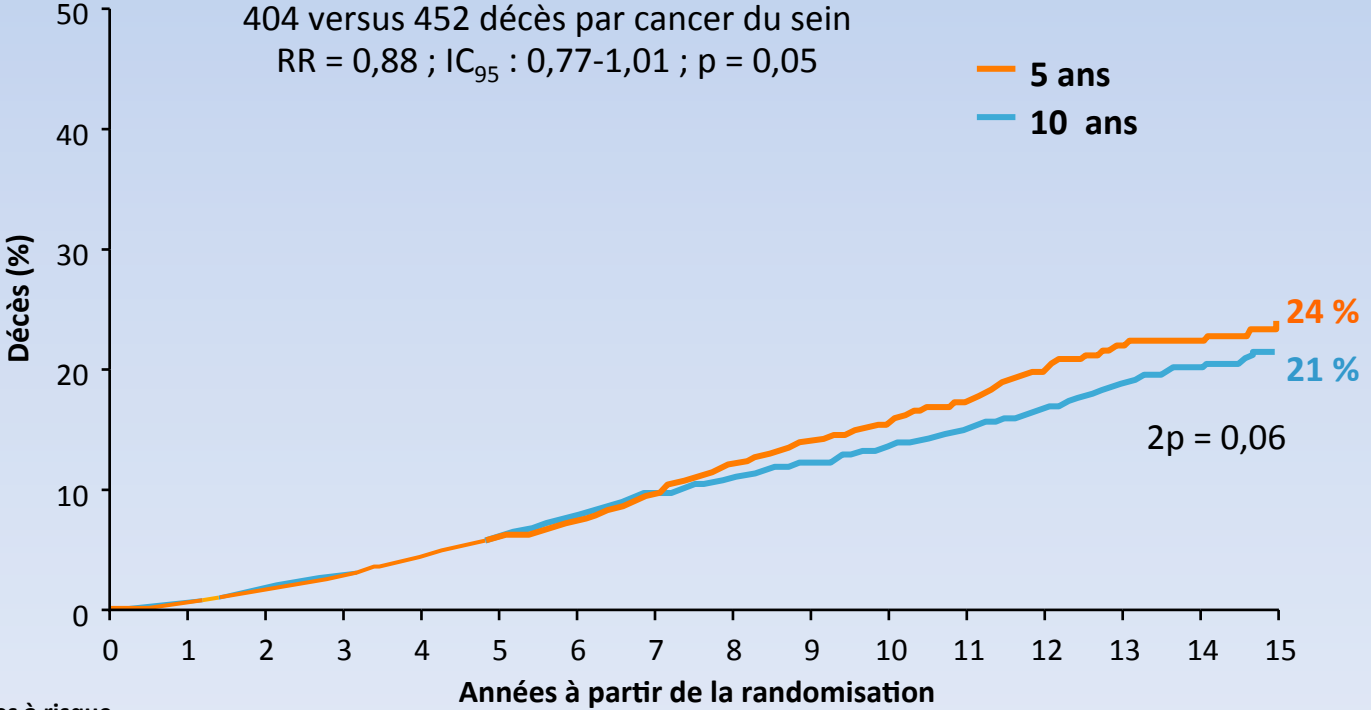
Patientes (n)

10 ans	3 468	3 283	3 113	2 933	2 754	2 515	2 210	1 959	1 576	1 239	924	682	463	314	190	101
5 ans	3 485	3 305	3 139	2 928	2 714	2 453	2 180	1 908	1 527	1 143	843	618	429	275	164	87

