



# 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

# 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

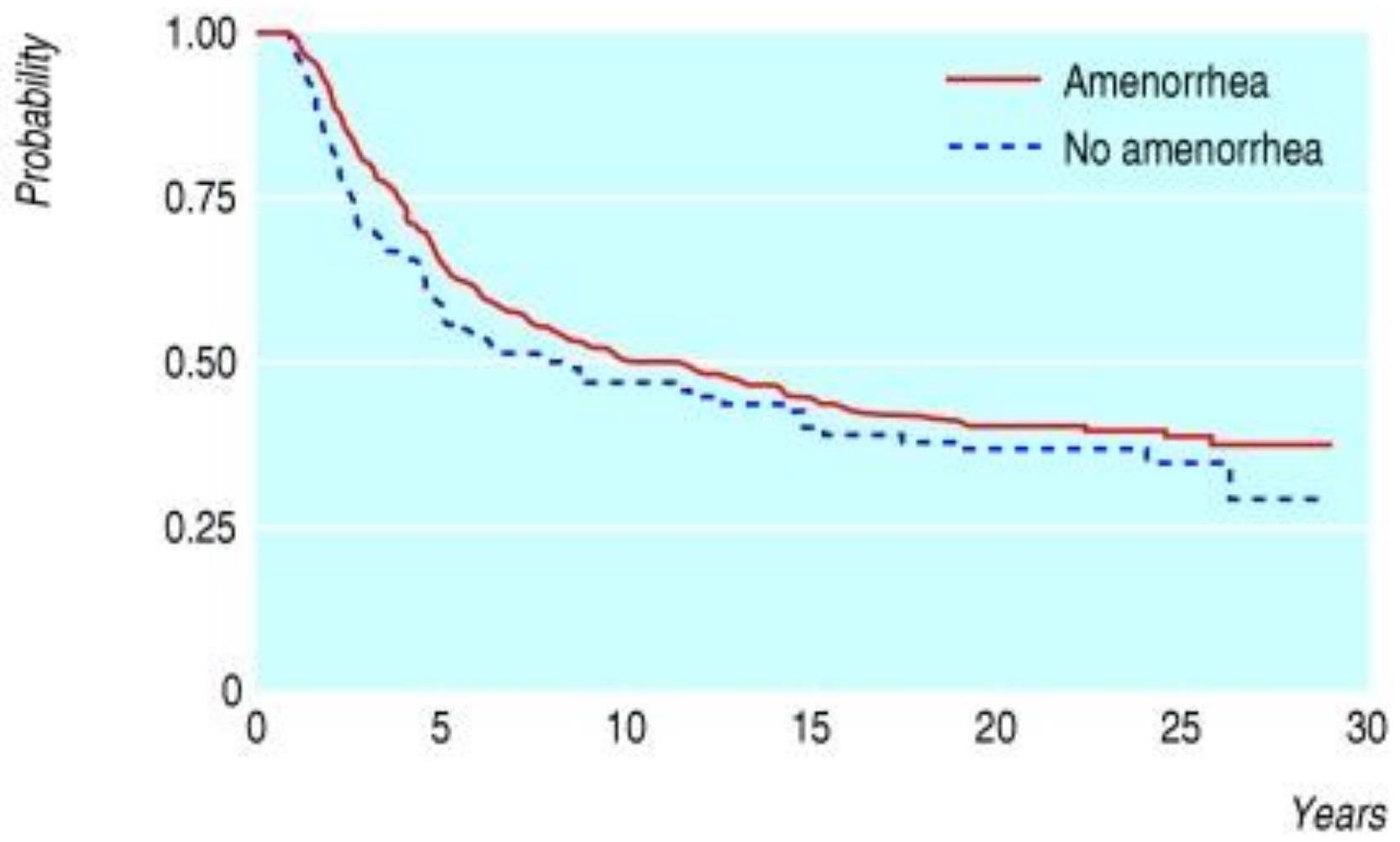
Auteurs	Chimio	Patients	Suivi	Bénéfice	p
Fisher	Melphalan	96	4 ans	NON	0,09
Bonadonna	CMF	78	10 ans	NON	NA
Campora	CMF	108	71 mois	NON	0,99
Budman	FAC	509	9 ans	NON	0,065
Kil	CMF AC FAC	160	54 mois	NON	0,89
Ibrahim	FAC FAC → P	69 47	NS	NON	0,20
Vanhuyse	CMF, A	130 (RH+)	9 ans	NON	NS

