

**Toxicité
de l'Hormonothérapie Adjuvante
Chez la Femme
Non Ménopausée**

JP Guastalla

Centre Léon Bérard, Lyon

Recommandations pour la Pratique Clinique : Saint Paul de Vence



Tumeurs hormonosensibles quel que soit le statut HER2

Patientes non ménopausées

Castration quelle que soit la méthode

Tamoxifène

Castration + tamoxifène

niveau 1, grade A

niveau 1, grade A

niveau 4, grade C

Pas de recommandation pour
inhibiteur d'aromatase (+ castration)

Suppression de la Fonction Ovarienne

Symptômes de type ménopausique

Tamoxifène : Effets secondaires

Toxicité n	Tam 5 ans 7512	Contrôle 7505	p
A Vasc Cérébraux	54	29	0,07
Mal. Thromboembolique	15	8	
Cancer Utérus	118	32	0,00001
Cardiovasculaire	120	132	0,06
Densité osseuse ** (%/ an)	+ 0,61	- 1,0	0,001

EBCTG Lancet 2005; 365: 1687–1717

* Herrington WOMEN'S HEALTH ISSUES 11, 2001

** Love NJEM1992 Mar 26;326(13):852-6.

Tamoxifène chez la Femme Non Ménopausée

**Symptômes différents
de ceux observés en Post Ménopause**

Tamoxifène et Estrogènes

Augmentation de la production d'estrogènes

- ♪ Faible augmentation de FSH-LH
- ♪ Stimulation ovarienne directe

Effets secondaires variables selon l'Estradiolémie

Tamoxifène et Endomètre

- **Si Estradiolémie $\geq$ NORMALE**
 - ζ Pas d'épaississement de l'endomètre
 - ζ Pas de risque accru de polypes de cancer de l'endomètre
- **Si Estradiolémie BASSE**
 - ζ Mêmes risques qu'après la ménopause (polypes, cancers)

Tamoxifène et Ovaires

- **Cycles Menstruels perturbés = 50% pts**
 - ζ Cycles irréguliers, hypo ménorrhée ou aménorrhée
- Stimulation de l' **Ovulation** :
 - ζ Possibilité de grossesse (même en aménorrhée)
 - ζ Risque tératogène du Tamoxifène
- Présence de **Kystes Ovariens**
 - ζ 80% des pts non en aménorrhée

Kystes Ovariens : C.A.T.

- Kystes **asymptomatiques**
 - ζ Pas d'indication thérapeutique particulière
- Kystes **symptomatiques (douleurs) ***
 - ζ Traitement = Agoniste LH-RH
 - ♪ Permanent
 - ♪ Ponctuel (une ou deux injections)

* Cohen I, Breast Cancer Res Treat. 1999 May;55(2):119-25

* Turan C, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001 Jul;97(1):105-7.