aTTom



Décès par cancer du sein



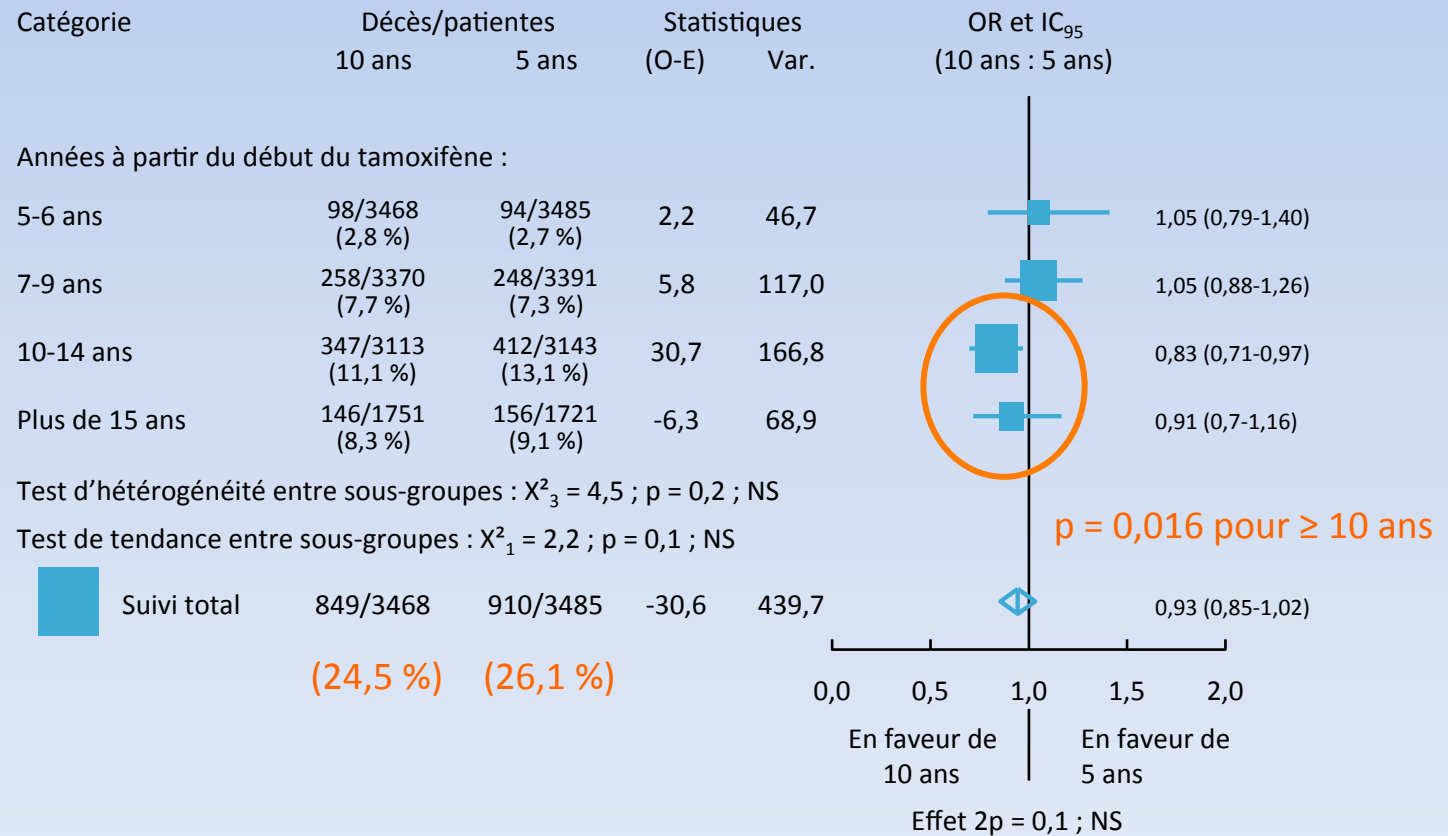
Patientes à risque

— 5 ans	3485	3399	3293	3145	2981	2748	2482	2206	1785	1347	1013	743	520	334	207	116
— 10 ans	3468	3384	3275	3143	2972	2753	2474	2207	1804	1419	1066	794	551	369	226	130

ASCO® 2013 - D'après Gray R et al., abstr. 5 actualisé

aTTom

Survie globale en fonction du traitement et de la durée de suivi



aTTom

	10 ans, n (%)	5 ans, n (%)	Ratio (IC ₉₅)	p
Cancers de l'endomètre	102 (2,9)	45 (1,3)	2,20 (1,31-2,84)	p < 0,0001
Décès par cancer de l'endomètre	37 (1,1)	20 (0,6)	1,83 (1,09-3,09)	p = 0,02



ATLAS + aTTom méta-analyse



**Mortalité par cancer du sein (cancers RH+)
RR* par période de suivi**

	aTTom (n = 6 934 RH+/UK)	ATLAS* (n = 10 543 RE+/ UK)	aTTom et ATLAS combinés (n = 17 477 RE+/ UK)
5-9 ans	1,08 (0,85-1,38)	0,92 (0,77-1,00)	0,97 (0,84-1,15)
Plus de 10 ans	0,75* (0,63-0,90)	0,75* (0,63-0,90)	0,75* (0,65-0,86)
Toutes périodes	0,88** (0,74-1,03)	0,83** (0,73-0,94)	0,85** (0,77-0,94)

* p = 0,007
** p = 0,1

* p = 0,002
** p = 0,004

* p = 0,00004
** p = 0,001

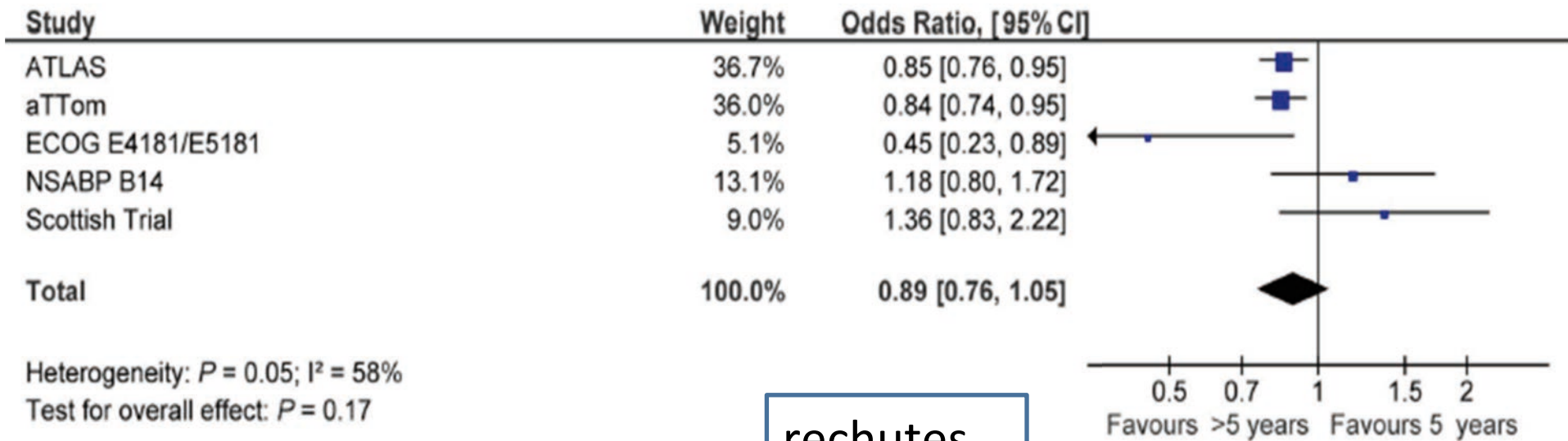


Méta-analyse aTTom + ATLAS



- Bénéfice en survie sans rechute
- Réduction de la mortalité / cancer du sein:
RR= 0,85 (0,77–0,94) p = 0,001
- Bénéfice en survie globale:
RR 0,91 (0,84–0,94) p = 0,008
- Bénéfice seulement après la dixième année

