



Doit-on adapter  
l'hormonothérapie  
adjuvante ?

Florence Dalenc et H Roché, ICR, IUCT-oncopole,  
Toulouse

- Nous excluons de cette présentation la question de la durée de l'hormonothérapie adjuvante
- Pour n'envisager que la question du choix entre tamoxifène *versus* anti-aromatase chez les femmes ménopausées

# Introduction

---

- Le traitement par AA réduit significativement le risque de rechute par rapport au tamoxifène mais l'effet sur la survie est incertain (*Dowsett M et al., J Clin Oncol., 2010*)
- Les études BIG1-98 et TEAM n'ont pas montré de différence en termes de SSR et de SG entre 5 ans d'AA et un traitement séquentiel (*Mouridesen H et al., NEJM 2009; van de Velde J et al., Lancet 2011*)

# Questions ?

---

AA

AA

tam

tam

AA

Tam

- Quand décider d'un traitement séquentiel plutôt que 5 ans d'AA ?
- AA en front line ou bien lors du switch ?
- Y a-t-il une différence entre les AA : AANS (ana vs let) vs AAS (éxé)
- Le schéma « tout tam » a-t-il encore une place ?

# Les éléments de réponse

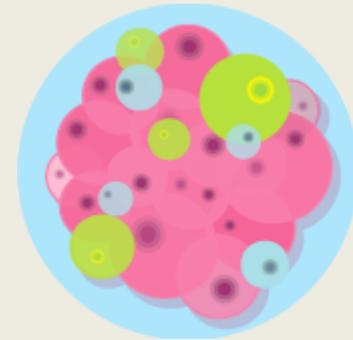
---

## HOTE



- IMC
- Pharmacogénétique et les interactions médicamenteuses
- Les effets secondaires
- Les pathologies associées

## TUMEUR



Caractéristiques histologiques et biologiques différentes

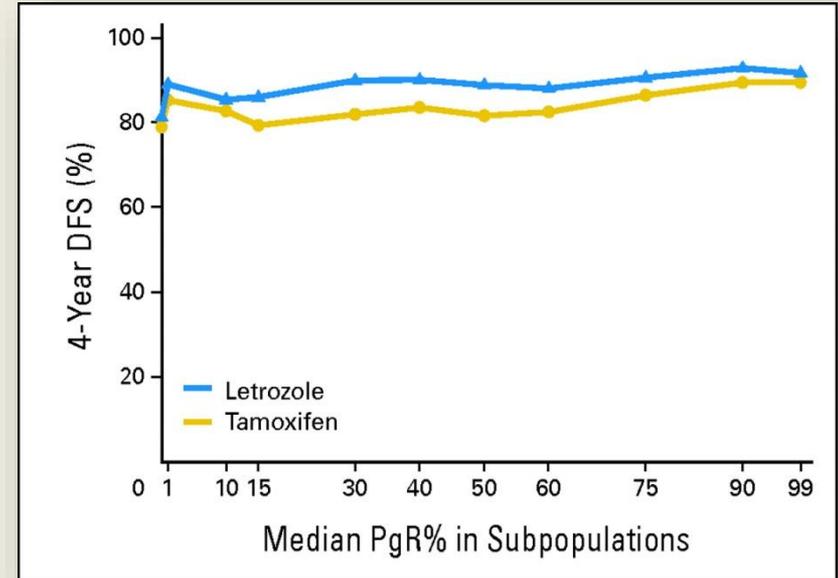
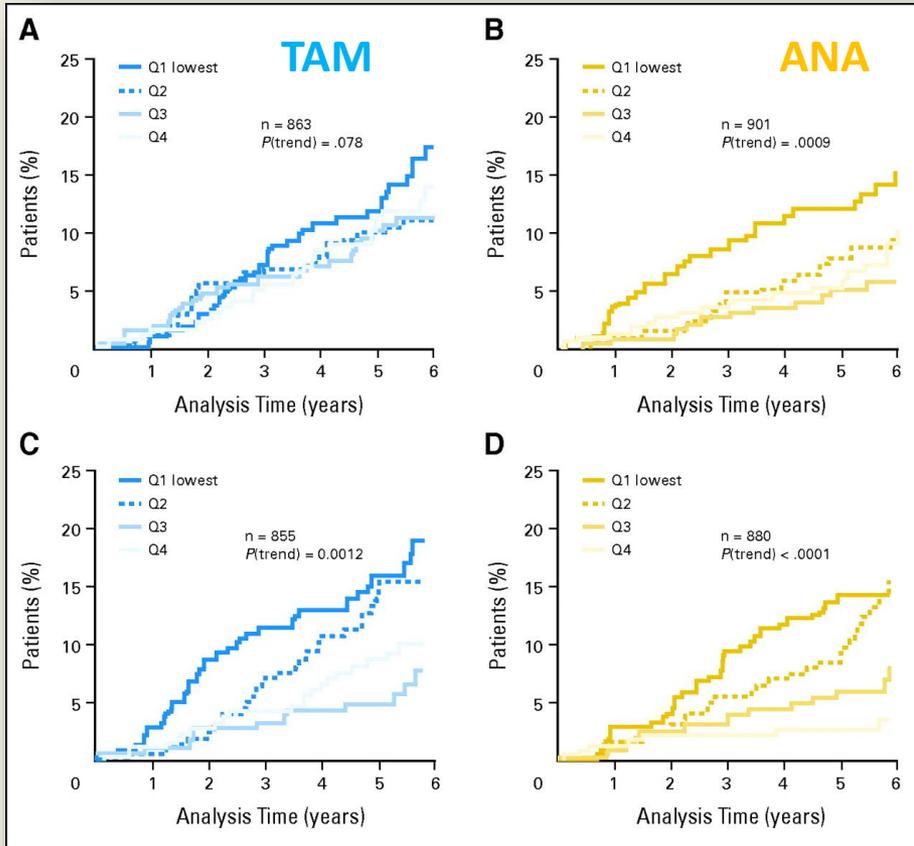


