

LA SURVEILLANCE DES FEMMES SOUS HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE AVONS-NOUS BESOIN D'EXAMENS PARACLINIQUES SYSTÉMATIQUES ?

Christine Rousset-Jablonski

Centre Léon Bérard, Lyon

Centre Hospitalier Lyon Sud



SFSPM Lille 2017

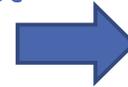


Conflits d'intérêt

- Mylan : Membre du Board Gynécologie
- Bayer : Conférences rémunérées
- Merck Serono : conférences rémunérées
- Roche : conférences rémunérées

Objectifs surveillance après K sein (INCa/HAS Guide ALD 2010)

- Déceler les récurrences locales ou à distance et la survenue d'un nouveau cancer du sein controlatéral.
- Rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements et les séquelles.



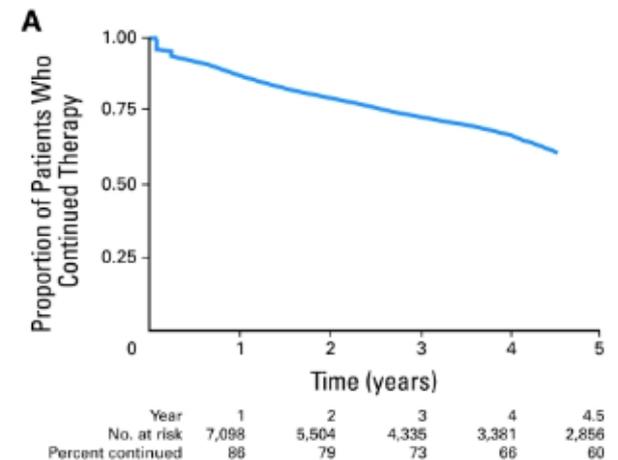
Imagerie mammaire
Pas d'autre examen
systématique

ET : Optimiser la compliance +++

Durée 5 ans ... au minimum

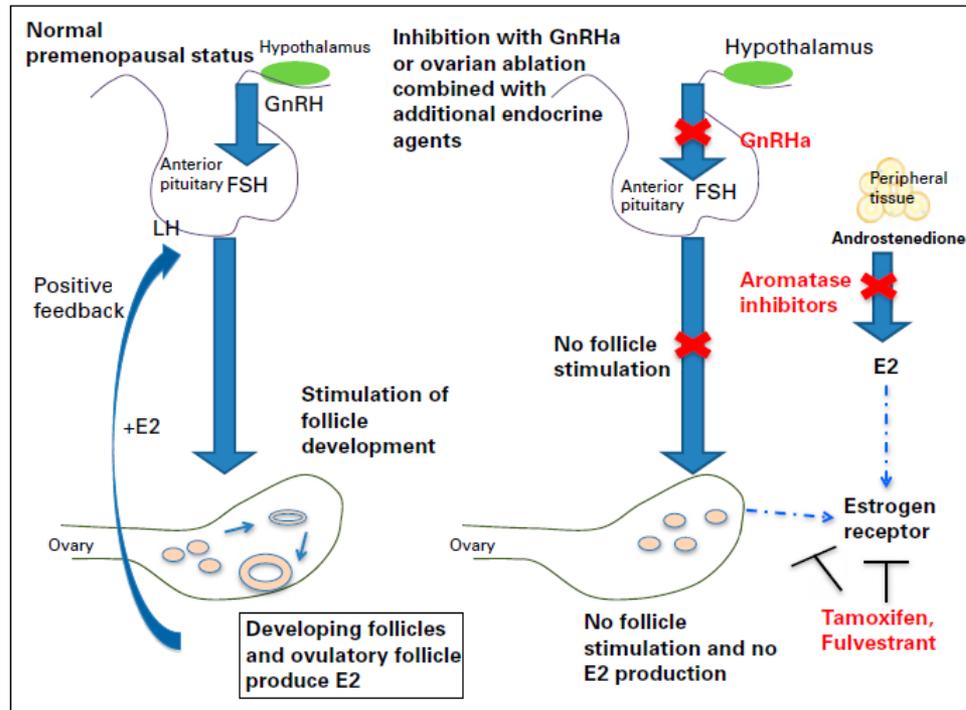
4,5 ans : 49% de prise correcte

<40 ans : 50% arrêtent, 40% non adhérentes (<80%)



Hershman DL, JCO 2010

Hormonothérapie adjuvante du cancer du sein



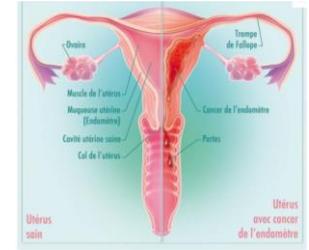
Ménopausée
Inhibiteurs aromatase
Tamoxifène

Papakonstantinou, JCO 2016

Non ménopausée
Tamoxifène
Agonistes GnRH
aGnRH + I Aromatase
(aGnRH + Tam)

Tamoxifène et cancer de l'endomètre

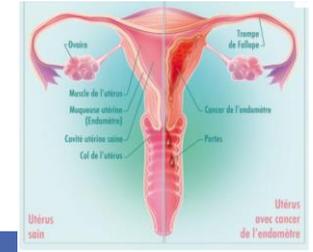
Quel risque ?