Méta-analyse 5 études



- Rechute: RR = 0,89 (0,76-1,05)
- Mortalité: RR = 0,99 (0,84-1,16)
- Cancer de l'endomètre: RR = 2,06 (1,65-2,58)

TAM 10 ans, patientes RE+

- 10 ans versus 5 ans:

diminution récidives à partir 7^{ème} année

décès

10^{ème}

- 10 ans versus rien:

diminution mortalité par KS de 1/3 dans les 10 premières années et de 50% ensuite.

Mais: + de cancers de l'endomètre et d'embolies pulmonaires (moins d'infarctus myocarde)

Et les anti-aromatases?

= hormonothérapie standard après la ménopause

Consensus actuel = 5 ans (AA d'emblée)



Létrozole après Tamoxifène = MA17

- 5187 patientes ménopausées en rémission complète après

- Rand

- Duré

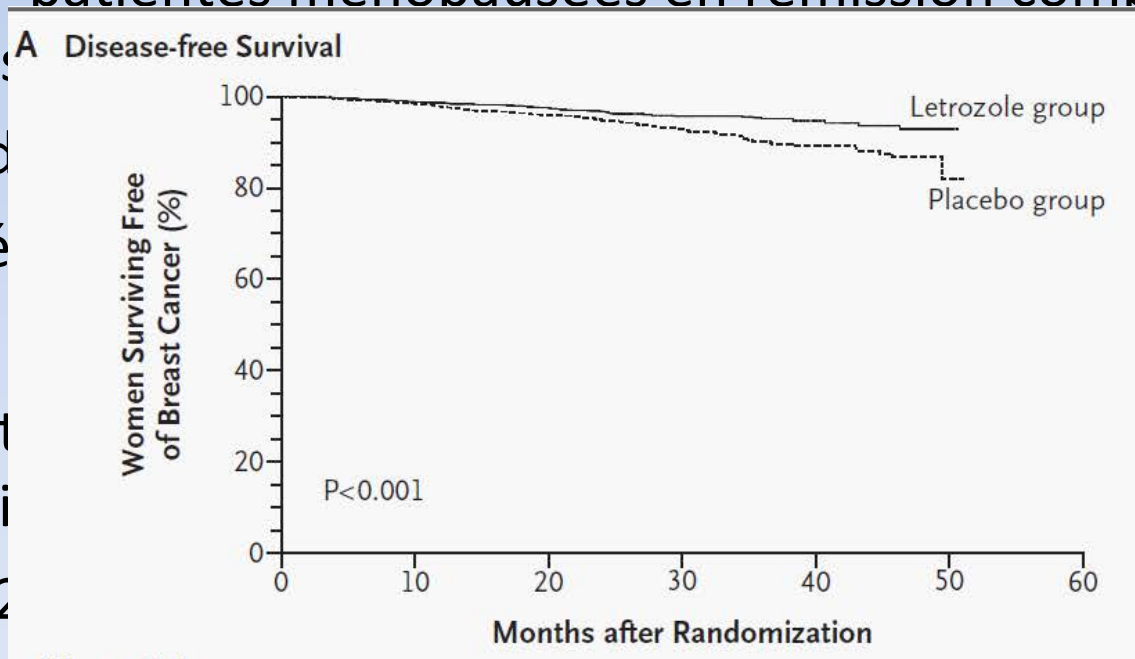
- Arrêt médi

132

75 pour létrozole

HR = 0,58 (0,45-0,75) (p = 0,00008)

