



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

M . Espié

Centre des maladies du sein

Hôpital Saint Louis A P H P

A m é n o r r h é e c h i m i o - i n d u i t e

- P a s d e d é f i n i t i o n u n i v e r s e l l e
- À q u e l m o m e n t l ' a m é n o r r h é e e s t - e l l e é v a l u é e ? P e n d a n t l a c h i m i o t h é r a p i e , à l a f i n d e l a c h i m i o t h é r a p i e , 6 m o i s a p r è s , u n a n a p r è s , 1 8 m o i s a p r è s ...
- N o m b r e d e p a t i e n t e s r é e l l e m e n t é v a l u é e s ?
- Y - a - t - i l e u u n e p r e s c r i p t i o n d ' h o r m o n o t h é r a p i e ?
- L e s p a t i e n t e s a y a n t e u u n e a m é n o r r h é e c h i m i o - i n d u i t e s o n t e l l e s m é n o p a u s é e s p l u s t ô t ?

A m é n o r r h é e e t c h i m i o t h é r a p i e

- É t u d e p r o s p e c t i v e c o n c e r n a n t 4 6 6 f e m m e s d e 2 0 à 4 5 a n s t r a i t é e s e n t r e 1 9 9 8 e t 2 0 0 2 e t r e m p l i s s a n t u n c a h i e r d e s a i s i e s d e l e u r s r è g l e s
- C h i m i o t h é r a p i e s d i v e r s e s : A C , A C - P , C M F
- 4 1 % d ' a m é n o r r h é e d e 6 m o i s , 2 9 %
d ' a m é n o r r h é e d ' a u m o i n s u n a n
- D a n s l e s t r o i s a n s s u i v a n t : 5 0 % d e s f e m m e s d u g r o u p e 6 m o i s o n t e u à n o u v e a u d e s r è g l e s , e t 2 9 % d u g r o u p e u n a n

A m é n o r r h é e e t c h i m i o t h é r a p i e

- 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)

A m é n o r r h é e e t c h i m i o t h é r a p i e

- L a r e p r i s e d e « r è g l e s » e s t v a r i a b l e e n
f o n c t i o n d e s t r a i t e m e n t s :
- D a n s l e g r o u p e 6 m o i s :
 - A C : 6 8 % $p = 0,002$
 - A C - P : 5 7 %
 - C M F : 2 3 %
- M a i s p a s d a n s l e g r o u p e 1 a n : $p = 0,5$
 - A C : 4 2 % , A C - P : 3 2 % , C M F : 1 6 %

A m é n o r r h é e , c h i m i o t h é r a p i e e t â g e

- 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 ≥ 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