- **Risque multiplié par 1,5 à 2,5**
- *EBCTCG, Davies C, Lancet 2011*
 - Méta-analyse 20 essais randomisés 5 ans Tam vs pas de ttt -(n=21 457)
 - RR= 2,40 (p=0,00002)
- **Effet durée**
 - *ATLAS Davies C, Lancet 2013*
 - (90% ménopausées): risque cumulé années 5 à 14
 - 5 ans Tam : risque 1,6% - 10 ans Tam : risque 3,1%
 - 10 ans vs 5 ans : event rate ratio :1,74 (1,3-2,34)
- **Persistance du risque** au moins 5 années post-ttt
 - *Swerdlow, JNCI 002*
- **Type histologique** *Swerdlow, JNCI 002*
 - Adénocarcinome (OR = 2.1, 95% CI = 1.6 to 2.7)
 - Tumeur Mullerienne / mixte : OR = 13.5, 95% CI = 4.1 to 44.5
 - Cellules claire : (OR = 3.1, 95% CI = 0.8 to 17.9).

Tamoxifène et cancer de l'endomètre

Quel risque selon l'âge?



- *EBCTCG, Davies C, Lancet 2011*
- N=21457

Age au début du ttt	RR	p
<45	1,04	1,0
45-54	1,75	0,25
55-69	2,96	0,00002
≥70

- **En prévention : revue Royal Marsden , IBIS 1, NSABP-P1**
 - Risque K endomètre phase de ttt et follow-up
 - Tam < 50 ans : RR= 1,19 (0,53–2,65)
 - Tam ≥ 50 ans : RR=3,32 (1,95–5,67)
 - *Iqbal J, Cancer Treat Rev 2012*
- **Etude cas-contrôle 813 cas– 1067 controle (K sein)**
 - Même risque chez les pré et post-méno
 - *Swerdlow AJ, JCNi 2005*

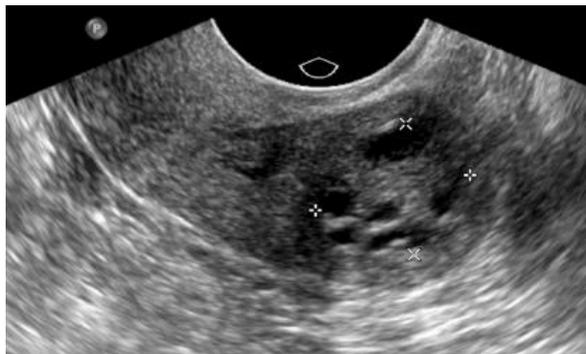
Quelle surveillance endométriale sous tamoxifène ?

Atrophie glandulokystique

Stroma fibreux/dense

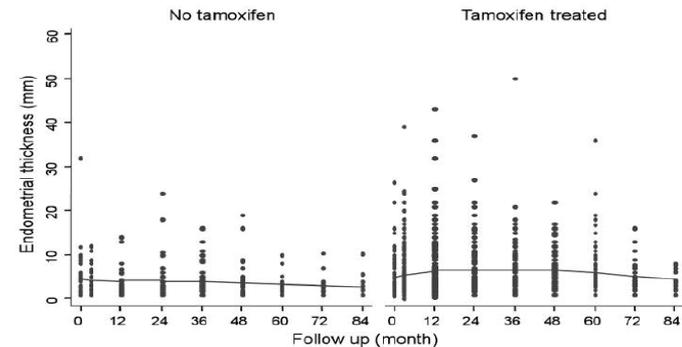
Multiples espaces kystiques endométriaux/sous-endométriaux

Polin A, Can Imaging 2008



Quelle surveillance endométriale sous tamoxifène ?

- Echo systématique 386 femmes ménopausées (292 tam-94 sans ttt)
 - HSK curetage si endomètre > 8mm
 - **Chez 20% des femmes à chaque contrôle !**
 - Tous les cancers diag asymptomatiques
 - *Lindal B, Anticancer Res 2008*



Time for investigation	3 months	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	6 years
no invest patients	279	294	231	200	162	136	95
4-6 mm	75 (26%)	64 (22%)	72(31%)	54 (27%)	41 (25%)	35 (26%)	25 (26%)
>6 mm	93 (33%)	101 (34%)	57(25%)	58 (29%)	46 (28%)	36 (26%)	11 (12%)
Histopathology							
atrophy	40	52	31	29	20	18	8
polyp	13	18	16	13	10	11	3
hyperplasia	0	1	2	4	0	0	2
endometrial carcinoma	1	2	0	2	2	0	1

Selon statut ménopausé, en prévention : *Royal Marsden*

Épaississement endomètre significativement plus fréquent si ménopause ($p < 0,0001$)

aménorrhée récente avec E2 bas ($p < 0,005$)

Pas de risque d'épaississement endom si E2 (> 450 pmol/L)

Chang J, Breast Can Res Treat 1998

Coût-efficacité d'un dépistage endométrial ?