Goss PE, JNCI 2005



ans de

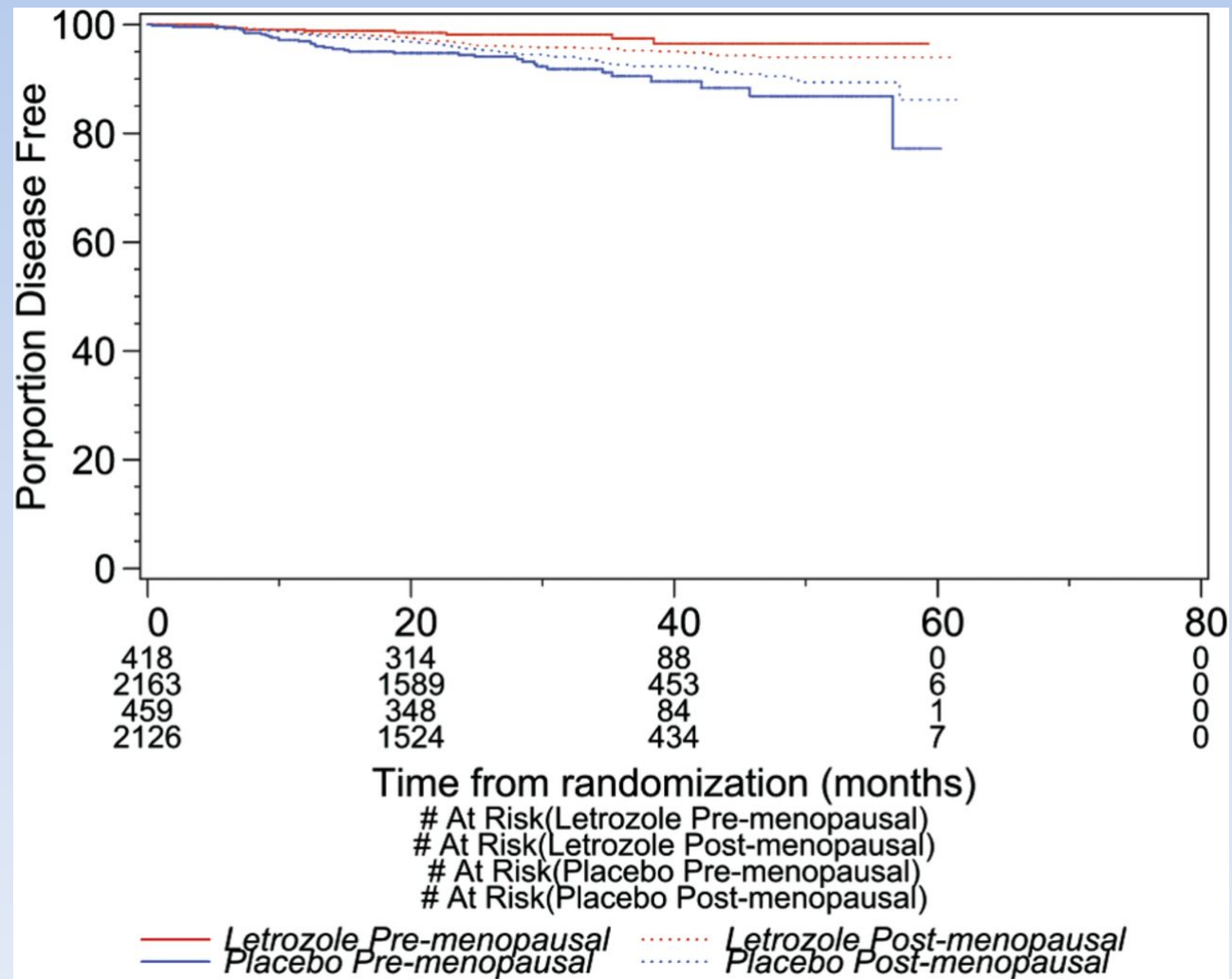
Létrozole après Tamoxifène

- Survie sans événement à 4 ans
létrozole : 93%
placébo : 87 % $p < 0,001$
- Rq: en valeur absolue 4,1% de rechutes sous placebo contre 2,4% sous létrozole
- Pas de différence en mortalité:
HR = 0,82 (0,57-1,19) $p = 0,25$
- mais bénéfice significatif pour N+
HR = 0,61 (0,38-0,98) $p = 0,04$

Létrozole après Tamoxifène

	Létrozole (N = 2575)	Placebo (N = 2582)
<i>Rechutes</i>	61 (2,4%)	106 (4,1%)
- locales (sein)	6	19
- paroi	2	7
- ganglionnaires	6	4
- à distance	47	76
<i>Cancer controlatéral</i>	14	26

MA17: survie sans récurrence selon traitement et statut ménopausique.

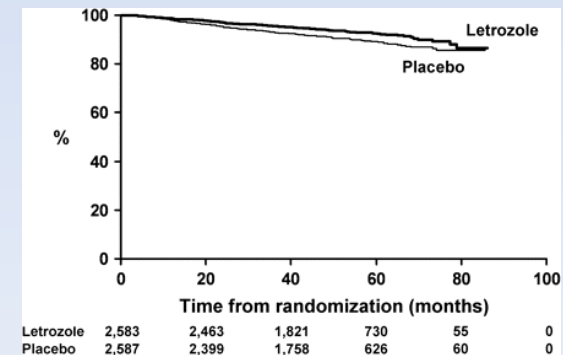


MA-17 à 64 mois

- 66 % (1579 patientes): cross-over (placébo → létrozole)
- Temps médian depuis arrêt TAM = 2,8 ans
- À 64 mois (en ITT):

DFS: HR = 0,68 (0,58-0,83) $p < 0,001$

SG : HR = 0,99 (NS)



Létrozole après Tamoxifène

Effets indésirables	Létrozole	Placebo	p
BVM	47,2%	40,5%	< 0,001
Métrorragies	4,3%	6%	0,01
Arthrites	5,6%	3,5%	< 0,001
Arthralgies	21,3%	16,6%	< 0,001

Létrozole après Tamoxifène

Effets indésirables	Létrozole	Placebo	p
Myalgies	11,8%	9,5%	0,02
Ostéoporose	5,8%	4,5%	0,07
Fractures	3,6%	2,9%	ns
Évènements cardio-vasculaires	4,1%	3,6%	ns

MA17 causes de mortalité

- 256 décès au cours du suivi:
 - 102 par cancer du sein, 50 par un autre cancer, 100 d'autres causes, 4 de cause inconnue
 - 60% de décès pour une autre cause que le cancer du sein (72% pour les femmes de plus de 70 ans, 48% avant 70 ans)
 - Le risque de décès d'une autre cause est significativement associé à l'existence d'une maladie cardiovasculaire antérieure ($p = 0,002$)