**ADAPTER L'HORMONOTHÉRAPIE À  
LA BIOLOGIE TUMORALE ?**

# Niveau d'expression RE/RP ?

---

- Le niveau d'expression du RE et/ou du RP ne permet pas de prédire d'une meilleure sensibilité aux AA vs Tamoxifène ou inversement
  - *Dowsett M et al., J Clin Oncol., 2008- analyse rétrospective ATAC*
  - *Viale G et al., J Clin Oncol., 2007- analyse rétrospective BIG1.98, après relecture centralisée*
  - *Bartlett JMS et al., J Clin Oncol., 2011- analyse rétrospective TEAM*



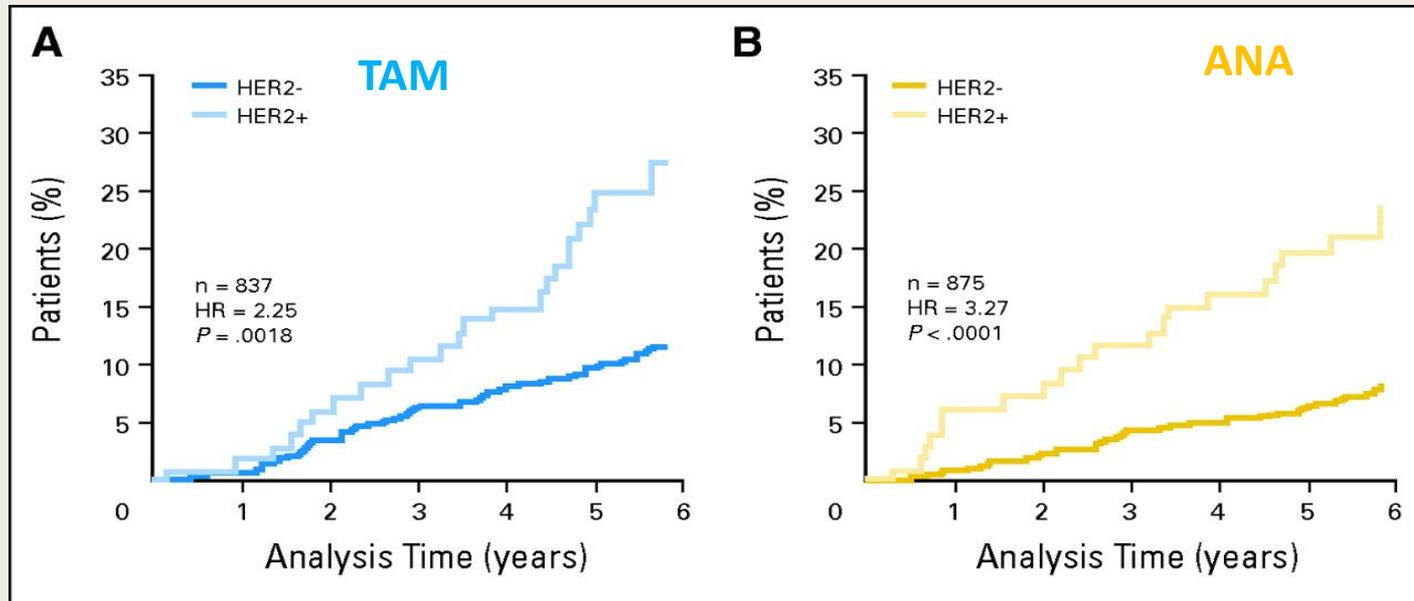
N = 2600, étude ATAC  
 niveau d'expression du RE (A et B) et du RP (C et D) sont corrélés au risque de rechute mais ANA > Tam reste identique (en valeur relative et absolue), quels que soit ces paramètres.

N = 6291, étude BIG1.98  
 Relecture centralisée  
 L'expression du RP n'affecte pas LET > Tam pourvu qu'il y ait une expression du RE