A m é n o r r h é e p o s t c h i m i o e t s u r v i e

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

A m é n o r r h é e p o s t c h i m i o e t s u r v i e

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

A m é n o r r h é e p o s t c h i m i o e t s u r v i e

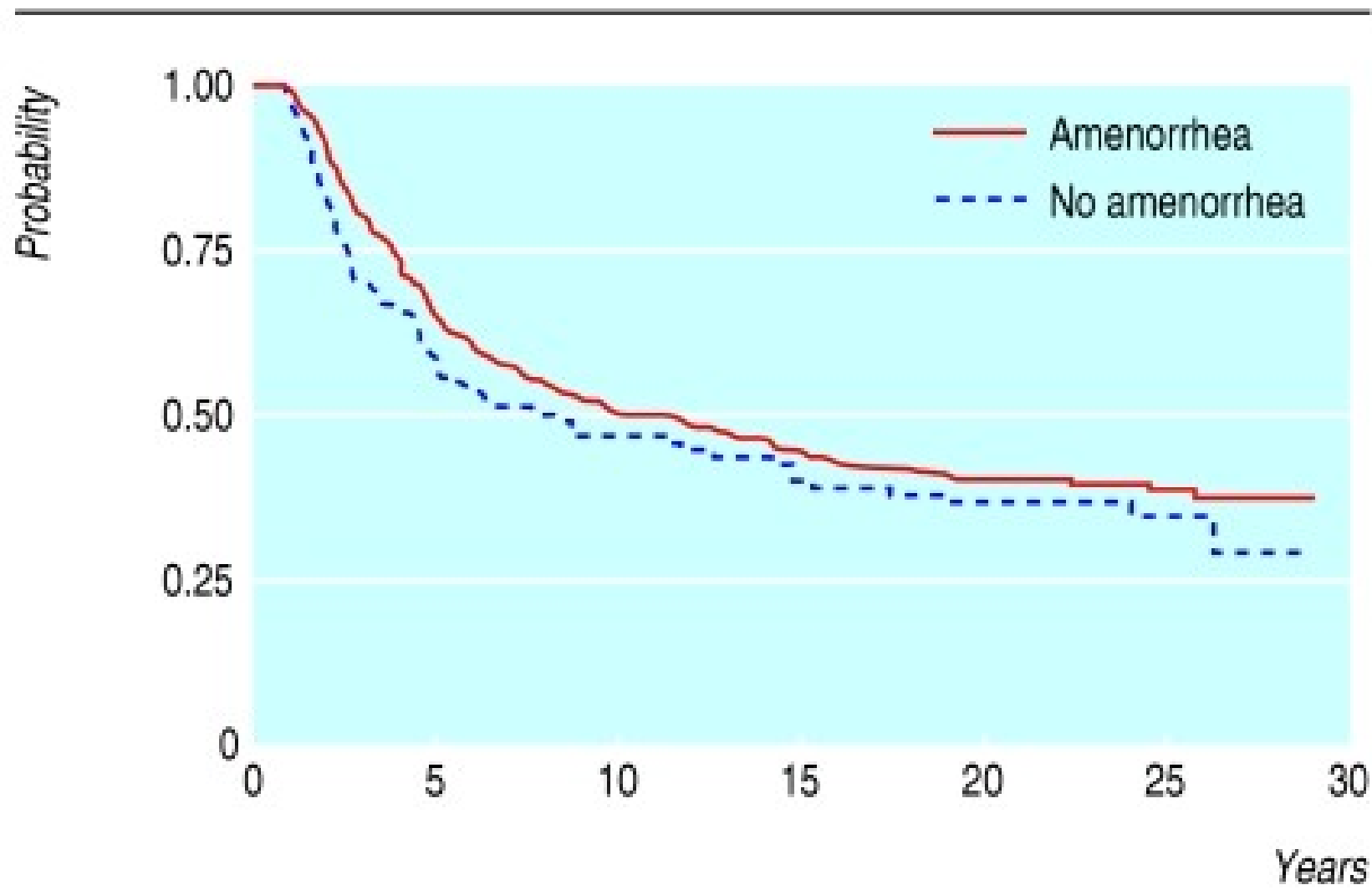
Auteurs	Chimio	Patients	Suivi	Bénéfice	p
Fisher	Melphalan	96	4 ans	NON	0,09
Bonadonna	CMF	78	10 ans	NON	NA
Campora	CMF	108	71 mois	NON	0,99
Budman	FAC	509	9 ans	NON	0,065
Kil	CMF AC FAC	160	54 mois	NON	0,89
Ibrahim	FAC FAC → P	69 47	NS	NON	0,20
Vanhuyse	CMF, A	130 (RH+)	9 ans	NON	NS

C M F M i l a n

- 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 C M F (C M F X 1 2 versus surveillance, C M F 1 2 versus C M F 6 et C M F 6 I V N -)
- Pas d'hormonothérapie

C M F M i l a n

- D a v a n t a g e d ' a m é n o r r h é e e n c a s d e C M F 1 2 q u e d e C M F 6 : 7 5 % v s 6 2 % , m a i s p a s d e d i f f é r e n c e a p r è s 4 5 a n s : 9 7 v s 9 6 %
- P a s d e b é n é f i c e s i g n i f i c a t i f e n c a s d ' a m é n o r r h é e ($p = 0,2$)
- E n a n a l y s e m u l t i v a r i é e (a m é n o r r h é e , e n v a h i s s e m e n t g a n g l i o n n a i r e , R E , e t â g e) : p a s d e r ô l e d e l ' a m é n o r r h é e : $H R = 1,13$ ($0,69 - 1,57$) $p = 0,6$



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

A m é n o r r h é e p o s t c h i m i o e t s u r v i e

- 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)
 - AEBIS (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