Extension ABCSG 6

- Patientes ménopausées RH+ initialement randomisées entre

Tamoxifène

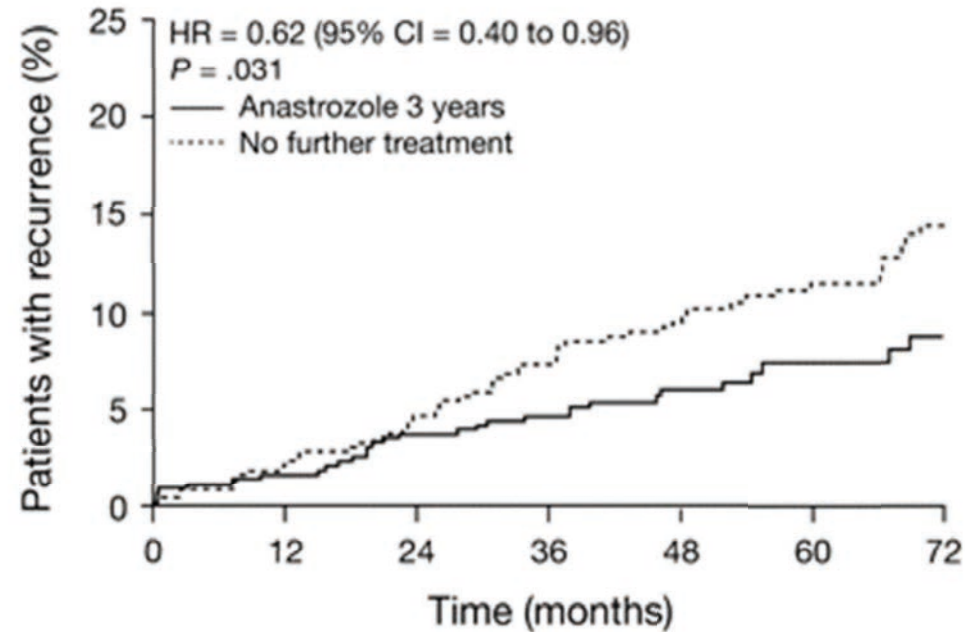
- 852 patientes

- 2^{ème} ligne de traitement

S

T

À



Number at risk:

Anastrozole	386	370	354	332	269	188	96
No further treatment	466	444	418	377	301	201	117

en faveur anastrozole

pas de différence en survie globale

NSABP B 33

- 1598 patientes ménopausées RH+ en rémission après 5 ans tamoxifène
- Rando : éxémestane 5 ans versus placebo
- Arrêt prématuré /essai MA17
- Suivi médian = 30 mois
- Bénéfice en survie sans évènement à 4 ans:
96% vs 94% p = 0,004

Méta-analyse des essais « extension AA »

- Suivi médian = 2,5 ans
- Prolongation HT par inhibiteur aromatasés:
 - diminution de 2,9% (valeur absolue) de l'incidence des événements
 $p < 0,00001$
 - Pas de bénéfice significatif en survie (amélioration de 0,5% $p = 0,11$)

Prolongation par AA post 5 ans TAM: conclusion

- Diminution récurrences (3%)
- ≈ Pas de bénéfice en mortalité
- + d'effets secondaires, en particulier chez pré-ménopausées au diagnostic



Questions



1. AA d'emblée le + souvent en post-ménopause:

→ Intérêt prolongation au-delà 5 ans?

Essais en cours: post 2-5 ans HT (Tam ou AA):
AA 5 ans versus placebo ou versus 2-3 ans
même AA:

MA17R / NSABP 42 /IDEAL /ABCSG 16

Questions

2. TAM (5 ans) ou AA (5 ans) après 5 ans TAM
chez patientes non ménopausées au diagnostic?

- Comparaisons indirectes en faveur AA
- Études switch TAM → AA en faveur switch
- Mais probablement – bonne tolérance
prolongation par AA que TAM chez les +
jeunes.

Questions

3. Prolongation hormonothérapie: pour qui?

- ❖ Peu de récurrences après 5 ans HT:
 - MA17: DFS à 9 ans après 5 ans Tam pour groupe placebo = 87%
 - ATLAS: récurrences pour groupe 5 ans TAM = 14% à 10 ans
- ❖ ≈ Pas de bénéfice en survie
- ❖ Toxicité de l'extension de traitement

→ sélectionner les patientes

Qui nécessite un traitement prolongé?

- Les patientes N+ ? (MA17)
- Les patientes RE +, RP +? (MA17)
- Les lumorales B (Ki67 élevé) (Bianchini G)
- Tests génomiques (PAM50, oncoType, endopredict, BCI, ...)

Qui nécessite un traitement prolongé?

Facteurs prédictifs efficacité prolongation HT?

- oncotypeDx?

- PAM50 (?)