# Statut HER2 ?

- Le statut HER2 ne permet pas d'orienter le choix entre Tam et AA

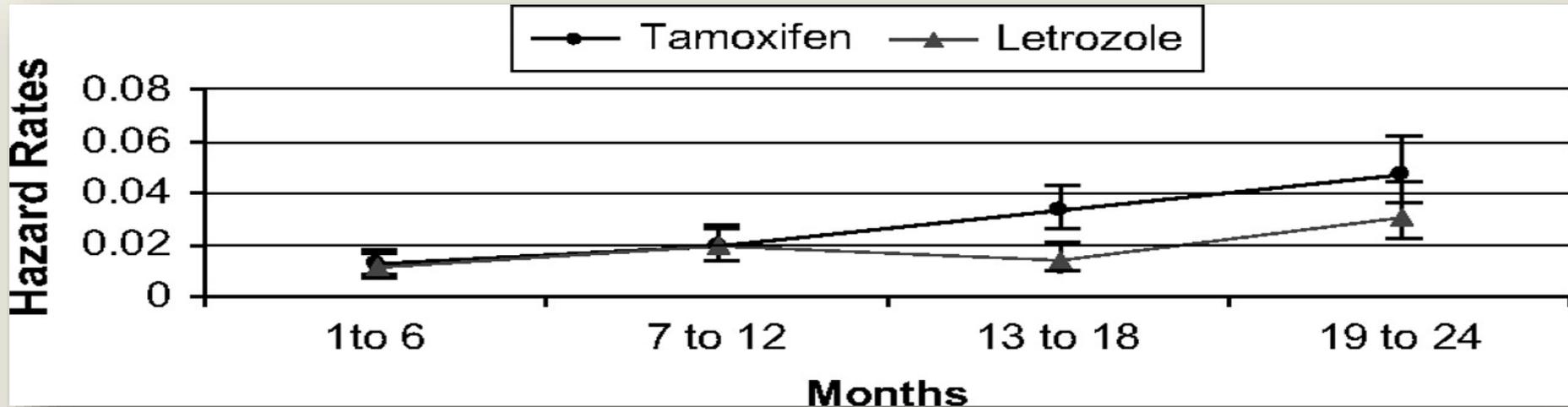
*Dowsett M et al., J Clin Oncol., 2008*



Taux de rechute à 5 ans  
9% HER2 neg  
18.8% HER2+

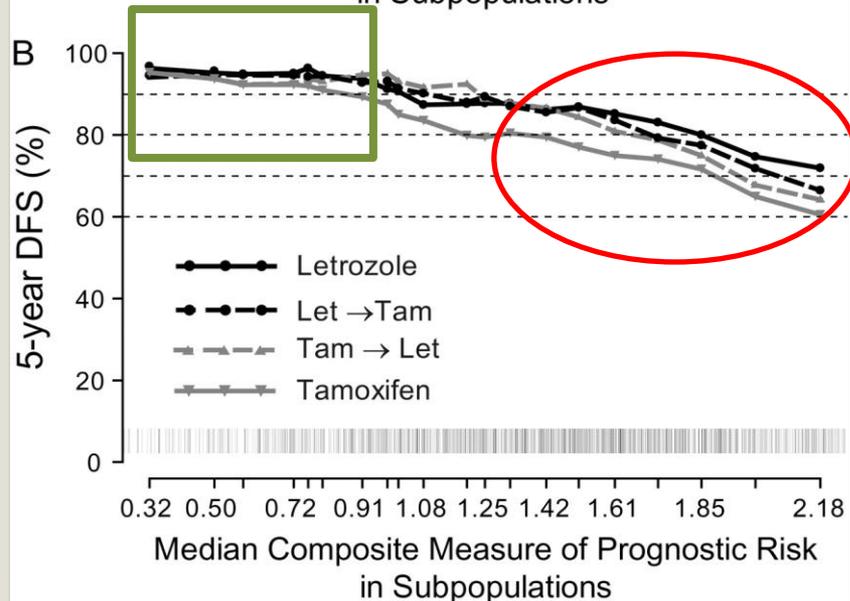
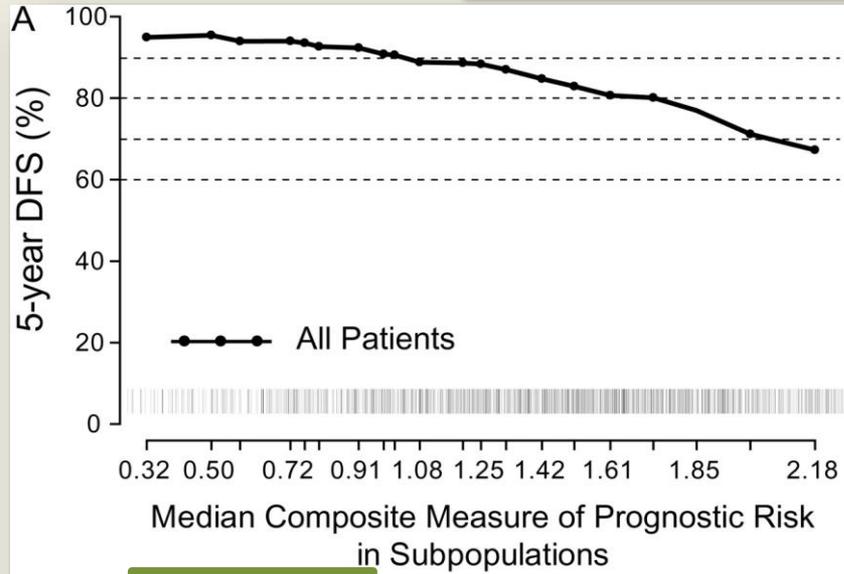
Taux de rechute à 5 ans  
5.9% HER2 neg  
19.8% HER2+

# Patientes à risque de rechute précoce



- BIG 1.98 : 4.4% de rechute précoce (tam) 3.1 % (Let) chez les ptes considérées comme à « haut risque » de rechute du fait :
  - de l'atteinte ganglionnaire axillaire ( $\geq 4N+$ ) ( $p < 0.001$ ),
  - de la taille tumorale  $> 2$  cm ( $p = 0.001$ )
  - de la présence d'embolies vasculaires ( $p = 0.02$ )

# Patientes à risque de rechute précoce



L'analyse individuel du niveau d'expression du RE (80%)/RP , du statut HER2 et du KI 67 (14%) ne permet d'adapter l'HT

Mais l'analyse combinée permet d'orienter le choix vers la prescription du Let au moins en front line quand le risque de rechute précoce est important

DFS 5 ans **haut risque** / **bas risque**:

<b>80%</b>	<b>90%</b>	5 ans let
<b>76%</b>	<b>91%</b>	let puis tam
<b>74%</b>	<b>93%</b>	tam puis let
<b>69%</b>	<b>86%</b>	5 ans tam

*Viale G et al., Ann Oncol., 2011*

# CLI vs CCI ?

---

N = 2923 ptes BIG 1.98

5 ans de LET vs 5 ans de Tam

N = 324 CLI            N= 2599 CCI

+ dosage KI 67 pour différencier les lumineale A (< 14%) des lumineale B ( $\geq$  14%)