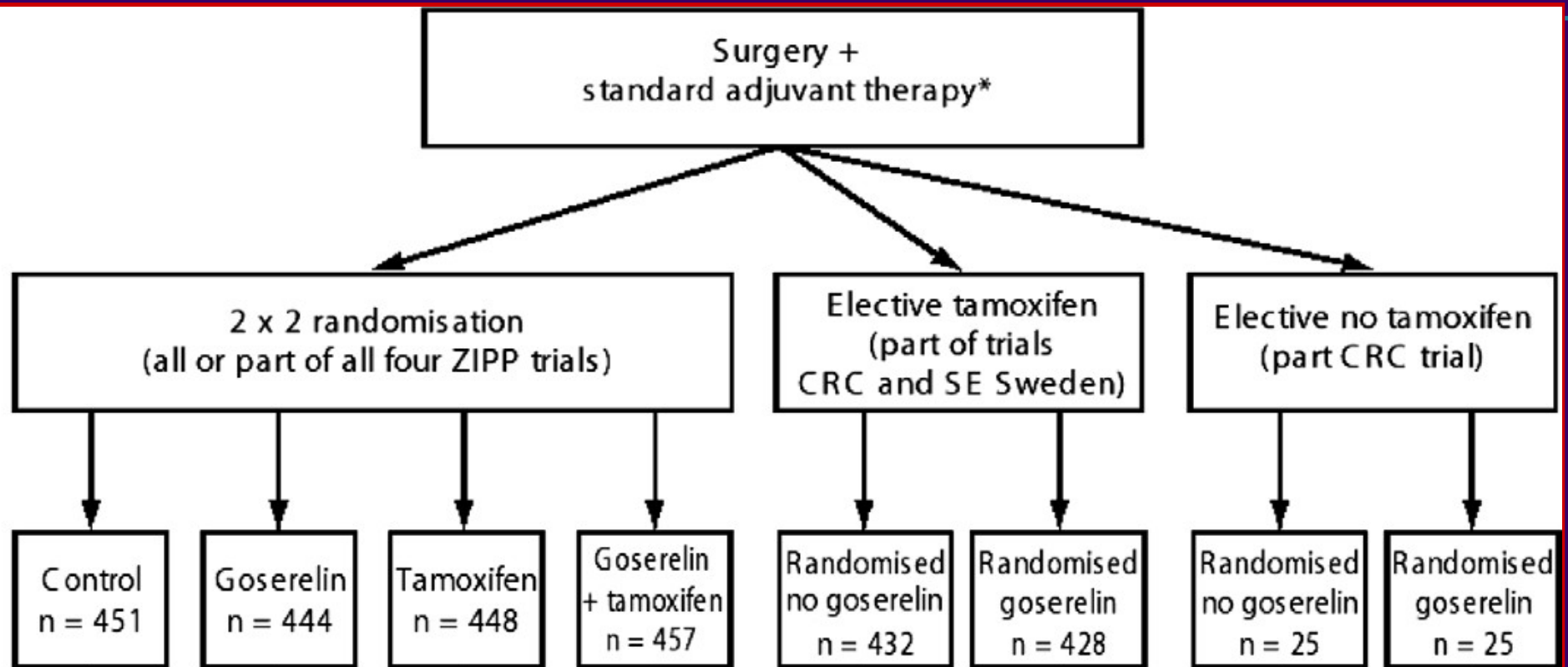
Tamoxifène et Muqueuse Vaginale

- En post ménopause effet **Estrogène Like**
 - ζ Maturation cellulaire (glycogène +)
- En préménopause effet **Anti Estrogénique**
 - ζ Index pycnotique élevé
 - ⇒ **Sécheresse Vaginale et Dyspareunie**

Tamoxifène en Préménopause

- **Pas de données spécifiques sur :**
 - ζ Maladie Thrombo Embolique
 - ζ Accidents Vasculaires Cérébraux
 - ζ Accidents Vasculaires Cardiaques
 - ζ Densité Minérale Osseuse

Essai ZIPP (2700 pts)



Essai ZIPP : Tolérance (%)

N	Contrôle 137	Tam 463	Goséréline 134	G + T 457
Bouffées de chaleur	0	17	26	44
Sueurs	0	1	5	5
Prise de poids	0	7	4	11
Fatigabilité	0	2	1	3
Céphalées	0	1	4	5
Troubles Humeur	<1	2	6	6
Nausées/Vom	0	0	7	<1
Arthralgies	1	1	5	2
Douleurs	0	2	6	3
Total (au moins un effet secondaire)	25 (18%)	189 (41%)	75 (56%)	297 (65%)

Essai ZIPP : Activité sexuelle au 24^o mois

Goséréline vs Contrôle (pts sans chimiothérapie)

	GOS. n=23	CONTROLE n=20	p
Désir sexuel affectée négativement	1.62	0.27	.001
par la maladie	1.76	1.19	.05
par le traitement	1.82	1.13	.0001
Fréquence des rapports sexuels	3.12	2.43	.01
Satisfaction des rapports	2.39	1.76	NS
Possibilité d'orgasme	2.67	2.02	.005
Satisfaction étreintes et baisers	1.66	1.10	.01
Crainte des rapports sexuels	1.04	0.10	.01

Pas d'effet significatif de Tamoxifène seul sur l'activité sexuelle
Le Tamoxifène atténue les effets de Goséréline

Essai ABC : Tamoxifène ± SFO

(2144 malades, ± chimiothérapie)