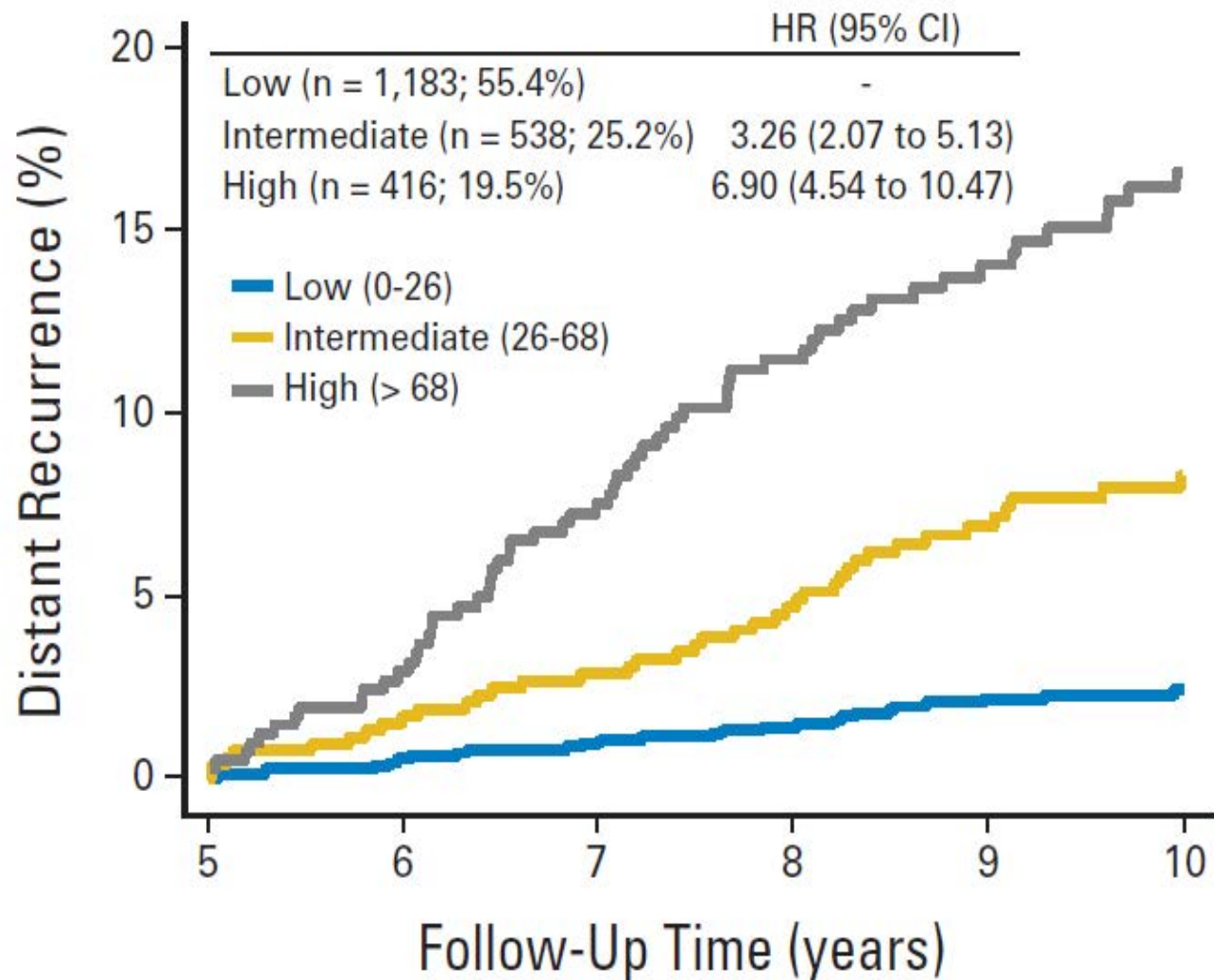
Prédiction évolution entre 4^{ème} »
et 10^{ème} » année