N = 237 (59%) CLI lumineale A et n= 87 (41%) CLI lumineale B

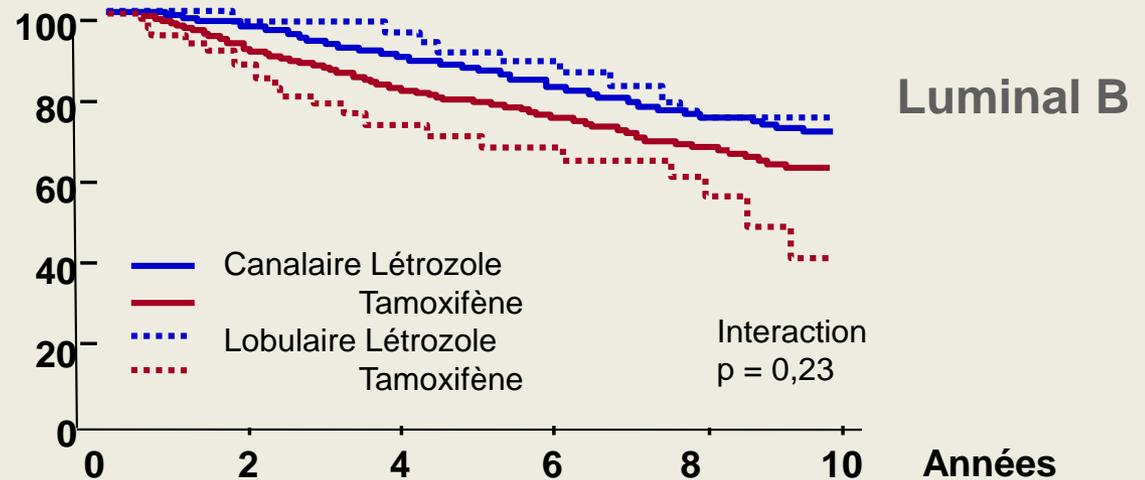
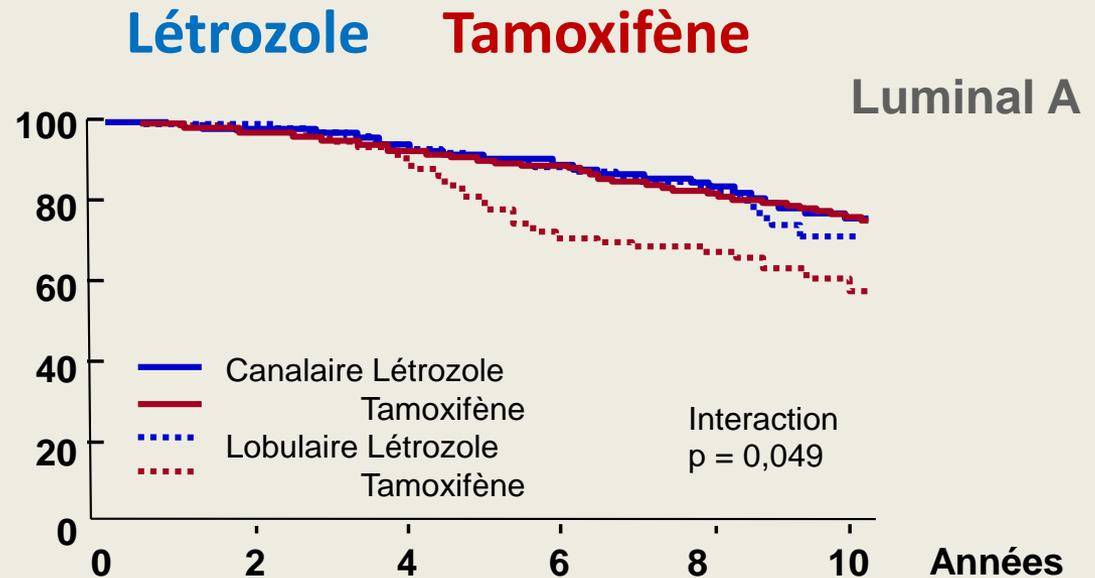
N= 1436 (44%) CCI lumineale A et n = 1163 (56%) CCI lumineale B

**La valeur ajoutée du LET était plus marquée pour les CLI avec une réduction du risque de rechute de 0.48 versus 0.80 pour les CCI**

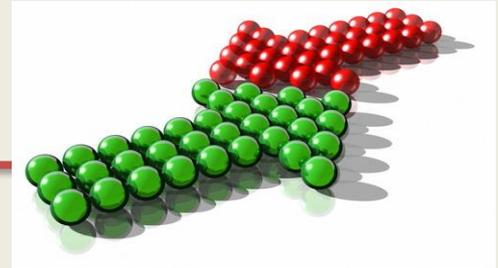
# Survie sans rechute en fonction de l'histologie et du ttt

Seules les ptes avec un CCI « lumineale A » apparaissaient ne pas bénéficier du LET par rapport au tam (réduction du risque de rechute de 0.95 ; IC95%= 0.62-2.10).

Le bénéfice du LET par rapport au Tam apparaissait plus +++ pour les CLI vs CCI, s'agissant des lumineale B



# CLI vs CCI ?



*Van de Water W et al., Eur J Cancer., 2013*

Table 2

Relapse free survival by treatment regimen, stratified by histological subtype.

	5 years survival	Univariate HR (95%CI)	p Value	Multivariable** HR (95% CI)	p Value
IDC			0.089		0.373
Tam → Exe <sup>†</sup>	84%	1 (reference)		1 (reference)	
Exemertane	87%	0.83 (0.67-1.03)		0.90 (0.72-1.13)	
ILC			0.089		0.053
Tam → Exe	80%	1 (reference)		1 (reference)	
Exemertane	86%	0.69 (0.45-1.06)		0.61 (0.37-1.01)	

IDC, invasive ductal breast cancer; ILC, invasive lobular breast cancer; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

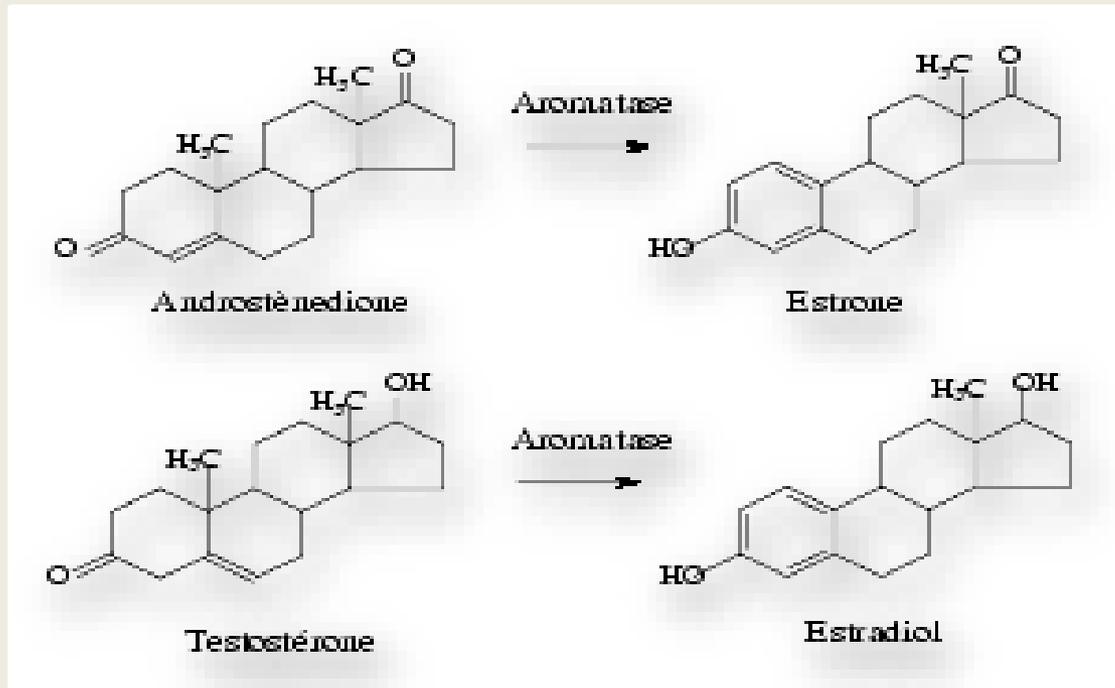
Etude Team : toutes les patientes bénéficiaient de l'exé vs un traitement séquentiel qu'elles aient un carcinome lobulaire (n=463) ou canalaire (n=2140) sans toutefois réaliser de sous-groupe selon la valeur du KI67



