



Y A-T-IL UNE PLACE POUR DES HORMONOTHÉRAPIES *A MINIMA* ?

Marc DEBLED, Nathalie QUENEL, Nicolas MADRANGES

Marie-Noëlle FABRY, Hervé BONNEFOI

Institut Bergonié

Bordeaux

Une HT *a minima* ... ?



- **Des arrêts de traitement dans 20-30% cas à 2-3 ans , pouvant atteindre 50% des cas à 5 ans [1].**
- **Des effets secondaires ignorés ou minorés par les médecins dans l'activité quotidienne [2] ou dans les essais thérapeutiques [3]**

1. Murphy CC. Br Cancer Res Treat 2012.
2. Fellowes, Br Cancer res Treat 2001.
3. Oberguggenberger, Br Cancer Res Treat 2011.

Une HT *a minima* ... ?



	Enquête ptes (n = 280)	Etude ATAC	Etude BIG
Douleurs articulaires	60%	36%	20%
Bouffées de chaleur	52%	38%	33%
Fatigabilité	40%	18%	NA
Baisse de libido	51%	NA	NA
Sécheresse vaginale	32%	NA	NA

Une HT *a minima* ... ?

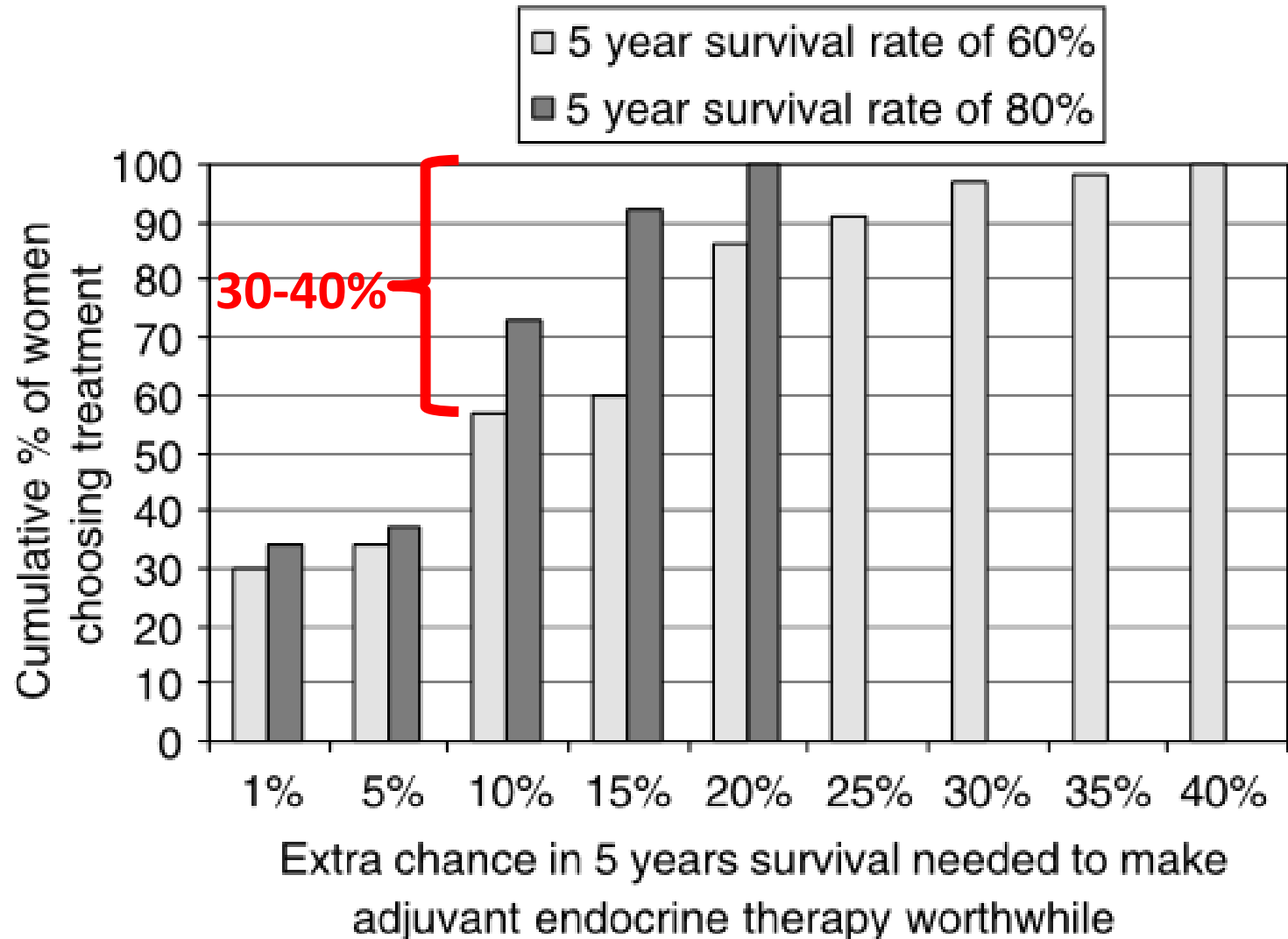


- **Des arrêts de traitement dans 20-30% cas à 2-3 ans , pouvant atteindre 50% des cas à 5 ans [1].**
- **Des effets secondaires ignorés ou minorés par les médecins dans l'activité quotidienne [2] ou dans les essais thérapeutiques [3]**
- **Les analyses de qualité de vie des études comparant CT et HT montrent chez les ptes non ménopausées des différences modestes, variables selon les facteurs analysés et l'âge des patientes [4,5]**
- **Quel bénéfice attendu / effets secondaires ? [6,7]**

1. Murphy CC. Br Cancer Res Treat 2012.
2. Fellowes, Br Cancer res Treat 2001.
3. Oberguggenberger, Br Cancer Res Treat 2011.
4. Bernhard, J Clin Oncol 2007
5. Berglund, J Clin Oncol 2001.
6. Duric, Br J Cancer 2005.
7. Tweves, Lancet Oncol 2005.

Enquête auprès de 85 ptes non MP ayant terminé l'HT adjuvante depuis 6-30 mois.

(Tam seul : 35% ; Tam + AgLHRH : 50% ; Ag seul : 8%)



Y A-T-IL UNE PLACE POUR DES HORMONOTHÉRAPIES *A MINIMA* ?

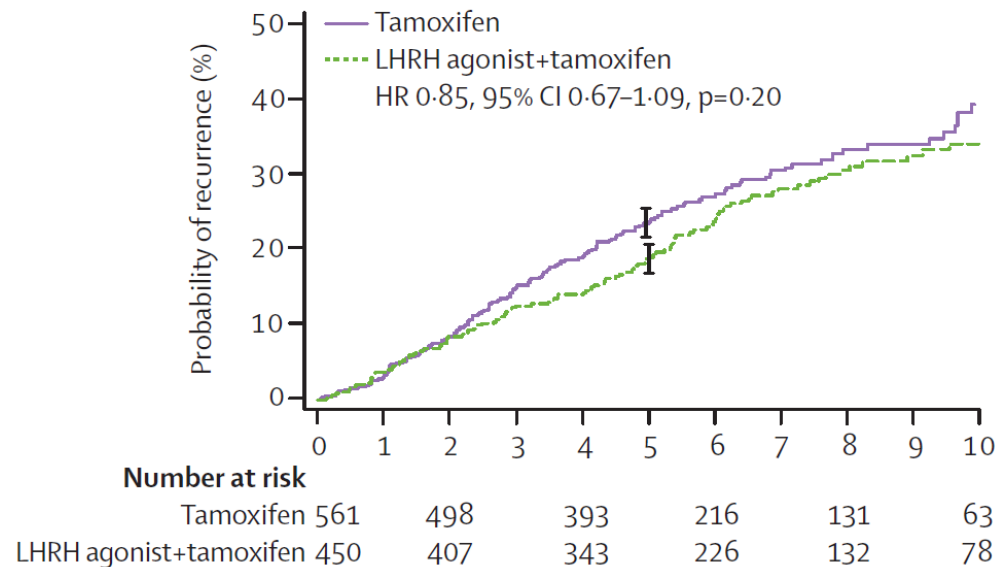


✓ **Quelles références ?**

✓ *Une durée < 5 ans*

✓ *Une dose réduite ?*

Patientes non MP : Tam seul ou avec supp. ovarienne ?