**Quand Suppression de la Fonction Ovarienne
on observe PLUS de Symptômes Ménopausiques :**

Sueurs nocturnes $p = .005$

Sueurs diurnes $p < .001$

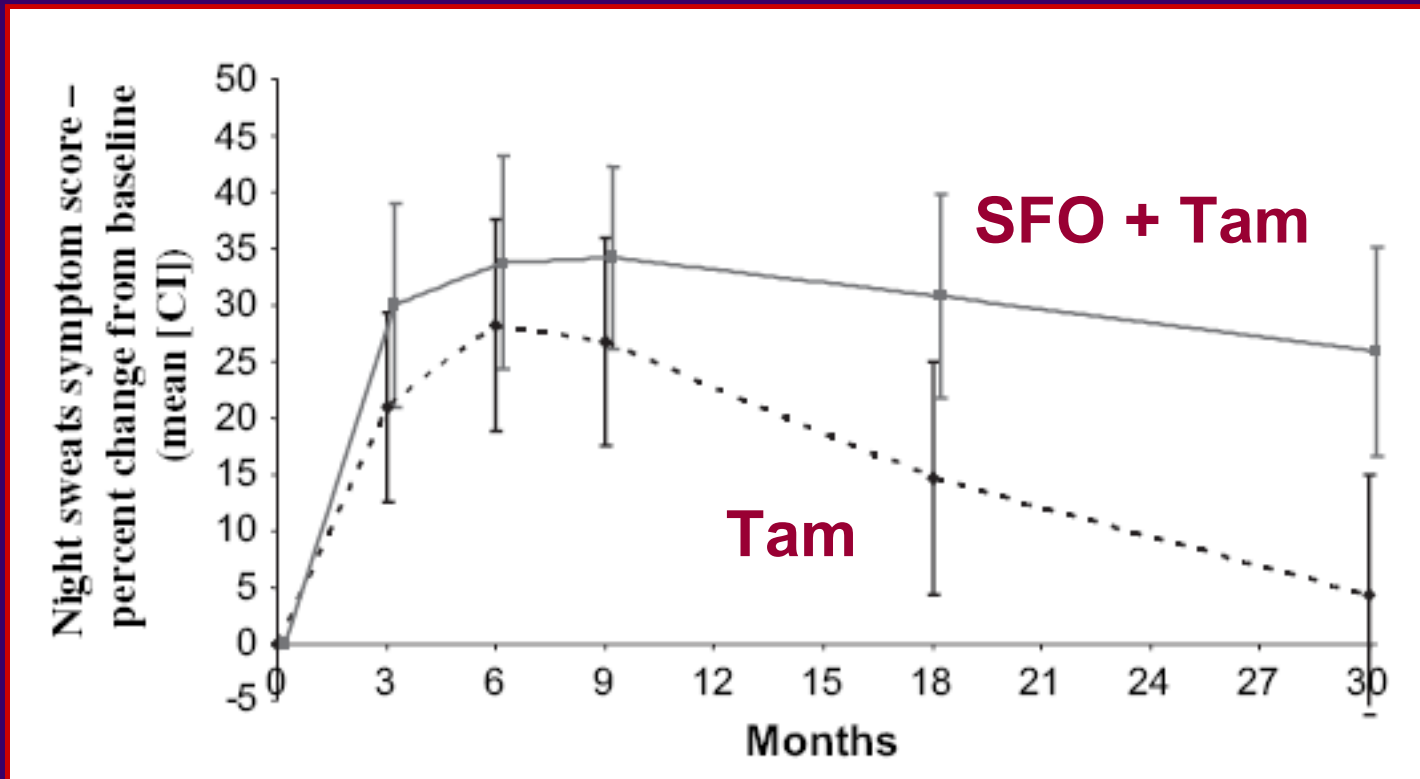
Sècheresse vaginale $p = .001$

COMPLIANCE = moins bonne < 35 ans (77%)

Essai ABC : Tamoxifène ± SFO

(2144 malades)

Sueurs nocturnes



Essai INT 0142 : 345 pts sans chimio

Tam vs Tam + SFOv

- **Questionnaires :**
 - Symptômes Ménopausiques
 - Activité Sexuelle
 - FACT-B
 - QDV globale
- **QDV détériorée par la SFO / à Tam seul**
 - Plus de Symptômes Ménopausiques
 - Dégradation QDV années 1 à 3
(la dégradation s'estompe à 4 ans)

Étude INT 0101 n=1503 préménopause

6 CAF & [Contrôle vs Gos vs Gos + Tam (5 ans)]

- **Goséréline vs contrôle**
 - ζ Bouffées Chaleur, Prise de poids, Diabète, HTA
- **Goséréline + Tamoxifène vs Goséréline**
 - ζ Augmente prise de poids, HTA et Diabète
- **COMPLIANCE : Arrêt prématuré**
 - ζ De Goséréline
 - ◆ Sous G seule = 16%
 - ◆ Sous G + Tam = 22%
 - ζ De Tamoxifène = 18%

ABCSG-12 : Ovarian Suppression + (Tamoxifen vs Anastrozole) ± Zoledronate

- Accrual 1999-2006
- 1803 premenopausal breast cancer pts
- Endocrine-responsive (ER+ / PgR+)
- Stage I and II, < 10 positive nodes
- No chemotherapy except neoadjuvant
- Treatment duration: 3 yrs