└ sélection patientes à risque élevé
après 5 ans

- Endopredict : prédiction risque après 5 ans
hormonothérapie

- BCI (++) pour rechutes tardives) IHC4

Rechutes tardives et PAM50



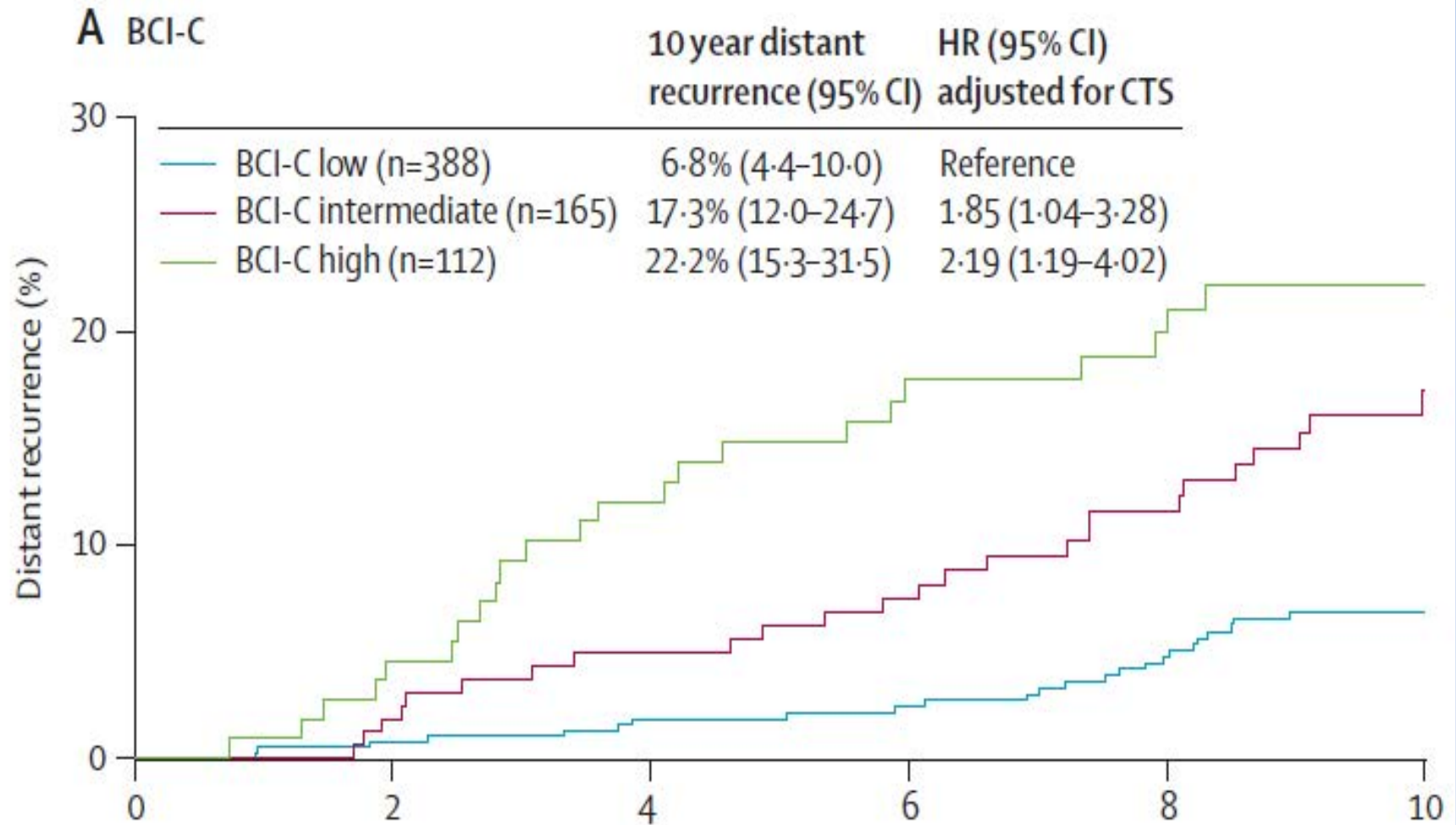
Comparaison de tests

- Étude rétrospective à partir de 665 tumeurs RH+ N- de l'étude ATTAC (patientes ménopausées)
- Comparaison entre BCI, oncotype et IHC4
 - Risque de rechute en fonction de BCI
 - Bas risque: 6,8%
 - Risque intermédiaire: 17,3%
 - Haut risque: 22,2% $p < 0,0001$
 - Facteur prédictif plus puissant que oncotype (HR = 1,48 $p = 0,0002$) et aussi prédictif que IHC4
 - Le test BCI semble le plus puissant pour les rechutes tardives

BCI, IHC4

- Breast Cancer Index:
 - Test basé sur le MGI (molecular grade index) qui repose sur 5 gènes évaluant la prolifération et sur HOXB13/IL17BR (apoptose) plus prédictif des rechutes tardives
- IHC4:
 - RE, RP, Ki67, HER2

BCI



Comparaison entre les tests pour les patientes RE +, N-, HER2-

Multivariate including clinical treatment score

BCI

NO	2.30 (1.62-3.27)	22.69 (p<0.0001)	2.77 (1.63-4.70)	15.42 (p<0.0001)	1.95 (1.22-3.14)	7.97 (p=0.0048)
NO HER2-negative	2.49 (1.68-3.68)	21.99 (p<0.0001)	3.26 (1.69-6.30)	13.65 (p=0.00023)	2.12 (1.30-3.47)	9.453 (p=0.0021)

21-gene recurrence score

NO	1.48 (1.22-1.78)	13.68 (p=0.00020)	1.80 (1.42-2.29)	18.48 (p<0.0001)	1.13 (0.82-1.56)	0.48 (p=0.47)
NO HER2-negative	1.52 (1.15-2.02)	7.65 (p=0.0055)	1.93 (1.26-2.96)	8.37 (p=0.0041)	1.28 (0.87-1.88)	1.33 (p=0.28)

IHC4

NO	1.69 (1.51-2.56)	22.83 (p<0.0001)	2.90 (2.01-4.18)	29.14 (p<0.0001)	1.30 (0.88-1.94)	1.59 (p=0.20)
NO HER2-negative	2.13 (1.45-3.14)	13.75 (p=0.00019)	3.41 (1.83-6.39)	13.83 (p<0.0001)	1.61 (0.98-2.66)	3.30 (p=0.086)

Questions



4. ...Comparaison activité physique régulière
et + 5 ans hormono...



Questions Observance?

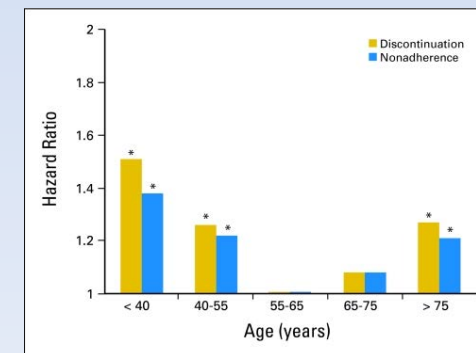
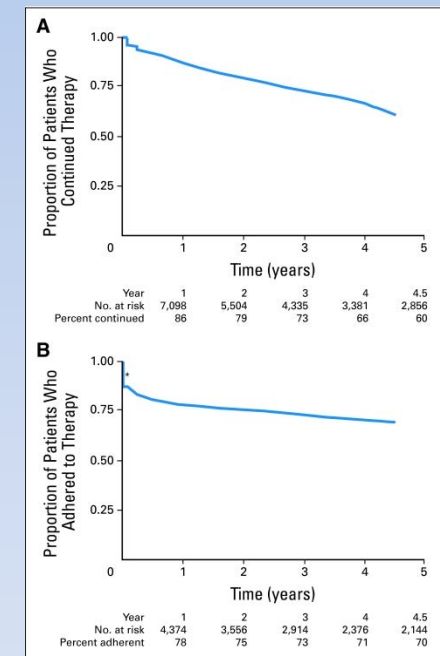
29 études

- Adhérence: entre 41 et 72%
- Arrêt prématuré: 31 à 73%
- Facteurs d'arrêt:
 - « switch »
 - Âges extrêmes
 - Suivi non effectué par un spécialiste
 - Effets indésirables
 - Coût
 - Activité CYP2D6