N = 1 013	Réduction du risque de rechute	Réduction du risque de décès
	15 % [IC 95% : 0,67 – 1,09] P = 0,20	16 % [IC 95% : 0,59 – 1,19] P = 0,33

Une absence de bénéfice démontré à bloquer les ovaires en phase adjuvante chez les patientes non ménopausées

DFS (probability)

Time Since Random Assignment (years)

5-year rate: 87.9% v 89.7%
 10-year rate: 85.9% v 87.1%
 Log-rank $P = .62$
 Unadjusted HR (95% CI): 1.16 (0.64 to 2.08)
 Adjusted HR (95% CI): 1.17 (0.64 to 2.12)

— Tamoxifen (13 deaths/167 patients) x 5 y
 - - Tamoxifen + OFS (11 deaths/170 patients) x 5 y

Time Since Random Assignment (years)	Tamoxifen (13 deaths/167 patients) x 5 y	Tamoxifen + OFS (11 deaths/170 patients) x 5 y
1	167	170
0	161	166
4	155	160
2	154	156
3	147	148
7	141	141
5	136	137
6	131	133
10	130	124
8	118	105
9	68	65
13	24	21
11	2	5
12	0	0

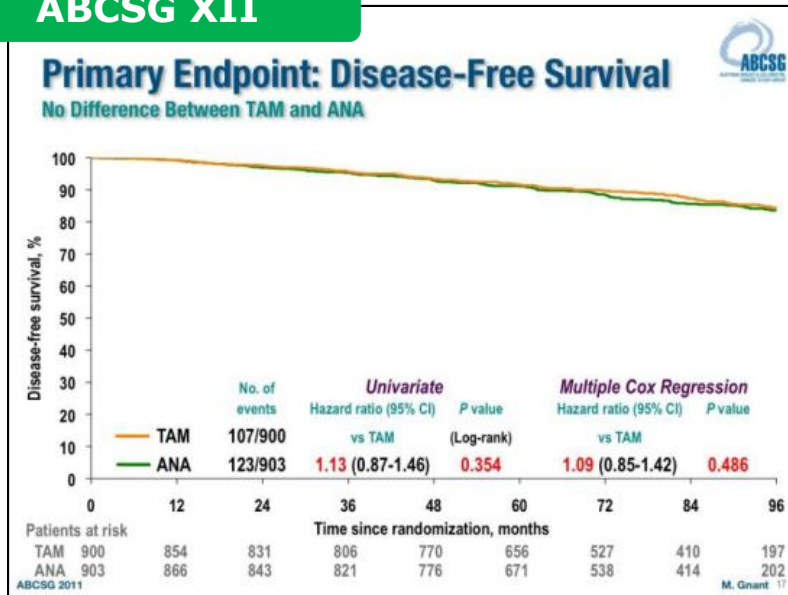
OFS : supp ovar. définitive
chez 55% des ptes



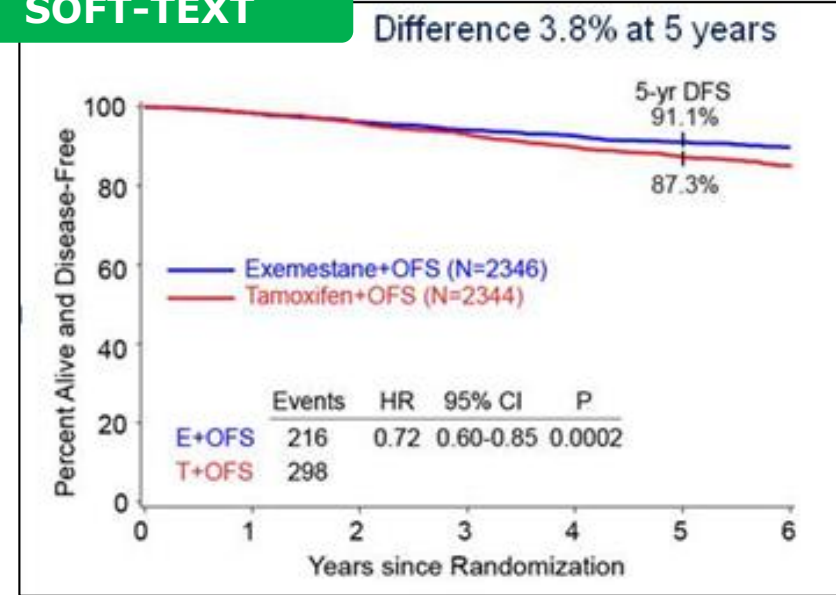
Supp ovar. + inh aromatase : des résultats non concordants.



ABCSG XII



SOFT-TEXT



... le standard demeure pour la majorité des patientes le tamoxifène ...

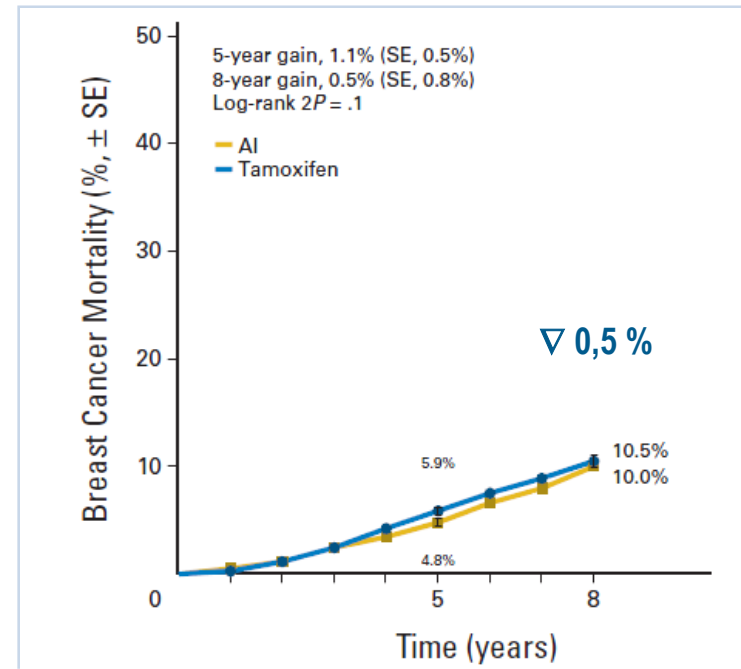
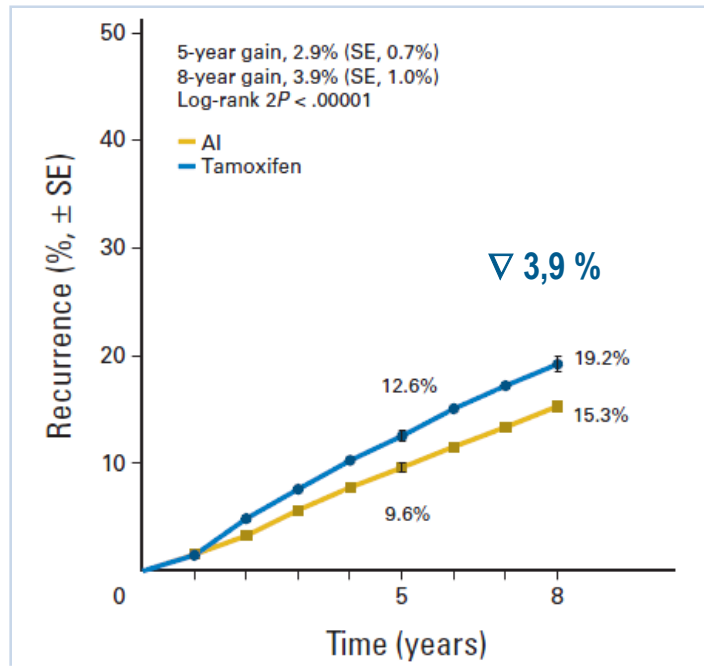
Remplacer le tamoxifène par un IA :

.... Un gain limité ...