**ADAPTER L'HORMONOTHÉRAPIE À  
L'HOTE ?**

# IMC : Rationnel

---



Les femmes obèses ménopausées ont une synthèse d'estrogènes *via* l'aromatase plus +++ que les femmes de même âge mais avec un IMC plus faible.

➡ Il est donc logique de se demander si les AA ne sont pas moins efficaces chez les femmes avec un fort IMC.

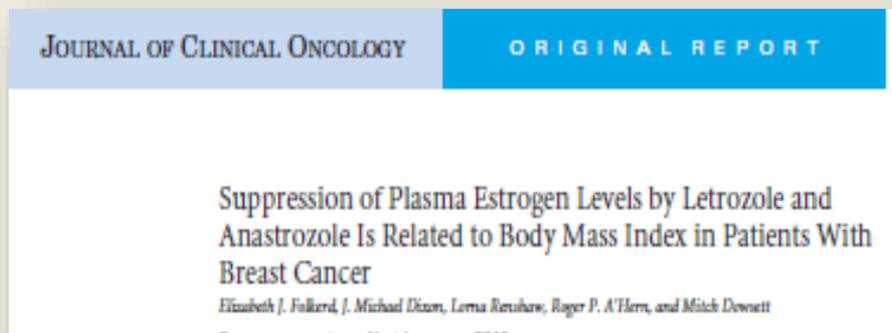
# Les 3 AAs : études biologiques

---

- Des études cliniques ont rapporté que le létrozole réduit de façon plus importante les taux d'E2 et d'E1S que l'anastrozole (*Geisler J et al. J Clin Oncol., 2002 - Dixon JM et al., J Clin Oncol., 2008 - Geisler J Clin Cancer Res., 2008*) non seulement dans le tissu tumoral mais aussi dans le plasma.
- Cependant, l'impact clinique n'est pas à ce jour démontré (cf phase II en néoadjuvant *(Ellis MJ, J Clin Oncol., 2011)*)

# IMC : études biologiques

---



*Folkert E et al., J Clin Oncol., 2012*

## ETUDE ALIQUOT

Mesure de la concentration en E2 et E1S à T= 0 puis à T= 3 mois un ttt par LET ou ANA, **par une technique ultrasensible.**

N = 44 patientes (seulement) et **n= 5 avec un IMC > 35kg/m<sup>2</sup>**

n= 13 avec un IMC entre 30-35 kg/m<sup>2</sup>

## 3 mois d'HT par LET ou ANA

### T= 0

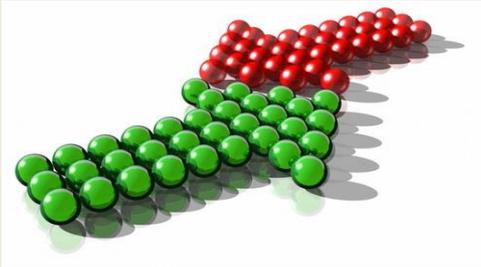
Les taux d'E2 et de E1S sont corrélés significativement à

l'IMC. **LOGIQUE**

[E2] = 55 pmol/L si IMC > 35 vs 20 pmol si IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>

### T= 3 mois

- 1) Le LET réduit de façon plus significative les taux d'E2 et de E1S que l'ana (quelque soit l'IMC)
- 2) Les [E2 et E1S] moyennes sont plus fortement réduites chez les femmes avec un IMC > à 30 que chez les autres avec les 2 AA.
- 3) Les taux d'E2 et de E1S restent plus élevés après 3 mois d'HT si IMC > 35 après Let comme Ana (mais n = 5! )



- D'autres études ne montrent pas une moindre réduction des taux d'E2 et d'E1S chez les femmes obèses vs les autres mais techniques de dosage moins sensibles.

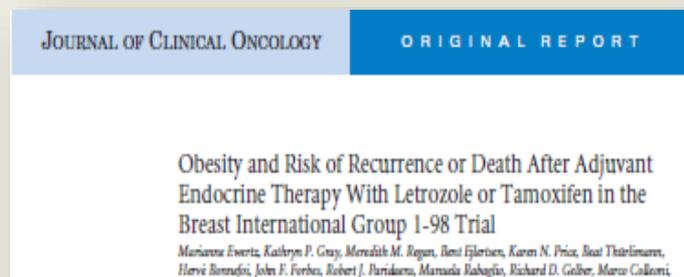
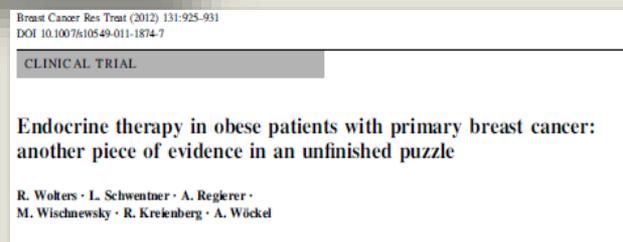
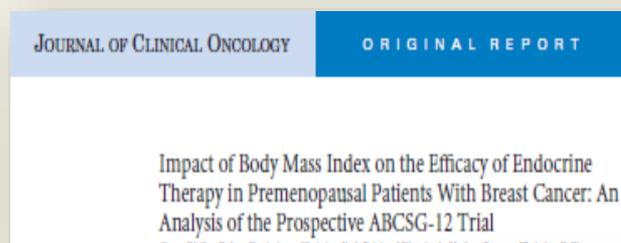
*Sini V et al., Br J Cancer 2014* n= 370 ptes après Let