**Surgery
(+RT)**



**Goserelin
3.6 mg Q28D**



**Tamoxifen
20 mg/day**

**Tamoxifen 20 mg/day +
Zoledronic acid 4 mg Q6Mos**

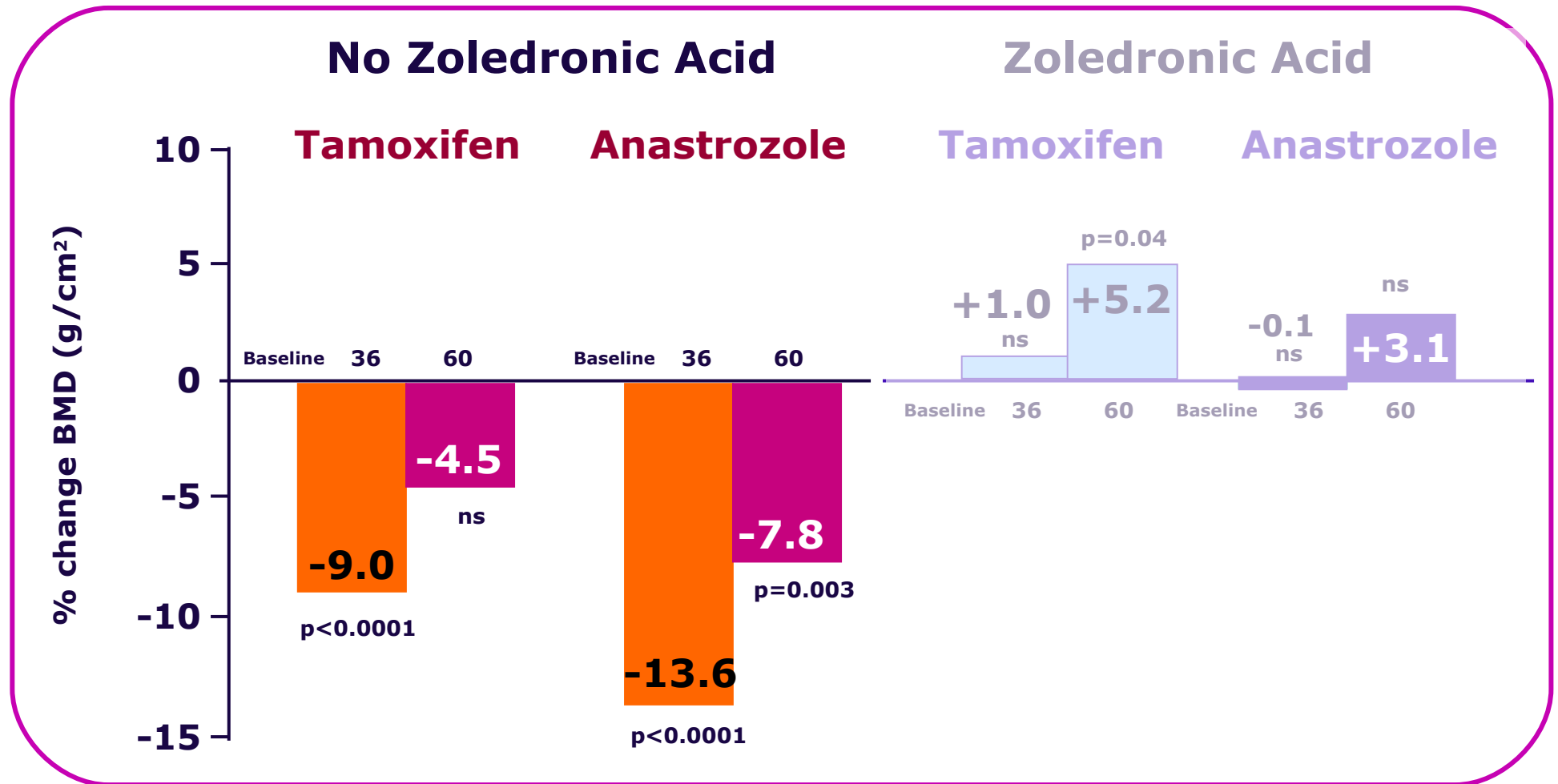
Anastrozole 1 mg/day

**Anastrozole 1 mg/day +
Zoledronic acid 4 mg Q6Mos**

ABCSG-12 : Effets Secondaires

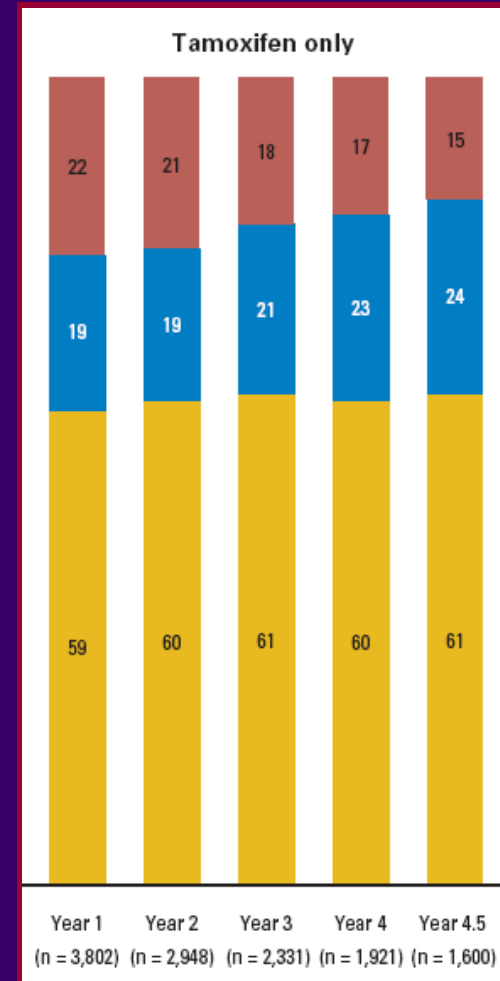