TRT par IA durant 5 ans vs Tam

Méta-analyse des études ATAC (anastrozole) et BIG 1-98 (letrozole)
N = 9,856 ; suivi médian de 5,8 ans



Une absence de bénéfice statistique en survie

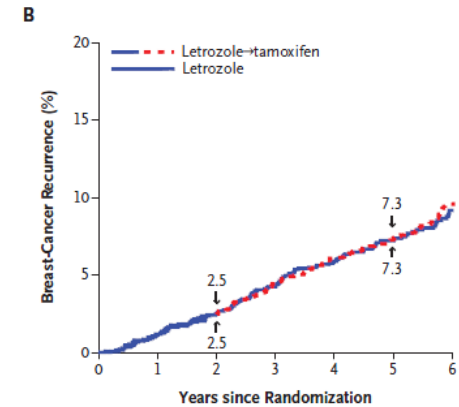
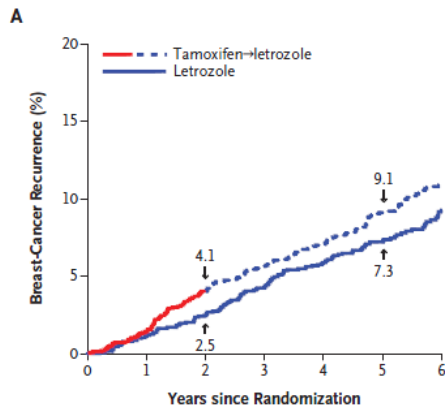
IA 5 ans ou traitement séquentiel ?

BIG 1-98, N Eng J Med 2009

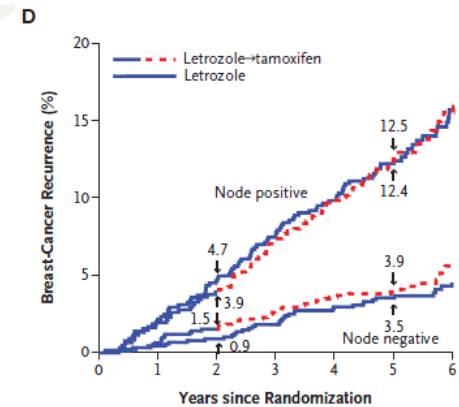
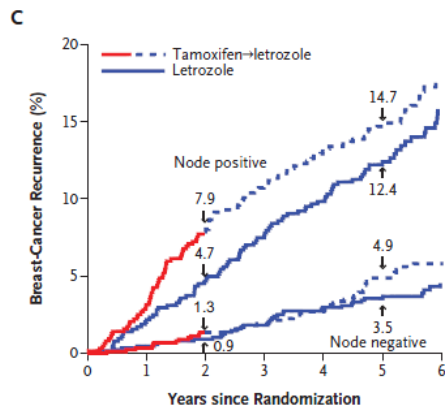


3 094
patientes

3 086
patientes



Un suivi médian de 71 mois

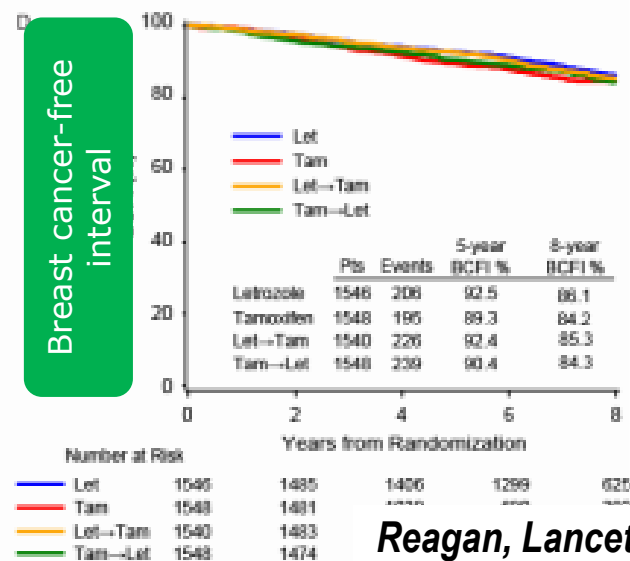
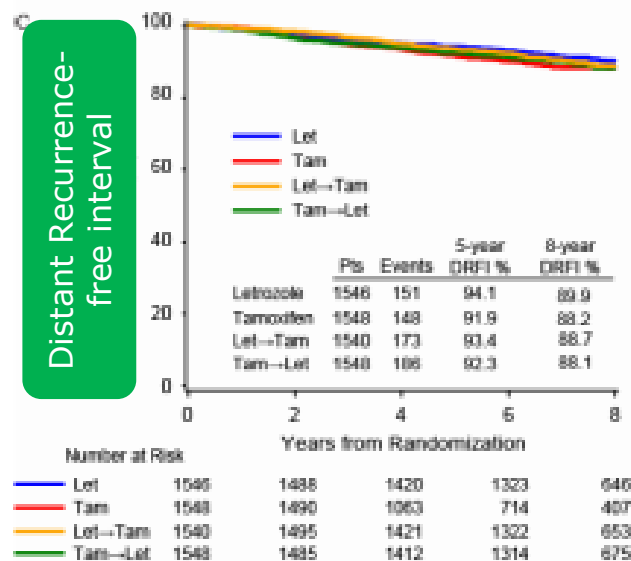
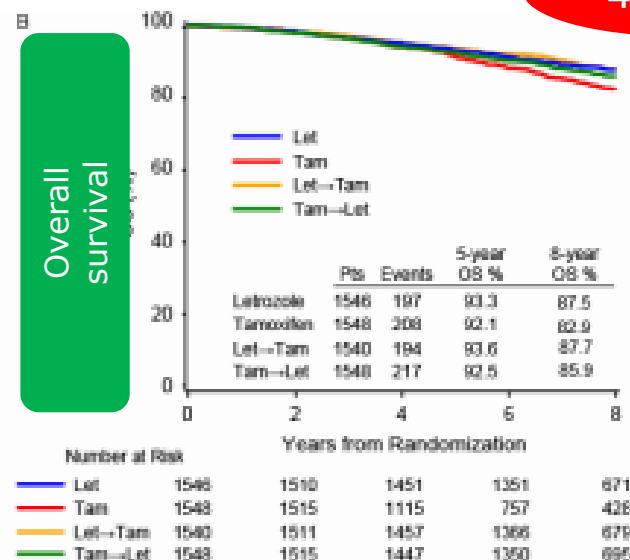
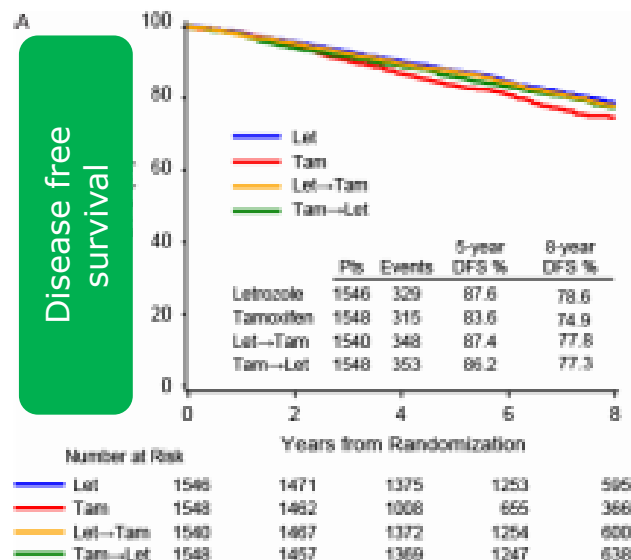


- TRT séquentiel IA → Tam = IA
- initier le TRT par un IA si risque de rechute précoce (N+, haut grade...)

Résultat BIG 1-98 ; actualisation 8 ans



42% N+



Reagan, Lancet oncol 2011

Y A-T-IL UNE PLACE POUR DES HORMONOTHÉRAPIES *A MINIMA* ?



- ✓ Quelles références ?
- ✓ ***Une durée < 5 ans***
- ✓ *Une dose réduite ?*

Réduire la durée de l'Hormonothérapie ?