*Diorio C et al., Br Cancer Res and Treat., 2012* n= 60 après les 3 AA

*Ffeiler G et al., Br J Cancer 2013* n= 68 ptes après après un AA

# IMC : efficacité clinique

Ces dernières années des études rétrospectives ont rapportées des conclusions contradictoires concernant l'impact de l'IMC sur l'efficacité des AA vs Tam

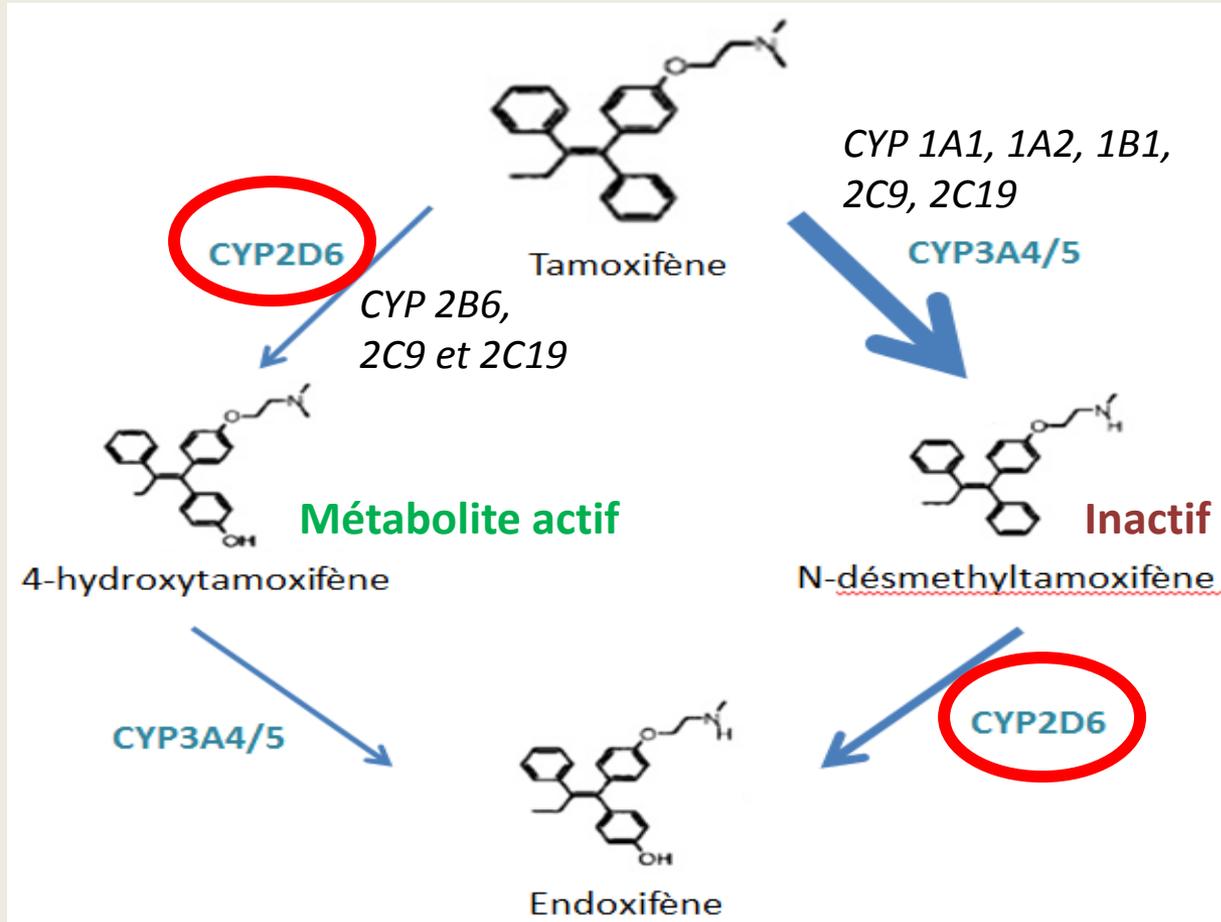


	Impact de l'obésité et/ou du surpoids	Effet du tam ou de l'AA selon l'IMC
NSABP B24 ( <i>Dignam, JNCI 2003</i> ) Tam 5 ans		L'effic du tam à ↓ le risque de rechute et de décès est la même
ATAC ( <i>Sestak, JCO 2010</i> ) ana vs Tam 5 ans	<b>FDR rechute</b> IMC > 35 (n=427) vs < 23 (n=966) HR 1.39 SSR p=0.02 HR 1.46 <b>SSRD</b> p= 0.001	L'effic du tam à ↓ le risque de rechute est la même <b>L'effic de l'Ana est significativement impactée par l'obésité</b>
ABCSG 12 ( <i>Pfeiler, JO 2011</i> ) ag + tam vs ag + ana +/- Azoledronique	<b>IMC &gt; 30 (n=573) est un FDR</b> - rechute : HR 1.60; p=0.02 - décès : HR 2.14: p =0.01	L'effic du tam à ↓ le risque de rechute est la même quelque soit IMC <b>Le risque de rechute et de DC &gt; AA vs Tam : HR 1.49 et HR 3.03; p = 0.08 et p=0.004 si IMC &gt; 30</b>
ABCSG 06 ( <i>Gnant, BJC 2013</i> ) Après 5 ans d'HT : rien vs 3 ans d'ana		<b>Si surpoids (n=307) ou obésité (n=150) pas de benef à prolonger en termes de SSR et de DC; alors que l'HT réduit les risques si poids normal</b>

	Impact de l'obésité et/ou du surpoids	Effet du tam ou de l'AA selon l'IMC
<p>BIG 1.98 (<i>Ewert, JCO 2012</i>)            Tam 5 ans vs LET 5 ans vs séquentiel</p> <p>Etude allemande rétrospective (<i>Wolters, BCRT 2012</i>)            AA ou tam 5 ans            Impact IMC <math>\geq</math> ou <math>&lt;</math> 30</p>	 <p>Impact négatif de l'IMC dans le risque de rechute globale et à distance</p>	<p>La supériorité du LET à réduire les risques de rechute globale et à distance et de décès n'est pas impactée par l'IMC (<math>\geq 30</math> vs <math>&lt; 25</math>)</p> <p>Si IMC <math>&lt;</math> 30 : AA <math>&gt;</math> Tam en termes de réduction risque de rechute (HR 1.29) alors que si IMC <math>\geq</math> 30 tendance à plus de bénéfice du tam (HR 0.65; <math>p=0.289</math>)</p>