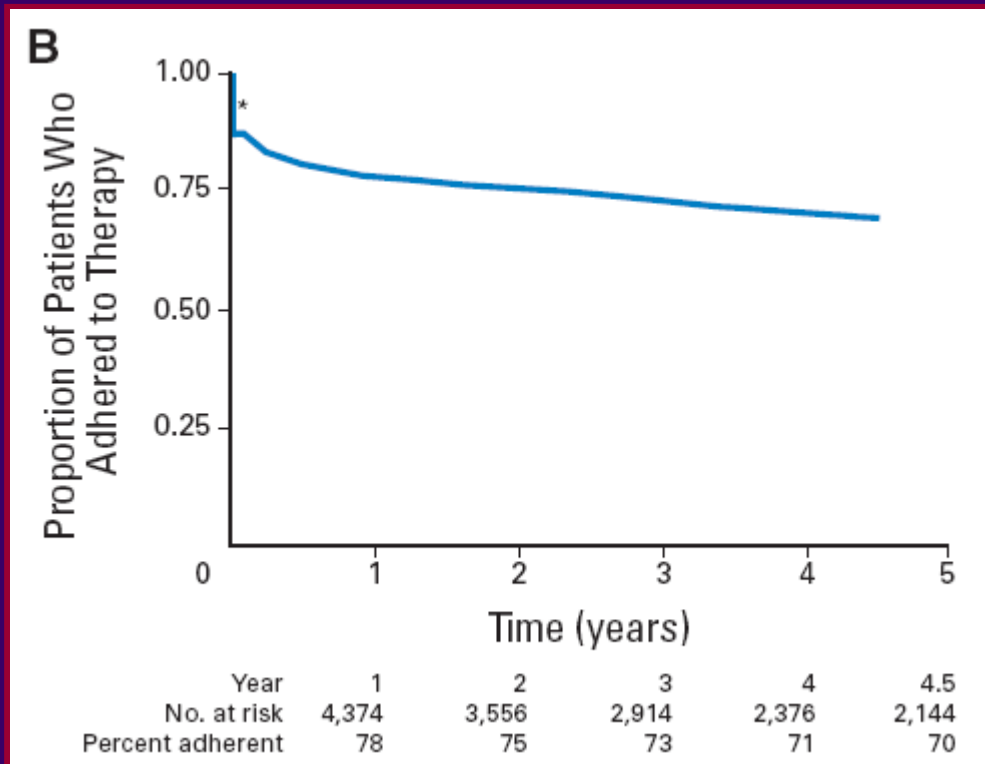
GOSÉRÉLINE	+ Tamoxifène		+ Anastrozole		p
	Pbo	Zol	Pbo	Zol	
N pts	451	449	453	450	
Fractures (n)	6	4	4	7	0.75
Arthralgies	12%	14%	25%	33%	-
Raideur art.	2%		7%		<0.001
Polypes Utérins	9%	11%	1.5%	1%	<0.001
Thrombose (n)	3	5	0	0	0.01
Dépression	15%	16%	21%	18%	0.11

ABCSG-12 : Densité Osseuse (404 ptes)