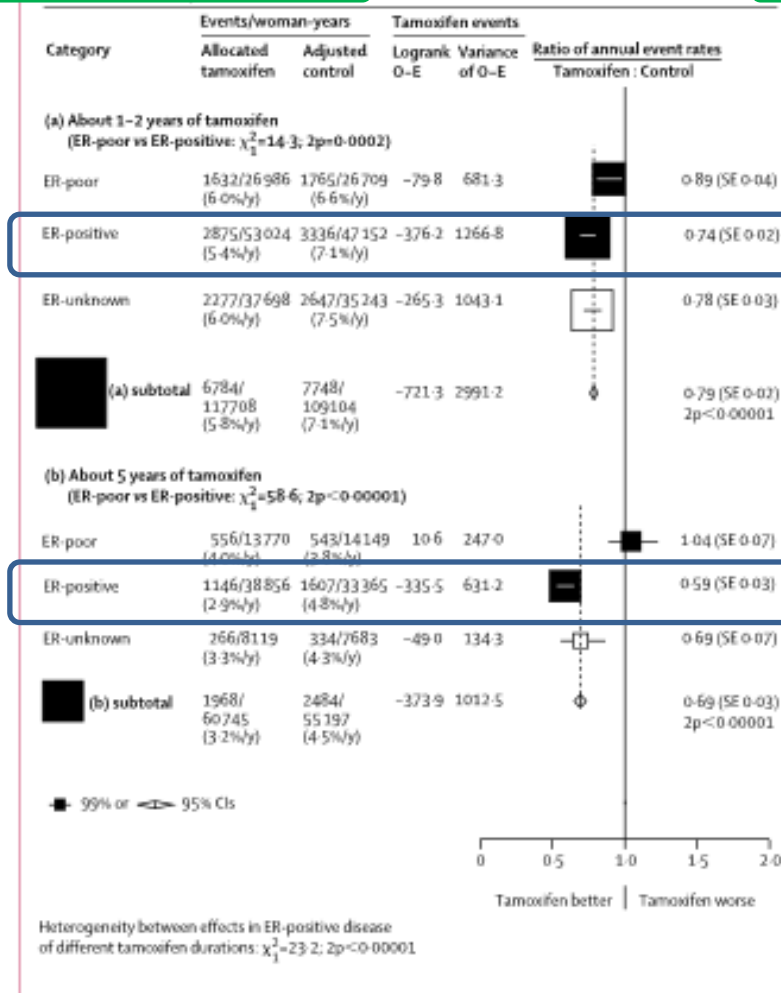
If women are pre- or perimenopausal and have received 5 years of adjuvant tamoxifen, they should be offered 10 years total duration of tamoxifen. If women are postmenopausal and have received 5 years of adjuvant tamoxifen, they should be offered the choice of continuing tamoxifen or switching to an aromatase inhibitor for 10 years total adjuvant endocrine therapy.



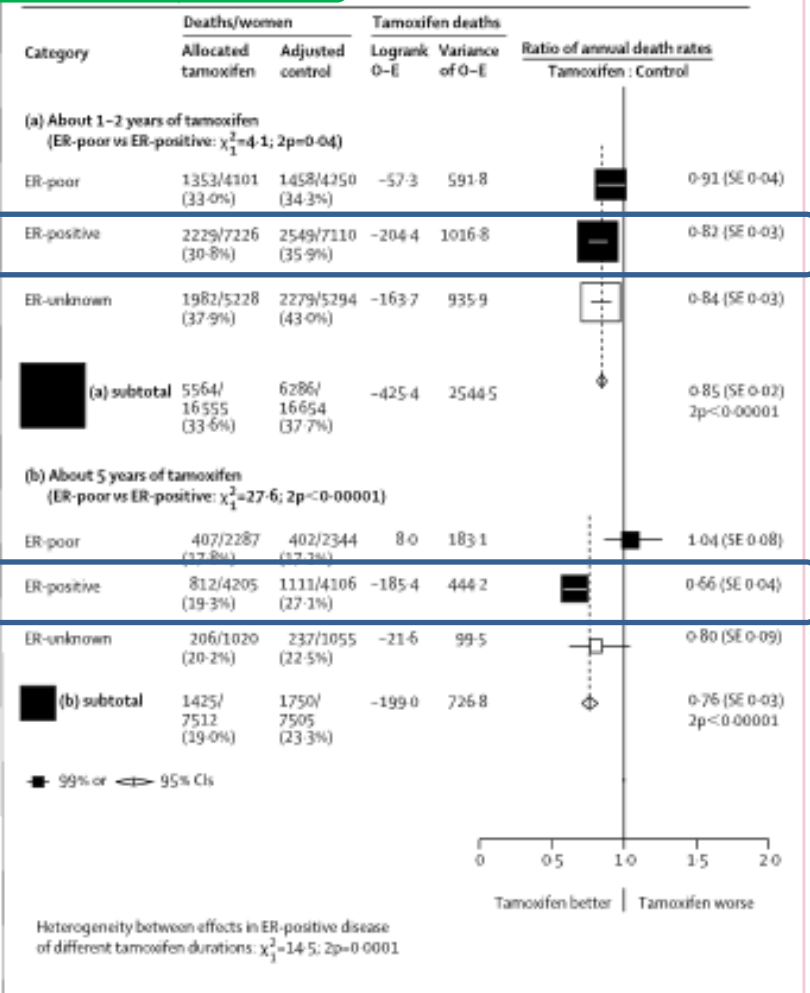
Réduire la durée de l'Hormonothérapie ?



Rechute



Décès du cancer



Réduire la durée de l'Hormonothérapie ?



→ Réduction du risque de rechute dans les 4^{ières} années

Durée	Nb ptes	Hazard Ratio	2p
1 an	13,551	0,70 ($\pm$ 0,05)	< 10 ⁻⁵
2 ans	43,828	0,61 ($\pm$ 0,03)	< 10 ⁻⁵
3 ans et plus (med : 5 ans)	45,488	0,53 ($\pm$ 0,03)	< 10 ⁻⁵

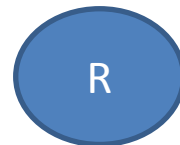
→ Réduction du risque de rechute dans les années 5 – 9

Durée	Nb ptes	Hazard Ratio	2p
1 an	7,962	0,95 ($\pm$ 0,11)	> 0,1
2 ans	21,957	1,00 ($\pm$ 0,08)	> 0,1
3 ans et plus (med : 5 ans)	31,630	0,68 ($\pm$ 0,06)	< 10 ⁻⁵

L'étude TAM-02



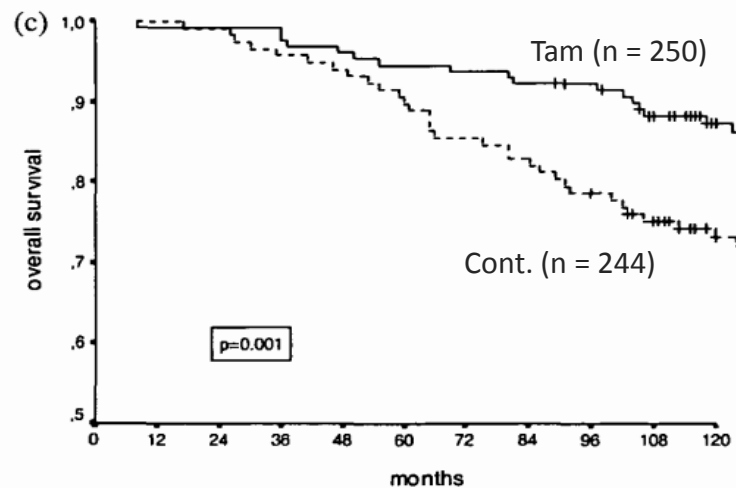
Ptes traitées pour un K sein > 2 ans
Pas d'HT



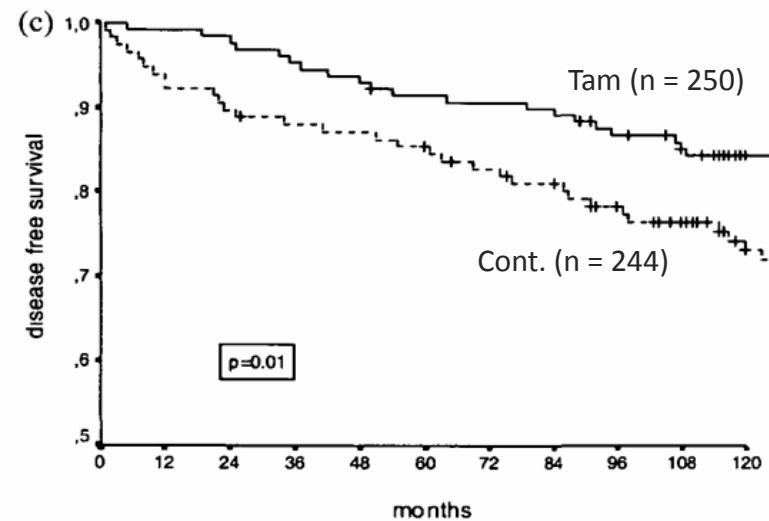
Tamoxifène 30 mg/j x 5 ans

Pas de TRT

Survie sans rechute (ptes RE+)



Survie globale (ptes RE+)



Une pause dans le TRT anti-hormonal ?