# 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  $\geq 35$  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/m<sup>2</sup> + 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  $\geq 3$  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

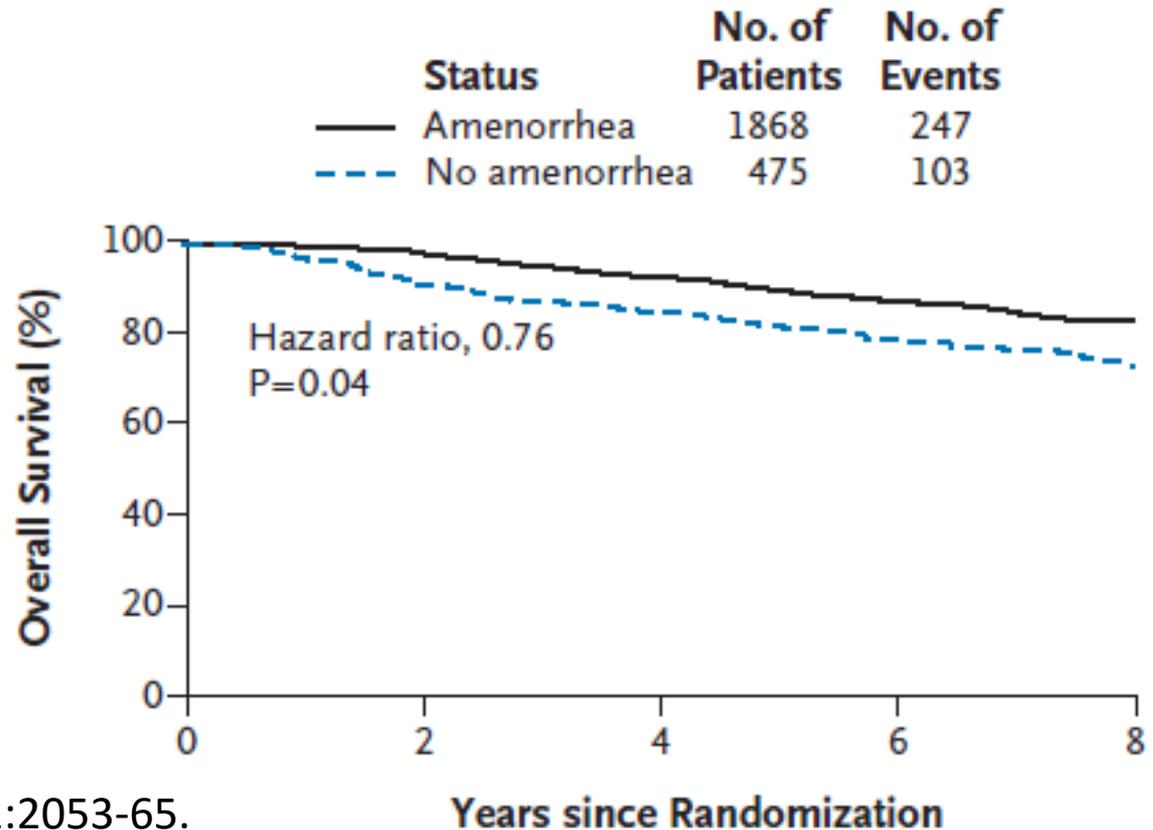
# Chimiothérapie et aménorrhée

- 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% ( $p = 0,004$ )**

# 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 bénéfique 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**