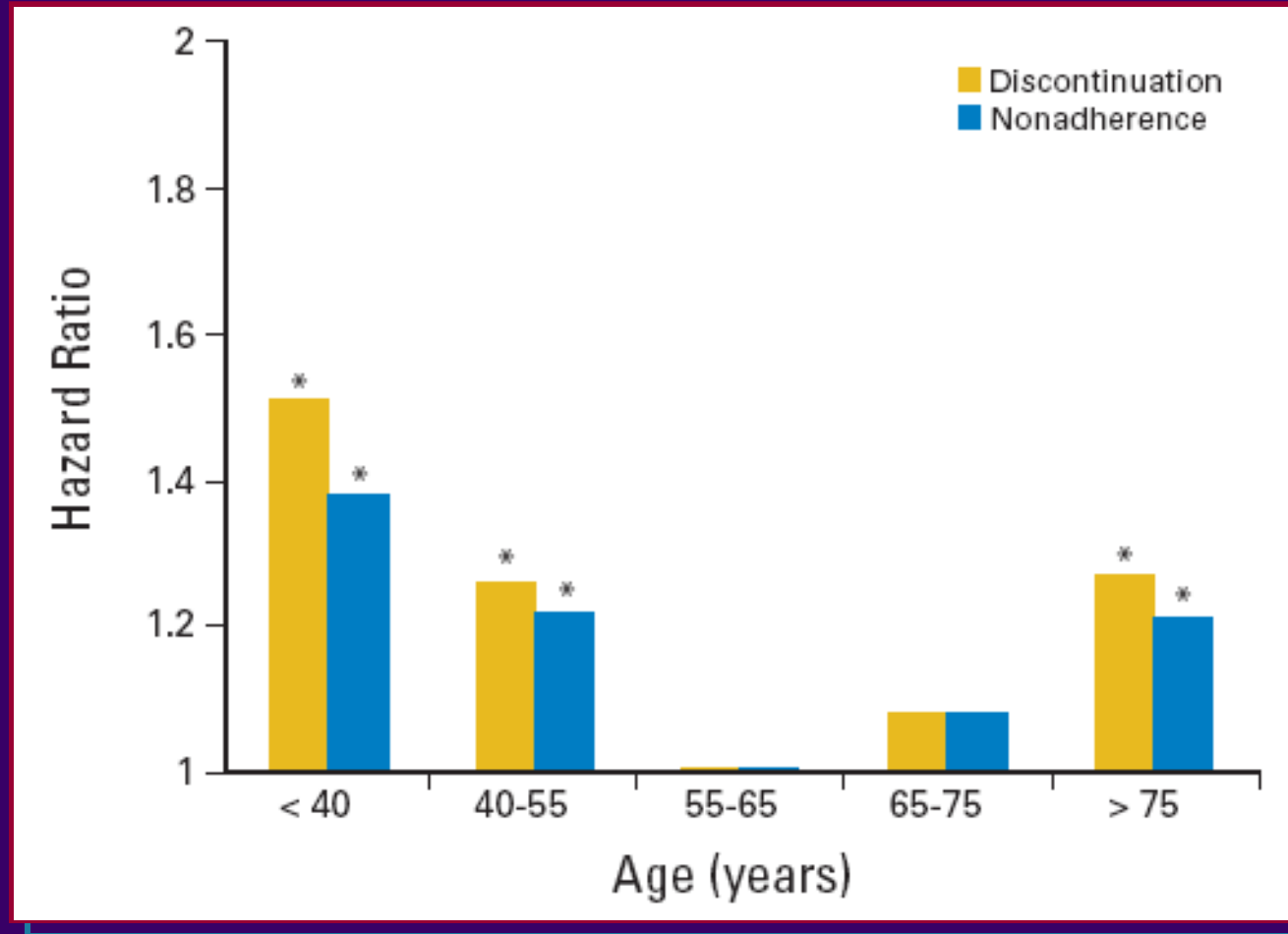


Adhésion à l'hormonothérapie 8769 pts

Tamoxifène = 3802 pts (pré et post ménopause)



Adhésion à l'hormonothérapie (8769 pts)



Résumé : chez la Femme Jeune

- **Suppression de la fonction ovarienne**
 - Symptômes ménopausiques
 - Activité sexuelle perturbée
 - Prise de poids, Diabète, HTA
 - Perte osseuse
- **Association SFO + Tamoxifène**
- **Tamoxifène**
 - Cycles $\pm$ perturbés
 - Kystes ovariens
 - Sécheresse vaginale
 - Pas de trouble majeur de l'activité sexuelle
 - Pas de risque utérin