**Traitement par
Tamoxifène x 2-3 ans,
puis arrêt**

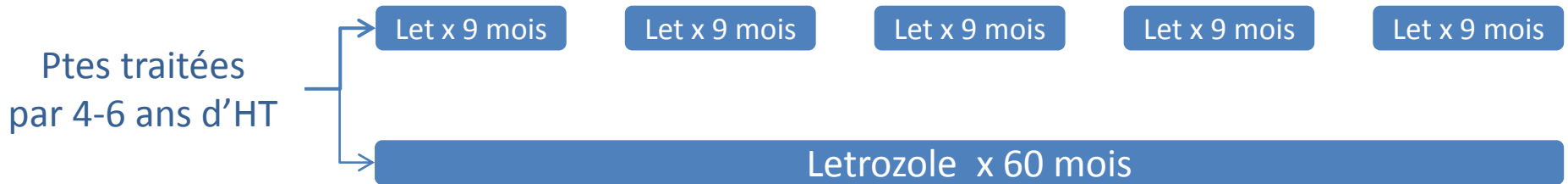
**Reprise du Tamoxifene
pour une durée totale
de 5 ans ...**

- Niveau de preuve V : Étude sans groupe contrôle, case report, opinions d'experts
- Grade C : pas de preuve d'un bénéfice > risques ou inconvénients, optionnel.

Azim, J Clin Oncol 2013

Peccatori, Ann Oncol 2013

Un TRT intermittent après la ménopause ?



Objectif : HR = 0,80

DFS : 90 % ➔ 92 % à 4 ans

N = 4,800 patientes

Une activité apoptotique d'un faible taux d'œstrogène après des périodes de forte déplétion oestrogénique ?

Réduire la durée ... peut-être ...



ABCSG 12 : trois ans d'hormonothérapie

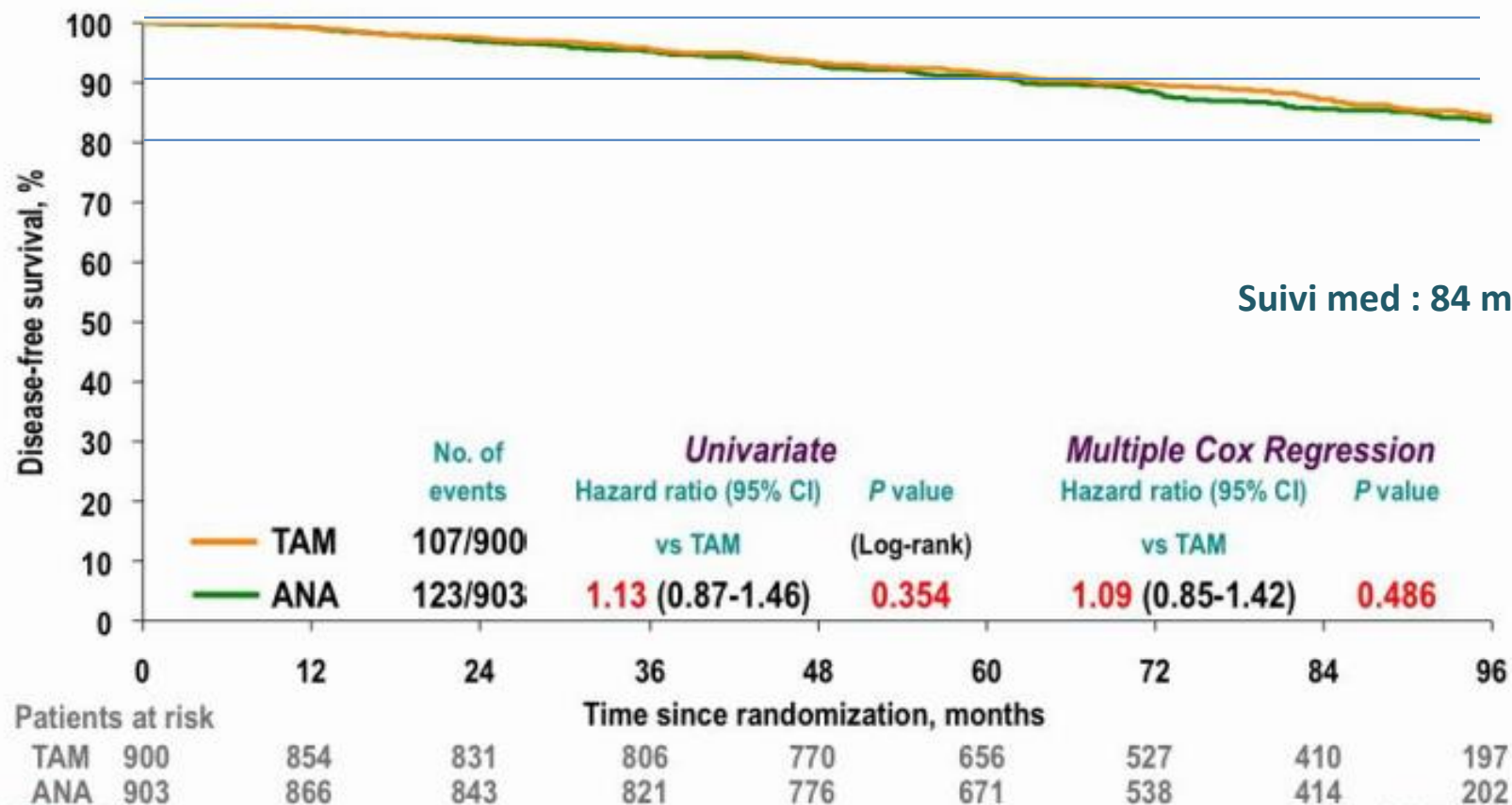
Age med : 45 ans

17% de ptes < 40 ans

30 % de N+

Primary Endpoint: Disease-Free Survival

No Difference Between TAM and ANA



Suivi med : 84 mois

Y A-T-IL UNE PLACE POUR DES HORMONOTHÉRAPIES *A MINIMA* ?



- ✓ Quelles références ?
- ✓ *Une durée < 5 ans*
- ✓ ***Une dose réduite ?***

Réduire la dose de Tamoxifène ?