Question: observance

- 8769 patientes RH+
- 32% d'arrêts de traitement
- 49% des patientes ont pris le traitement correctement (posologie, durée)

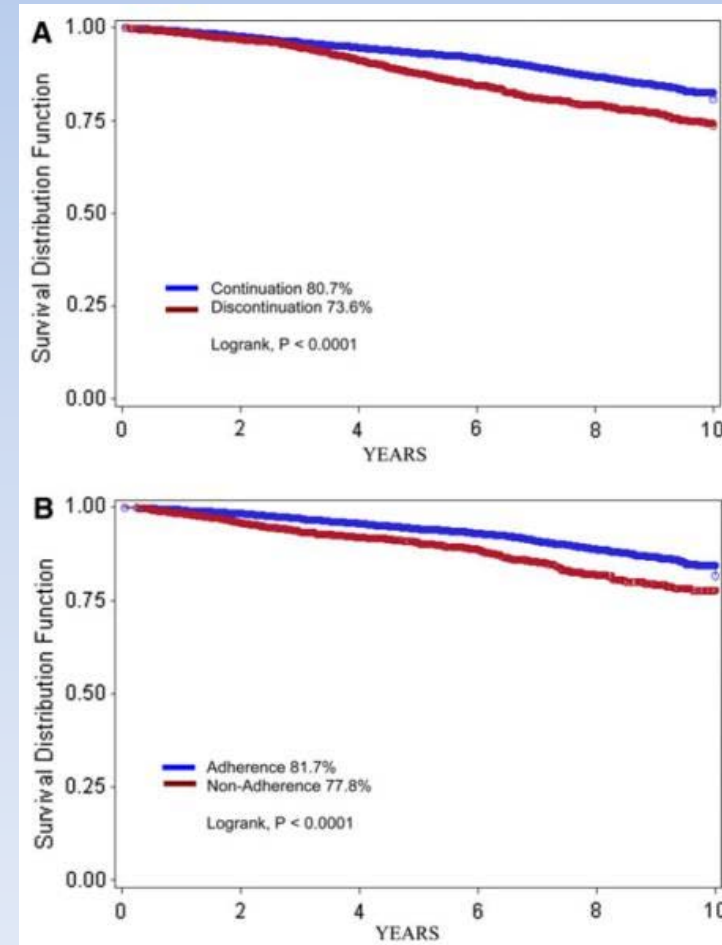
Facteur de risque non adhérence
= âge jeune



Hershman DL 2010

Risque décès et observance

- 8769 patientes RH+
- Suivi médian = 4,4 ans



Adhérence à l'hormonothérapie dans la vraie vie?

Inhibiteurs de l'aromatase (létrozole):

- 79,5% à un an
- 63,7% à trois ans
- 57,1% après 5 ans...
- L'observance est moins bonne en cas d'adjuvant étendu: 49 versus 72,5% ($p < 0,001$)
- Causes d'arrêt: les effets indésirables (50,4%)
 - Arthralgies: 73,2%

Recommandations des experts



Saint-Gallen 2015

a. Pré- ménopause

- Tamoxifène 5 ans (+++)
- Hormonothérapie 10 ans: + 5 ans Tam ou AA
 - N+
 - \pm grade 3, Ki 67 élevé
 - \pm patientes **ménopausées après 5 ans**
Tam \rightarrow AA

Saint-Gallen 2015

b. Après la ménopause

- standard = anti-aromatases
 - d'emblée si haut risque
 - après TAM 2 ans pour 3 à 5 ans
- Tamoxifène possible pour certaines patientes N- bon pronostic

Saint-Gallen:post-ménopause (suite)

Extension à 10 ans?

- + 5 ans AA si Tam 5 ans initialement
et N+ (++) ou grade 3 ou Ki élevé (+)
- après 5 ans AA: ???
 - + 2-3 ans Tam ?
 - + 3-5 ans AA ?
 - +rien ?
- Tam 10 ans versus AA 5 ans en post méno?

NCCN 2015

- Patiente non ménopausée au diagnostic:
 - Tamoxifène en 1^{ère} intention (++)
 - suppression ovarienne (2B) ± AA (±)
 - extension 10 ans (si ménopause: AA ou TAM) (±)
- Patiente ménopausée au diagnostic:
 - Anti-aromatases 5 ans (++)
 - Tam 2 ans puis AA 3 ou 5 ans
 - Tam 4 à 6 ans puis Tam ou AA 5 ans

Recommandations ASCO

1. Pré-ménopausées au diagnostic:

5 ans TAM puis:

a; si pré- ou péri-méno ou?
+ 5 ans Tamoxifène

b; Si ménopause avérée:
+ 5 ans Tam ou + 5 ans anti-aromatase

Recommandations ASCO

2. Ménopausées au diagnostic

4 options:

Tamoxifène 10 ans

Anti-aromatase 5 ans

Tamoxifène 5 ans puis AA 5 ans

Tamoxifène 2-3 ans puis AA 5 ans

« Pas de facteur prédictif de l'efficacité de la prolongation de l'hormonothérapie »

Conclusion

- Petit bénéfice en survie
- + d'effets secondaires avec + longue durée de traitement (et données encore insuffisantes pour les AA)
- → cibler les populations cibles:
N+, tumeur volumineuse, tumeurs RH+ proliférantes, femmes + jeunes.

Conclusion (2)

- La durée de l'hormonothérapie n'est pas une alternative à la chimiothérapie
- Il faut déjà vérifier que les traitements sont bien pris pendant 5 ans....

Merci pour votre attention