**Si l'IMC n'impacte pas l'efficacité du tamoxifène, il n'en ait peut être de même avec les AA, du moins avec l' ANA. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être faite. Le surpoids et l'obésité ne peuvent être retenus comme un critère pour privilégier le tam. Il n'y a pas non plus d'argument formel pour privilégier le LET .**

# Métabolisme du tamoxifène



**Principal métabolite actif**

# Polymorphisme génétique CYP2D6

---

- Différents SNPs ont été décrits au niveau du gène codant pour CYP2D6 (+ de 75 polymorphismes !)
- L'allèle \*1 est l'allèle sauvage également noté CYP2D6wt
- Le SNP associé à l'allèle \*4 → défaut d'épissage donc une CYP2D6 non fonctionnelle (*Damodaran et al., 2012*).
- D'autres allèles comme \*3 ou \*5 → une activité réduite de CYP2D6
- A l'inverse l'allèle \*2 ↔ à une amplification génique et → une activité CYP2D6 > à la moyenne

# Phénotype CYP2D6 des patients

---

- Les métaboliseurs ultrarapides qui ont une activité enzymatique augmenté = 3% de la population caucasienne. UM
- Les métaboliseurs rapides qui ont une activité enzymatique normale = 70% de la population caucasienne. EM
- Les métaboliseurs intermédiaires qui ont une activité enzymatique diminuée = 20% de la population caucasienne. IM
- Les métaboliseurs qui ont une activité enzymatique nulle = 7% de la population caucasienne. PM

# Phénotypage CYP2D6 et [endoxifène]

Genotype Category	No. Evaluable at Baseline	Median Endoxifen Baseline* (ng/mL)	No. Completing Protocol-Driven Therapy	Median Endoxifen Baseline (ng/mL)	Median Endoxifen 4 Months Later† (ng/mL)	Inpatient Change From Baseline (ng/mL)		p‡
						Median	Interquartile Range	
EM	32	34.9	29	34.3	29.2	-1.5	-28 to 11.2	.25
IM	74	19.8	51	18.5	21.8	+7.6	-0.6 to 23.9	< .001
PM	11	4.6	9	4.2	12.9	+6.		

Tam = 20 mg/j

Tam = 40 mg/j

! Interactions PK non étudiées dans cette étude

# Phénotypage CYP2D6 et efficacité du Tam (1)

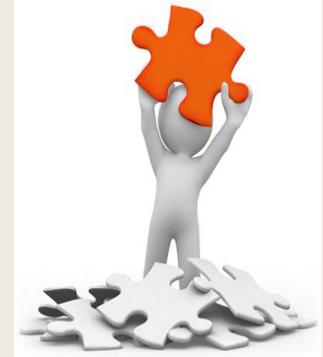
---



- Plus de 20 études cliniques **toutes rétrospectives ou « prospectives-rétrospectives »**
- Tam en adjuvant ou en métastatique
- Population de ptes causasiennes ou asiatiques
- Femmes ménopausées +++, plus rarement non ménopausées
- **Les résultats sont contradictoires:** certaines études sont positives (trouvant un lien) (*Goetz MP et al., BCRT 2007- Goetz MP et al., JCO 2005- Newman WG et al., CCR 2008- Schroth W et al., JAMA 2009, Goetz MP et al., CCR 2013 etc ...*), d'autres sont négatives, notamment les études conduites chez les ptes qui ont participées à ATAC et BIG1.98 (*Rae JM et al., JNCI 2012 – Regan MM et al., JNCI 2012*)

# Les biais de ces études (en adjuvant)

---



- **D'ordre clinique**

- chimiothérapie administrée ou pas avant le Tam
- stades tumoraux différents et hétérogènes selon les études (ex: moins de risque de rechute)
- petite taille de certaines études

→ pouvoir statistique +/- faible

- Administration éventuelle d'un AA après le Tam. On sait très bien que l'efficacité du tam est aussi proportionnelle à sa durée de prescription (ex : ABCSG 08 *Goetz MP et al., CCR 2013* → lien chez les ptes qui ont reçues 5 ans de Tam et pas de lien si ttt séquentiel)

- l'inclusion possible de ptes avec une tumeur ER neg

# Les biais de ces études (en adjuvant)

---



- **D'ordre méthodologique**

- Peu de variants sont parfois pris en considération
- Utilisation de l'ADN des lymphocytes versus de l'ADN tumoral pour génotypage (→ erreur due à perte d'hétérozygotie sur 22q13 CYP2D6 locus) ex: BIG 1-98
- Utilisation de technique PCR non homogène et non standardisée → erreurs potentielles comme dans BIG1-98

# Les biais de ces études (en adjuvant)

---



- **D'ordre pharmacologique**

- absence de donnée concernant observance (ex: dans le gpe des EM : arrêt plus fréquent du fait des bfées de chaleur +++)

- absence de relevé des traitements concomitants et leur durée de prescription (*Kelly CM et al., BMJ 2010*), potentiellement métabolisés par CYP2D6