➔ Réduction du risque de rechute (Tam x 5 ans)

Category	Events/woman-years Allocated tamoxifen	Events/woman-years Allocated control	Tamoxifen events Logrank O-E	Variance of O-E	Ratio of annual event rates Tamoxifen : Control
(a) Dose (trend $\chi^2_1 = 5.4$; 2p = 0.02)					
20 mg/d	1134/40962 (2.8%/y)	1547/36557 (4.2%/y)	-273.8	627.6	0.65 (SE 0.03)
30 mg/d	250/5710 (4.4%/y)	313/4199 (7.5%/y)	-76.6	118.4	0.52 (SE 0.07)
40 mg/d	269/10075 (2.7%/y)	358/8120 (4.4%/y)	-83.1	135.4	0.54 (SE 0.06)

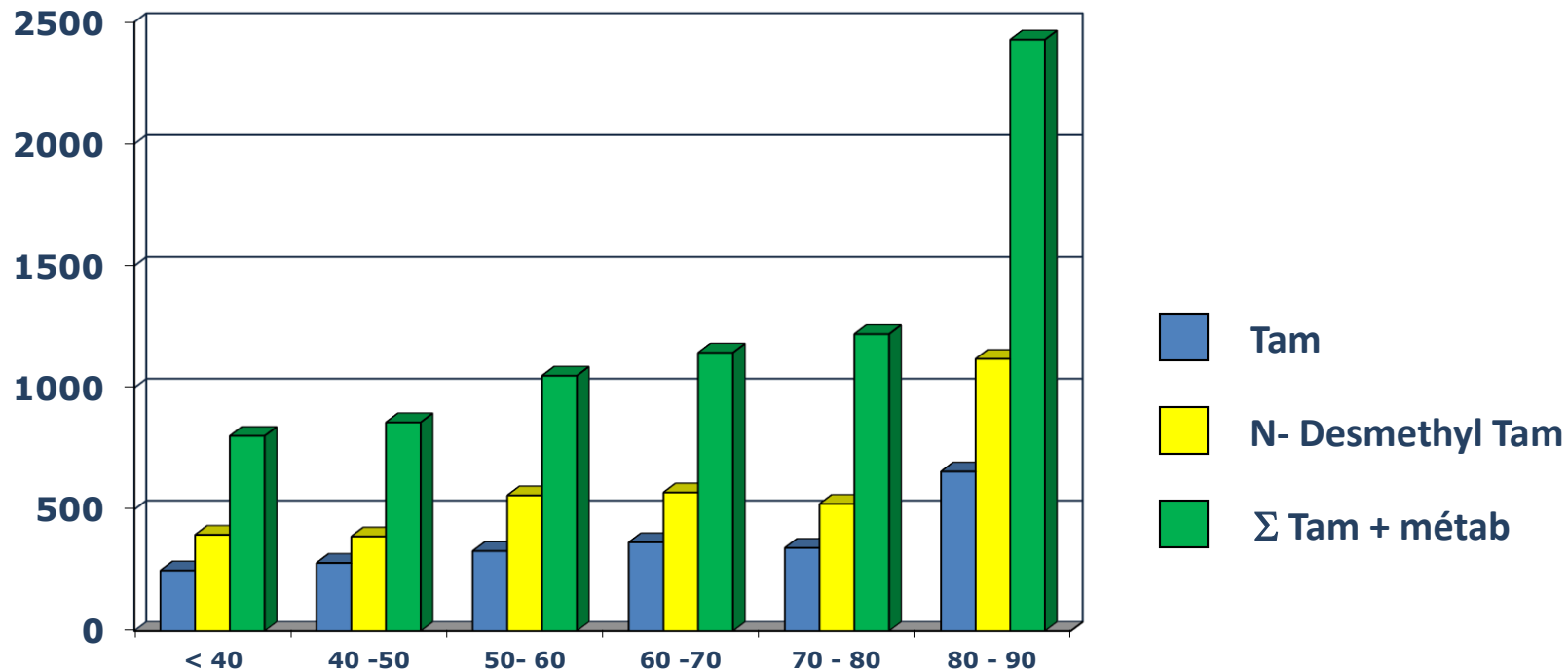
➔ Réduction du risque de décès (Tam x 5 ans)

Category	Deaths/Women Allocated tamoxifen	Deaths/Women Allocated control	Tamoxifen deaths Logrank O-E	Variance of O-E	Ratio of annual death rates Tamoxifen : Control
(a) Dose (trend $\chi^2_1 = 2.8$; 2p = 0.09)					
20 mg/d	758/3919 (19.3%)	997/3917 (25.5%)	-125.2	415.2	0.74 (SE 0.04)
30 mg/d	190/651 (29.2%)	245/624 (39.3%)	-52.8	96.2	0.58 (SE 0.08)
40 mg/d	212/779 (27.2%)	292/755 (38.7%)	-46.5	108.8	0.65 (SE 0.08)

Concentrations du Tam et métabol. / âge



- 316 patientes traitées par TAM 30 mg/j



Réduire la dose de Tamoxifène ?



- Le risque de complications thrombo-embolique augmente avec l'âge

< 20 ans	1 / 100 000
20 – 40 ans	1 / 10 000
40 – 75 ans	1 / 1 000
> 75 ans	1 / 100

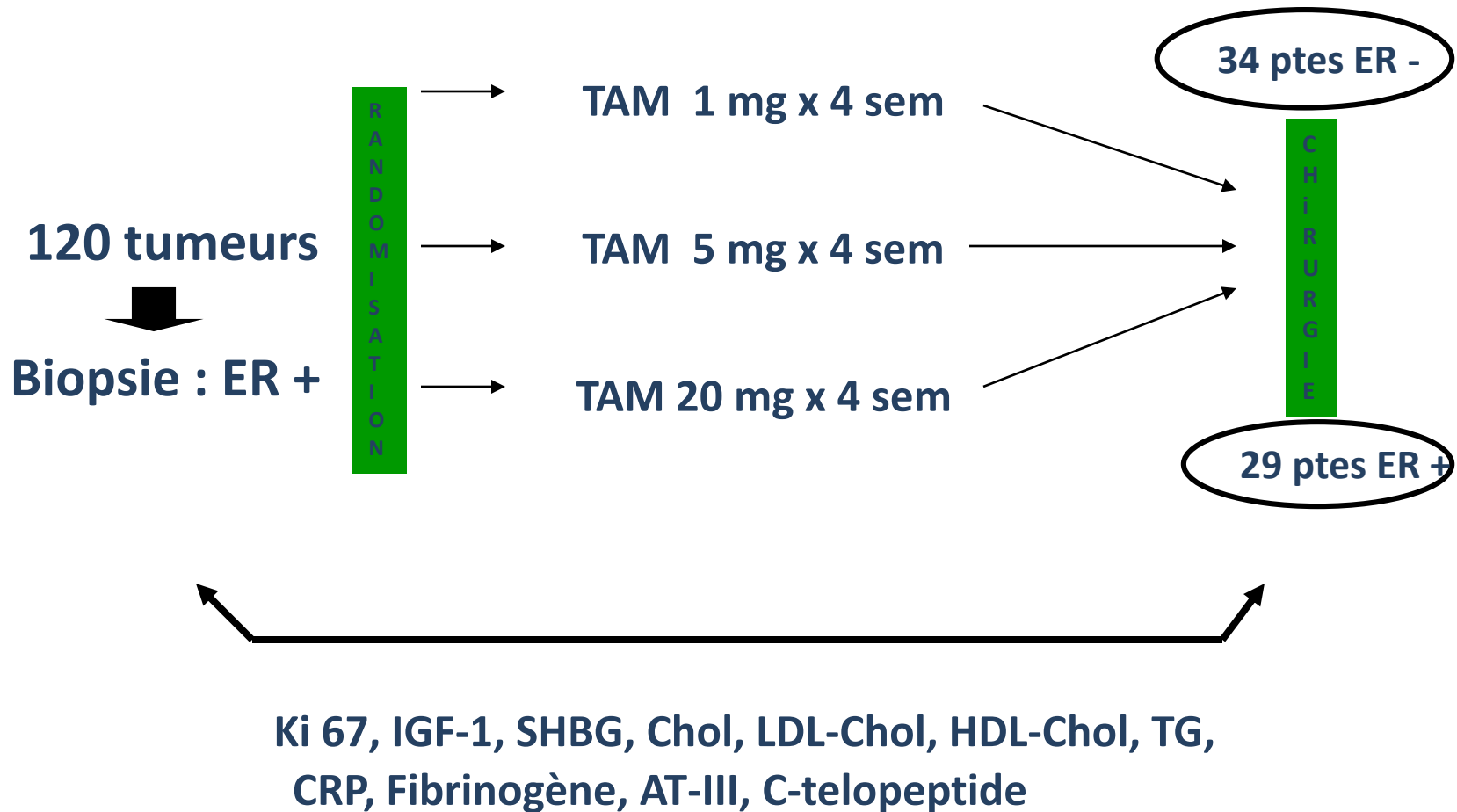
Incidence annuelle de thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires