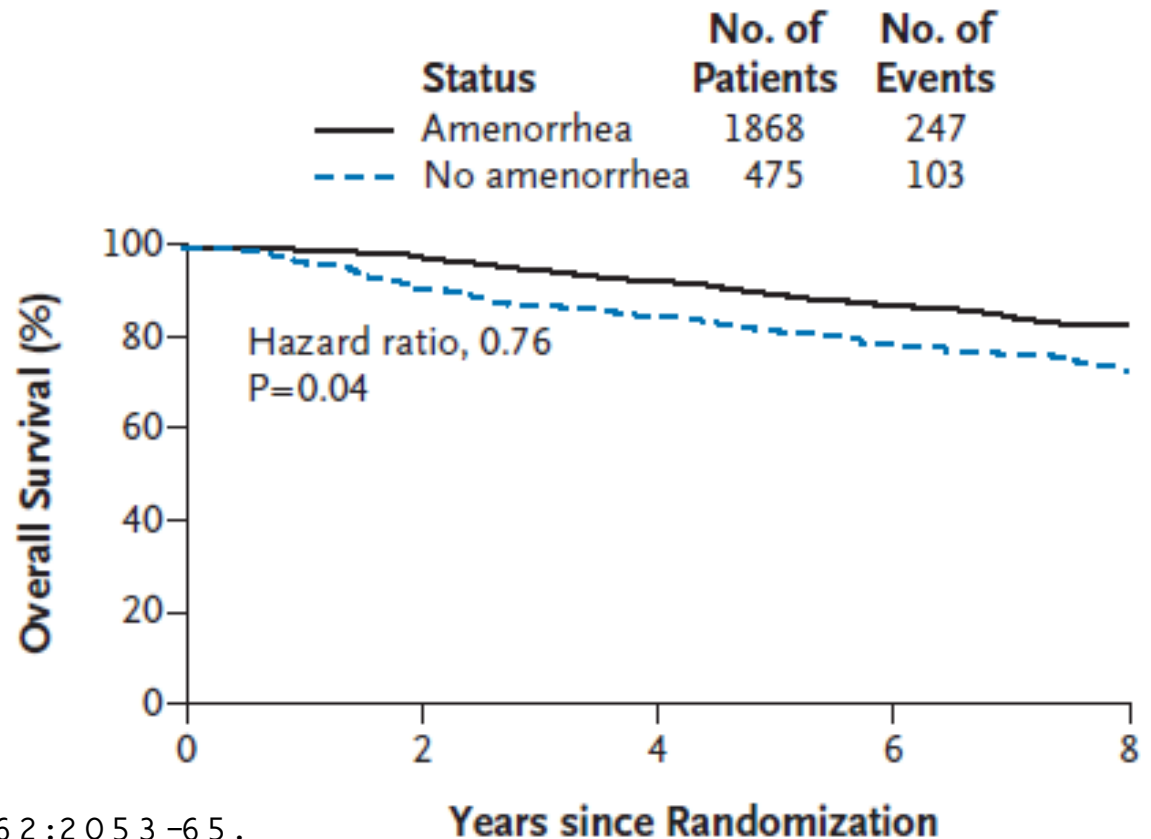
- 5351 patientes N + randomisées entre :
 - 4 AC - 4 T
 - 4 AT
 - 4 ACT
- 73 mois de médiane de suivi
- Survie globale améliorée dans le bras AC - T :
- AC -T versus AT : $HR = 0,83$; $p = 0,03$
- AC -T versus ACT : $HR = 0,86$; $p = 0,09$

Swain S N Engl J Med. 2010 ;362:2053-65.

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

C a s t r a t i o n

- 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

Davidson NE, J Clin Oncol 2005; 23:5973-5982.

G o s e r e l i n a p r è s c h i m i o t h é r a p i e

- E s s a i r a n d o m i s é s u r l a p l a c e d e s a n a l o g u e s L H R H c h e z d e s f e m m e s p r é - m é n o p a u s é e s t r a i t é e s p a r c h i m i o t h é r a p i e (7 7 6 p a t i e n t e s)
- P a s d e b é n é f i c e à 4 , 7 a n s d e s u i v i :
- $H R = 0.92$ (9 5 % I C : 0 , 7 0 - 1 , 2 1)
 - R H + : $H R = 0.77$ (9 5 % I C : 0 , 4 7 - 1 , 2 4)
 - R H - : $H R = 1.01$ (9 5 % I C : 0 , 7 2 - 1 , 4 2)

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:
 - 1 274 femmes avec une ovariectomie unilatérale
 - 1 091 femmes avec une ovariectomie bilatérale avant 45 ans
 - 2 383 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)

C o n c l u s i o n : A m é n o r r h é e e t c h i m i o t h é r a p i e

- R é s u l t a t s c o n t r a d i c t o i r e s l i é s à d e s p r o b l è m e s m é t h o d o l o g i q u e s
- P a s d e b é n é f i c e c l a i r e m e n t d é m o n t r é
- S i b é n é f i c e i l y a , i l n ' e s t p e u t - ê t r e p a s u n i q u e m e n t l i é à u n e a c t i o n h o r m o n a l e
- É t u d e s à p o u r s u i v r e p o u r s a v o i r q u e l l e s s o n t l e s f e m m e s q u i e n b é n é f i c i e n t r é e l l e m e n t
- L e t a m o x i f è n e r e s t e l e t r a i t e m e n t d e r é f é r e n c e e n p r é m é n o p a u s e

**Je vous
remercie**