40% d'arrêt ou de mauvaise adhésion

Estrogènes vaginaux et IA

Adjuvant post Ménopause

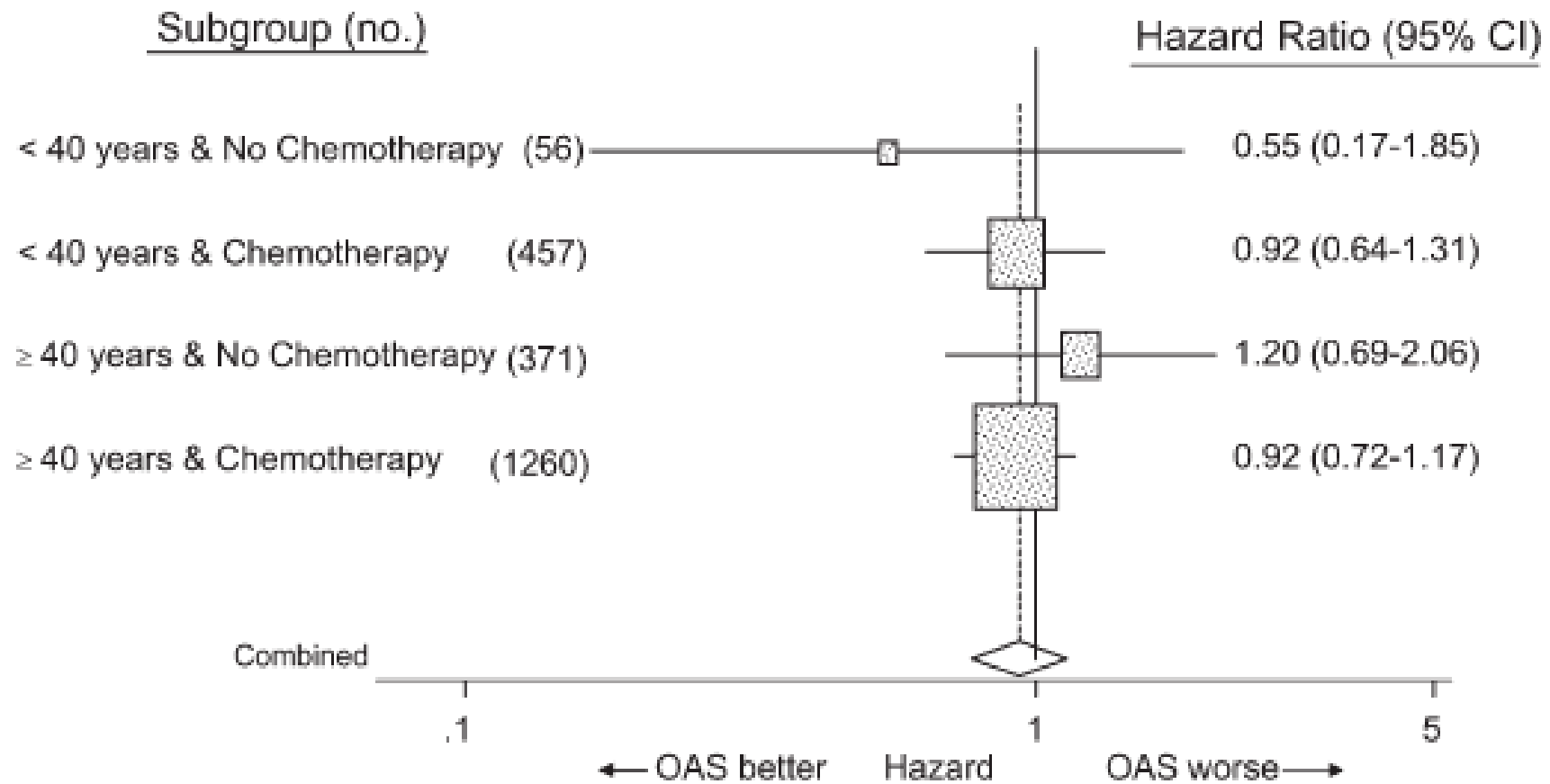
- Traitement local avec «Vagifem» : 4 malades