- Ce risque est majoré par la prescription de Tamoxifène

	50 – 60 ans	60 – 70 ans	70 – 80 ans	80 – 90 ans
Pas de TAM	0,2	0,6	1,3	2,5
TAM	1,5	3,9	8,8	17,5
TAM vs pas de TAM	+ 1,3	+ 3,3	+ 7,5	+ 15,0

Nombre de décès / 1 000 patientes par événements thrombo-emboliques : analyse à 10 ans

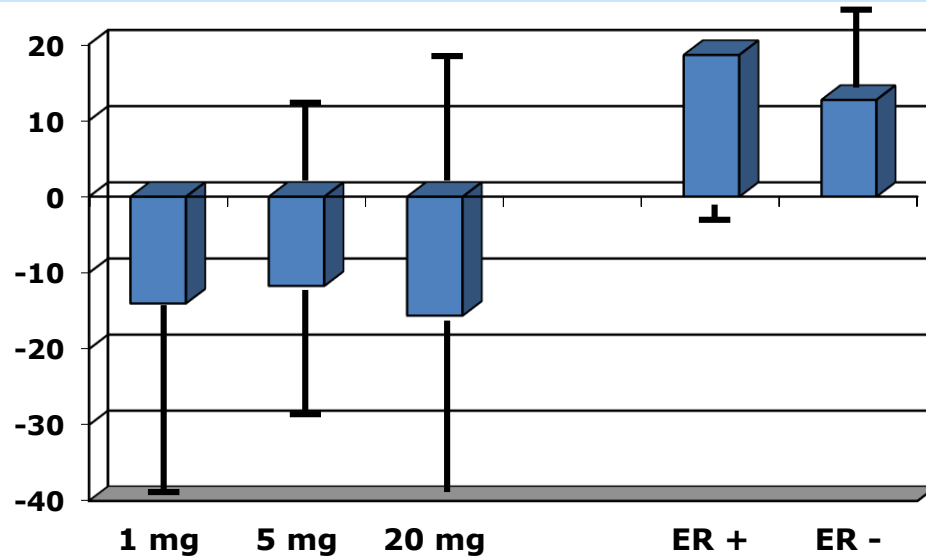
Efficacité TAM / posologie



Efficacité TAM / posologie

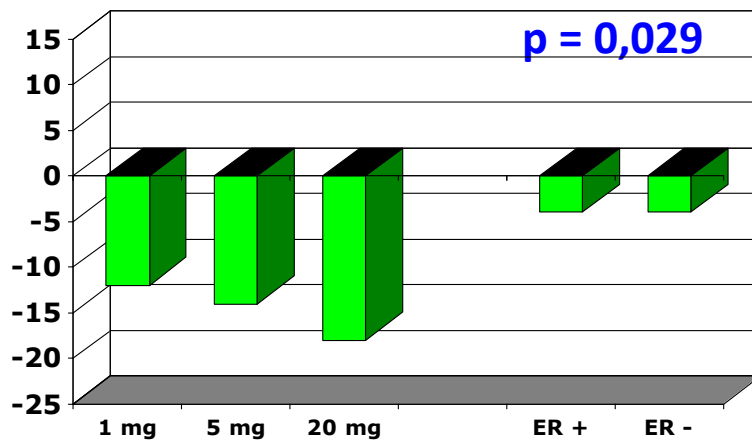


- Expression de Ki 67



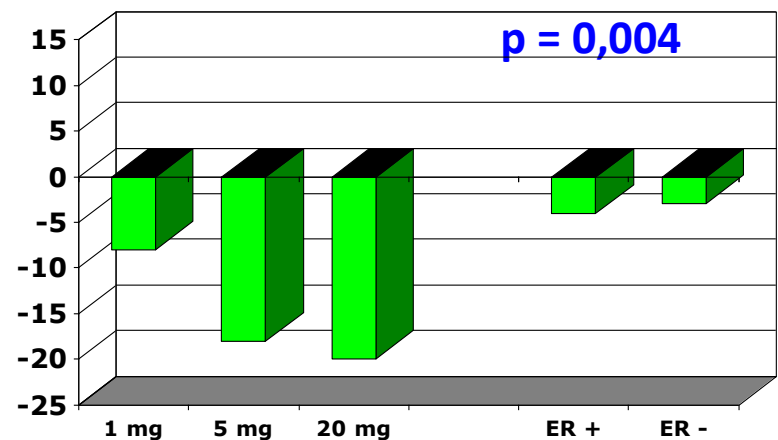
$p = 0,812$

- Anti-thrombine III



$p = 0,029$

- Fibrinogène



$p = 0,004$

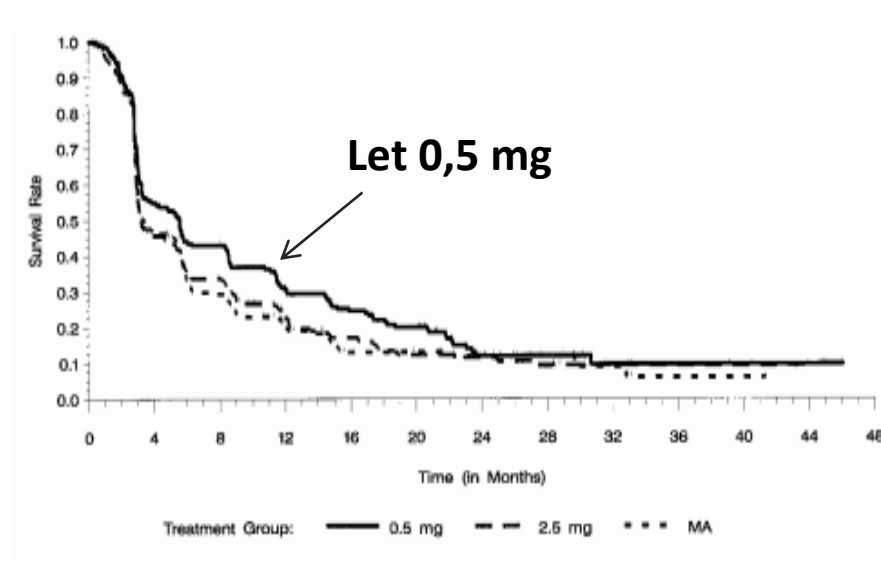
Réduire la posologie des inhibiteurs de l'aromatase ?

L'exemple du létrozole



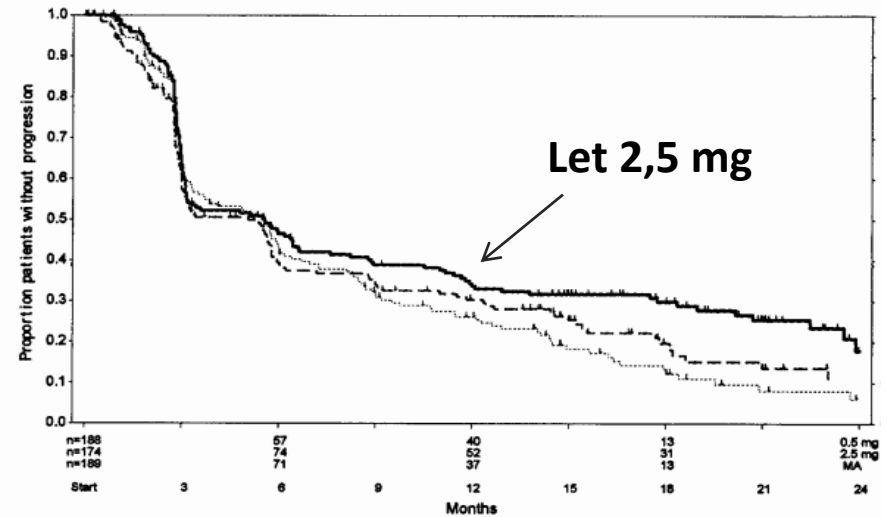
Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study of Letrozole, an Aromatase Inhibitor, for Advanced Breast Cancer Versus Megestrol Acetate

By A. Buzdar, J. Douma, N. Davidson, R. Elledge, M. Morgan, R. Smith, L. Porter, J. Nabholz, X. Xiang, and C. Brady



Letrozole, a New Oral Aromatase Inhibitor for Advanced Breast Cancer: Double-Blind Randomized Trial Showing a Dose Effect and Improved Efficacy and Tolerability Compared With Megestrol Acetate

By P. Dombernowsky, I. Smith, G. Falkson, R. Leonard, L. Panasci, J. Bellmont, W. Bezwoda, G. Gardin, A. Gudgeon, M. Morgan, A. Fornasiero, W. Hoffmann, J. Michel, T. Hatschek, T. Tjabbes, H.A. Chaudri, U. Hornberger, and P.F. Trunet



➔ Aucune donnée sur l'effet-dose en phase adjuvante ...