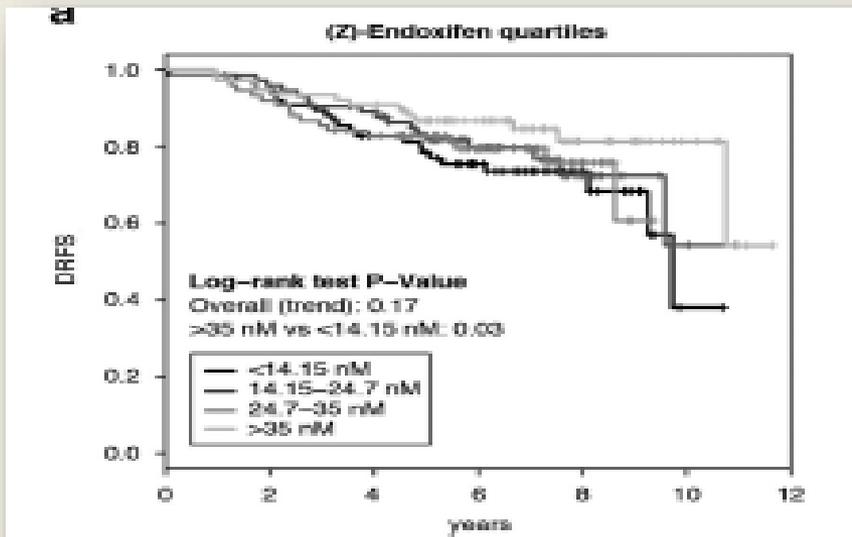
- absence de mesure des [métabolites actifs]

- la durée de prescription du tamoxifène pas toujours rapporté alors qu'en fonction les résultats peuvent être différents (*ex: Province et al., Plosone 2014*)

- Le statut ménopausique ou pas non documenté

# La question des ptes non ménopausées

- Des études précliniques (*Maximov PY et al., Cancer 2013 et Br J Pharmacol., 2014*) et quelques données cliniques suggèrent que la [endoxifène] doit être très importante pour bloquer la prolifération des cellules tumorales du fait d'une concentration +++ en E2 (*Madlensky L et al., Clin Pharmacol Ther., 2011*)



n= 587 ptes non ménopausées (âge médian de 39 ans)

[endoxifène] sont corrélées à la DRFS (p=0.036) et à l'activité CYP2D6

[<14 nM] vs [>35 nM] DRFS plus courte HR=1.94; 95%IC = 1.04-4.14; p=0.064

(*Saladores P et al., Pharma J., 2014*)

# Interactions médicamenteuses

---

- CYP2D6 est présent en faible quantité dans le foie mais métabolise + 20 classes de médicaments dont: les antidépresseurs, les neuroleptiques, les anti-arythmiques, les bêta-bloquants, les opiacés (*Barrière et al., 2010*)
- La prescription des médicaments qui interagissent fortement avec CYP2D6 comme les IRS sont à proscrire pendant le traitement par Tam (*Stearns V et al., JNCI 2003*)

# Autres polymorphismes génétiques

---

- Des polymorphismes génétiques ont été décrits pour le gène de l'aromatase CYP19A1.... Des études commencent à apparaitre évaluant l'impact en termes d'efficacité et de tolérance

**Genetic polymorphism at Val<sup>80</sup> (rs700518) of the CYP19A1 gene is associated with aromatase inhibitor associated bone loss in women with ER (+) breast cancer☆☆☆**

## Research Article

**CYP19 Genetic Polymorphism Haplotype AASA Is Associated with a Poor Prognosis in Premenopausal Women with Lymph Node-Negative, Hormone Receptor-Positive Breast Cancer**

Sung-Hsin Kuo,<sup>1,2,3</sup> Shi-Yi Yang,<sup>4,5</sup> Huang-Chun Lien,<sup>6</sup> Chiao Lo,<sup>7</sup> Ching-Hung Lin,<sup>1</sup> Yen-Sen Lu,<sup>1,2</sup> Ann-Lii Cheng,<sup>1,2,3</sup> King-Jeng Chang,<sup>7</sup> and Chiun-Sheng Huang<sup>7</sup>

**Plasma estrone sulfate concentrations and genetic variation at the CYP19A1 locus in postmenopausal women with early breast cancer treated with letrozole**

G. Lunardi · P. Piccoli · P. Bruzzi · R. Notaro · S. Lastraoli · M. Serra · P. Marroni · C. Bighin · M. Mansutti · F. Puglisi · M. Porpiglia · R. Ponzoni · G. Bisagni · O. Garrone · G. Cavazzini · M. Clavarezza · L. Del Mastro

# Poly-pathologies/ toxicité

---

- Déminéralisation osseuse et fractures : Méta-analyse *de Amir E et al., JNCI 2011* les fractures sont plus fréquentes sous AA que sous Tam (OR=1.47; IC95% = 1.34-1.61 ; p<0.001)
- Arthralgies/myalgies en lien avec les AA et ressenties par plus de 50% des pts sont la cause très fréquente d'une non observance (*Henry NL et al., JCO 2012*)

# Poly-pathologies/ toxicité

---

- Complications cardiovasculaires : Méta-analyse *de Amir E et al., JNCI 2011* : 4.2% d'évts cardioV avec les AA vs 3.4% avec le tam.
- Réalité ou reflet du bénéfice du Tam sur le taux de cholestérol et sur l'incidence des maladies cardio-vasculaires car les études comparant AA vs placebo ne mettent pas en évidence de majoration des ces risques.
- Des biais +++ (recueil des données très imparfait).



**TAKE HOME MESSAGE**

# Take home message (1)

---

AA

AA tam

tam AA

Tam

AA d'emblée (voire pdt 5 ans) si :

- 1) haut risque de rechute précoce eu égard aux données biologiques
- 2) antécédents d'ATE
- 3) un ttt concomittant en cours est indispensable par un inhibiteur de CY2D6 (ex : Adr)

Schéma séquentiel :

- 1) ostéopénie significative ou ostéoporose
- 2) hypercholestérolémie et/ou des risques cardiaques ? (mal défini)

Le schéma « tout tam » ne peut être retenu que si mauvaise tolérance aux AA avec refus de la pte à poursuivre

# Take home message (2)

---

- La pharmacogénomie (en particulier CYP 2D6) ne peut à ce stade orienter le choix thérapeutique. L'impact est peut être différent selon que les ptes sont ménopausées ou pas
- Des études prospectives sont en cours
  - **ETUDE PHACS** (PHRC, Promotion ICR, Pr H Roché) : Hormonothérapie adjuvante du CS: pharmacocinétique du tamoxifène et des AA, corrélation avec les caractéristiques pharmacogénomiques. N = 2000 ptes (inclusion close en 07/2014)
  - ECOG E 3108 : phase II, PFS selon CYP2D6 en métastatique
  - CYPTAMBRUT-2 : étude observationnelle prospective RO selon CYP2D6 en métastatique