Estradiolémie sous Vagifem

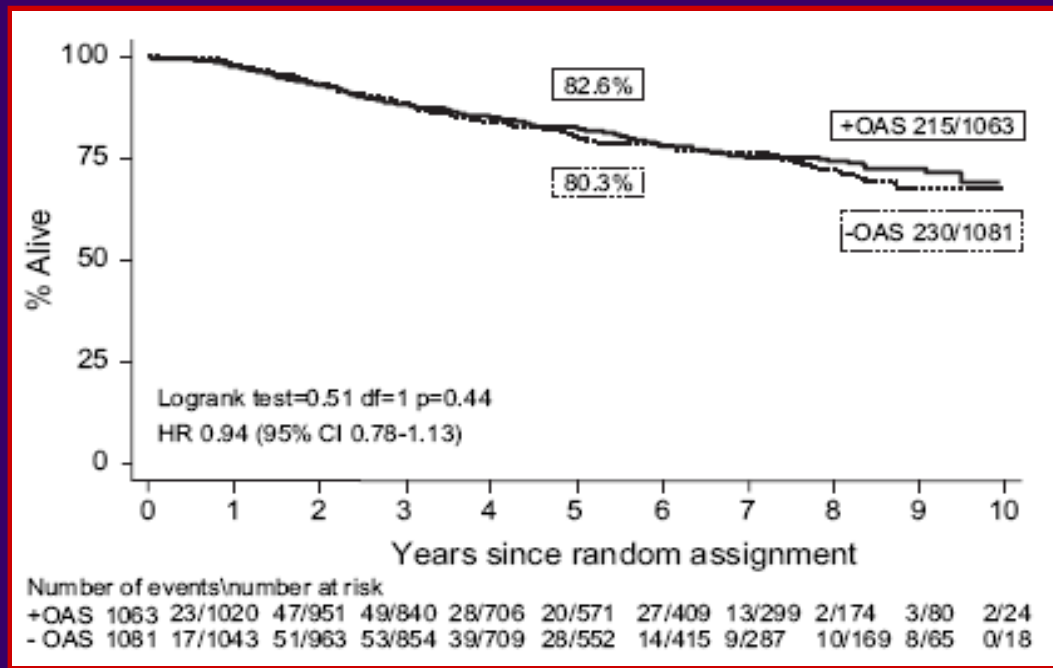
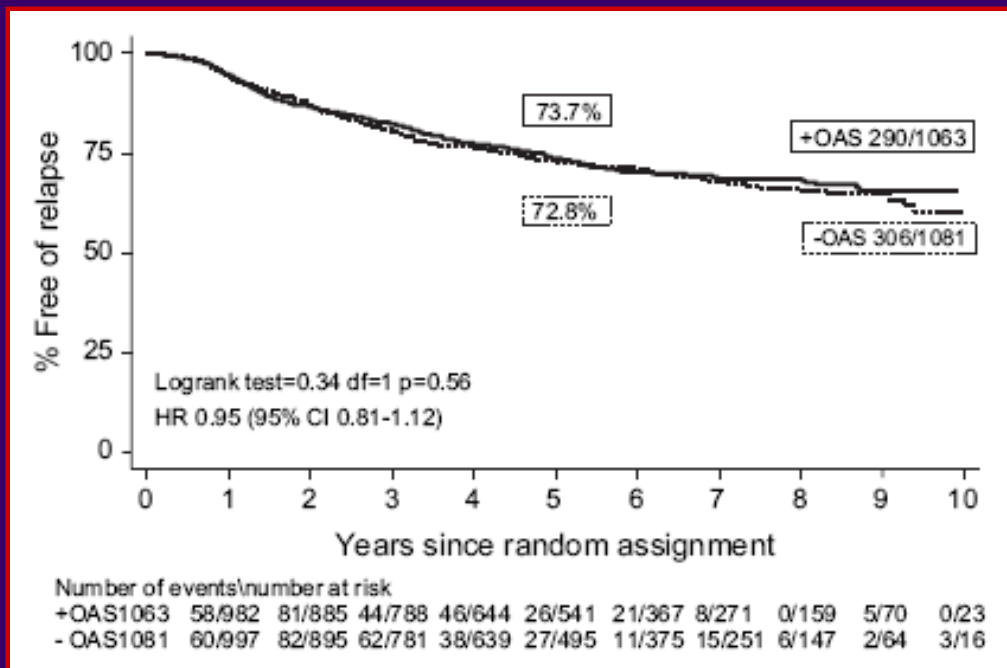
Patiente	IA	Estradiolémie (pmol/L)		
		De Base	J 14	J 28
1	Létrozole	<3,0	220	40
2	Létrozole	<3,0	232	31
3	Létrozole	3,5	77	16
4	Anastrozole	<3,0	46	2,4*

* Pte 4 avait eu une fenêtre thérapeutique de 10j sans vagifem avant cette mesure

Essai ABC : Tamoxifène ± SFO (2144 malades)



Essai ABC : Tamoxifène ± SFO (2144 malades)



	Unadjusted HR	p	Adjusted HR	p
Relapse-free survival	0.95 (0.81-.12)	.56	0.98 (0.84-1.16)	.84
Overall survival	0.94 (0.78-1.13)	.44	0.97 (0.81-1.17)	.79