Réduire la posologie des inhibiteurs de l'aromatase ?

L'exemple du létrozole



Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study of Letrozole, an Aromatase Inhibitor, for Advanced Breast Cancer Versus Megestrol Acetate

By A. Buzdar, J. Douma, N. Davidson, R. Elledge, M. Morgan, R. Smith, L. Porter, J. Nabholz, X. Xiang, and C. Brady

WHO/IMN Preferred Term	Letrozole 0.5 mg (n = 202)		Letrozole 2.5 mg (n = 199)		Megestrol Acetate 160 mg (n = 201)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total patients with AEs	96	47.5	90	45.2	116	57.7
Hot flushes	30	14.9	24	12.1	25	12.4
Nausea	26	12.9	21	10.6	19	9.5
Weight increase	5	2.5	6	3.0	24	11.9
Appetite increased	4	2.0	2	1.0	23	11.4
Headache	5	2.5	21	10.6	9	4.5
Fatigue	7	3.5	11	5.5	17	8.5
Dyspnea	4	2.0	3	1.5	17	8.5
Anorexia	7	3.5	14	7.0	4	2.0
Edema peripheral*	7	3.5	5	2.5	14	7.0
Alopecia/hair thinning	7	3.5	12	6.0	1	0.5
Menstrual disorder†	4	2.0	1	0.5	12	6.0
Dyspepsia	8	4.0	7	3.5	11	5.5
Sweating increased	5	2.5	11	5.5	7	3.5
Diarrhea	11	5.4	5	2.5	5	2.5
Constipation	2	1.0	10	5.0	9	4.5
Pain musculoskeletal‡	5	2.5	9	4.5	2	1.0
Depression	3	1.5	2	1.0	9	4.5
Asthenia	4	2.0	8	4.0	5	2.5
Pruritus	1	0.5	5	2.5	8	4.0
Hypertension	3	1.5	1	0.5	8	4.0
Dizziness	7	3.5	3	1.5	7	3.5
Mouth dry	3	1.5	0	0	7	3.5

*Includes edema, edema legs, edema peripheral, edema dependent, edema generalized.

Letrozole, a New Oral Aromatase Inhibitor for Advanced Breast Cancer: Double-Blind Randomized Trial Showing a Dose Effect and Improved Efficacy and Tolerability Compared With Megestrol Acetate

By P. Dombrowsky, I. Smith, G. Falkson, R. Leonard, L. Panasci, J. Bellmont, W. Bezuda, G. Gardin, A. Gudgeon, M. Morgan, A. Fornasiero, W. Hoffmann, J. Michel, T. Hatschek, T. Tjabbes, H.A. Chaudri, U. Hornberger, and P.F. Trunet

Table 4. Adverse Experiences by WHO-Preferred Terminology in Greater Than 5% of Patients Irrespective of Trial Drug Relationship

WHO Terms	Letrozole 0.5 mg (n = 188)		Letrozole 2.5 mg (n = 174)		MA 160 mg (n = 189)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Any adverse experience	147	78.2	148	85.1	170	89.9
Musculoskeletal pain*	48	25.5	47	27.0	57	30.2
Nausea	36	19.1	19	10.9	17	9.0
Dyspnea	21	11.2	16	9.2	31	16.4
Headache	25	13.3	22	12.6	17	9.0
Arthralgia	16	8.5	23	13.2	15	7.9
Fatigue	11	5.9	19	10.9	21	11.1
Peripheral edema*	15	8.0	15	8.6	15	7.9
Constipation	16	8.5	13	7.5	16	8.5
Pain—body as a whole	16	8.5	5	2.9	9	4.8
Weight increase†	4	2.1	4	2.3	16	8.5
Abdominal pain	10	5.3	10	5.7	16	8.5
Vomiting	15	8.0	13	7.5	10	5.3
Coughing	8	4.3	14	8.0	14	7.4
Pain chest—body as a whole	14	7.4	12	6.9	14	7.4
Dizziness	8	4.3	6	3.4	13	6.9
Viral infection	11	5.9	12	6.9	12	6.3
Diarrhea	11	5.9	11	6.3	5	2.6
Insomnia	11	5.9	6	3.4	6	3.2
Hot flushes	11	5.9	10	5.7	7	3.7
Dyspepsia	8	4.3	9	5.2	11	5.8
Rash*	8	4.3	10	5.7	6	3.2
Pruritus	2	1.1	3	1.7	10	5.3
Anorexia	5	2.7	9	5.2	9	4.8

➔ Pas d'effet-dose pour la tolérance ...

Réduire la posologie des inhibiteurs de l'aromatase chez la personne âgée ?



FACT-ES (N = 280)					
Additional concerns * age	<60 year (%)	60–69 year (%)	>70 year (%)	Group differences (%)	
				χ^2	P
<i>Vasomotor symptoms</i>					
Hot flushes	74.6	49.6	36.1	20.458	<0.001
Cold sweats	34.4	16.2	14.1	10.489	0.005
Night sweats	52.5	29.3	23.0	14.598	0.001
Sleeping difficulties	17.5	18.2	13.5	0.758	0.684
<i>Gynecologic symptoms</i>					
Vaginal discharge	13.1	4.2	1.4	9.682	0.008
Vaginal itching/irritation	12.9	5.9	5.3	3.598	0.165
Bleeding or spotting	0.0	0.0	1.3	2.409	0.300
Vaginal dryness	45.2	31.9	20.5	9.351	0.009
Breast sensitivity/tenderness	37.7	26.5	16.4	7.759	0.021
Pain or discomfort with intercourse	23.1	17.2	6.3	5.411	0.067
Lost interest in sex	49.2	51.4	53.4	0.217	0.987
<i>Gastrointestinal symptoms</i>					
Having vomited	4.9	0.8	2.8	2.953	0.228
Diarrhea	8.2	8.2	10.0	0.207	0.902
Nausea	5.0	6.1	6.8	0.199	0.905
Gained weight	41.3	34.7	23.0	5.48	0.065
Feeling bloated	16.4	18.3	9.6	2.737	0.254
<i>Pain</i>					
Headaches	25.8	20.2	11.1	4.889	0.087
Joint pain	61.3	59.0	59.5	0.091	0.956
<i>Psychological symptoms</i>					
Mood swings	54.1	32.0	28.4	11.369	0.003
Being irritable	44.3	27.3	18.7	11.007	0.003
Lack of energy	49.2	36.9	38.2	2.814	0.245
Dizziness	25.8	14.2	24.7	4.848	0.089

Bold indicates significant differences at $P < 0.05$ significance level

QUE CONCLURE ?



✓ Non, pas d'HT a minima....

- 5 ans reste un standard
- Ne pas diminuer la posologie...

✓ Une HT systématique ?

- pT1bNo grade 1 à 68 ans ? ...

✓ ... Ne pas "maximiser" l'HT ...

- Le Tam est le standard chez les ptes non MP
- Le Tam fait partie du traitement des ptes ménopausées
- 5 ans est une durée suffisante pour de nb patientes...



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE SÉNOLOGIE
ET DE PATHOLOGIE MAMMAIRE

37^{ES} JOURNÉES DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE **SÉNOLOGIE** ET DE **PATHOLOGIE** MAMMAIRE

**Du 11 au 13
Novembre 2015**

Palais
des congrès,
Bordeaux

ORGANISATEURS

Béatrice Barreau
Marc Debled
Nadine Dohollou
Claude Hocqué

Du bénin au malin, quelle pluridisciplinarité ?

www.senologie.com

Formation médicale continue :
N° 42 67 04367 67

Avec le soutien institutionnel de