- **Etude de modélisation** : *Havrileski LJ, AJOG 2009*
 - Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per year of life saved (YLS)
 - Coût efficace : ICER < \$50,000 per YLS
 - 4 stratégies évaluées: pas de dépistage – marqueurs sanguins annuels – EEV annuelle – Biopsie annuelle
 - Population de femmes recevant 5 ans de Tam, à partir de 61 ans
 - Hypothèse RRx2,4 (*Bergman L, Lancet 2000*)
 - serum screening ("panel") de 61 à 80 years : coût-efficace, avec ICER \$20,289 per YLS compared with no screening.
- **Syndrome de Lynch** : risque endométrial (26-50%) (*Bonadona V, JAMA 2011*)
 - → Efficacité / intérêt d'un dépistage systématique écho / BE non prouvé
- **Populations de femmes ménopausées présentant des métrorragies**
 - Biopsie endomètre ou EEV : coût efficace
 - *Clark TJ, BJOG 2006*

Quelle surveillance endométriale sous tamoxifène ?

- *INCa/HAS 2010*

- Une échographie pelvienne annuelle est nécessaire du fait du risque de cancer de l'endomètre.

- *ESMO 2015*

- An annual gynaecological examination, **possibly with** a gynaecological ultrasound, by an experienced gynaecologist is recommended [V, B].

- *NCCN 2017*

- Annual gynecological assessment if uterus is present
- Yearly gynecologic assessment and rapid evaluation of any vaginal spotting that might occur
- **The performance of routine endometrial biopsy or ultrasonography in the asymptomatic woman is not recommended**
- Neither test has demonstrated utility as screening test in any population of women. **The vast majority of women with tamoxifen-induced uterine carcinoma have early vaginal spotting**

Pathologies gynécologiques sous tamoxifène

- **Polypes endométriaux**

- Incidence 8-36% *Polin A, Can Imaging 2008*

- **Hyperplasie** → 2-20%

- **Adénomyose** : x3-4 *Cohen I Obst Gyn Surv 1994*

- Réelle ou sous-type d'atrophie glandulokystique : « adenomyosis-like changes »
Ascher SM, Radiology 2000

- **Kystes ovariens**

- 20 à 40% des femmes non ménopausées
- Kystes fonctionnels

→ Echographie pelvienne

→ Avant début du ttt

→ en cas de symptôme

→ (métrorragies / douleurs)

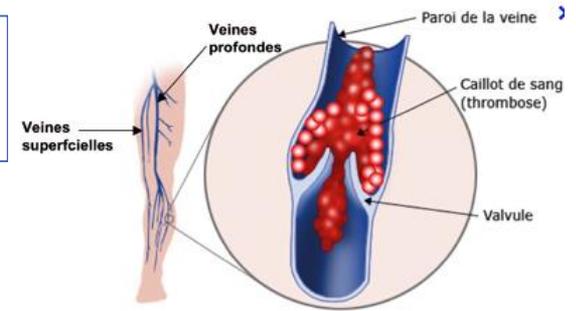
- **Métrorragies ? Cycles irréguliers ?**

- *Berliere M et al, PloSOne 2013*

65 femmes non ménopausées - 60 avec cycles réguliers

Tam → 3 cycles réguliers, 5 : aménorrhée, 38 : <4 cycles/an; 19 : cycles irréguliers

Tamoxifène et risque thromboembolique



b

↗ Platelets
↗ Fibrinogen
↗ Factors II, VII, VIII...

↘ Plasminogen
↘ t-PA activity

HYPOFIBRINOLYSIS

HYPERCOAGULATION

↗ Inhibitors
PAI

↘ Inhibitors
AT, PC, PS

Resistance acquise PC activée

Ruhl H, Thromb Res 2014

↘ AT et PC

Mannuci P, Ann Inter Med 1996

Risques x 1,7 à 2

Risque d'évènement en 5 ans : 2,8% (*Amir E, JNCI 2011*)

75% évènements : 12 premiers mois

Risque disparaît à l'arrêt

En prévention : risque équivalent *Decensi, Circulation 2005*

<50 ans : RR 1,45 (1,09-3,07) *Iqbal Cancer Treat Rev 2012*

Tamoxifène et risque thromboembolique

Recherche de thrombophilie ?

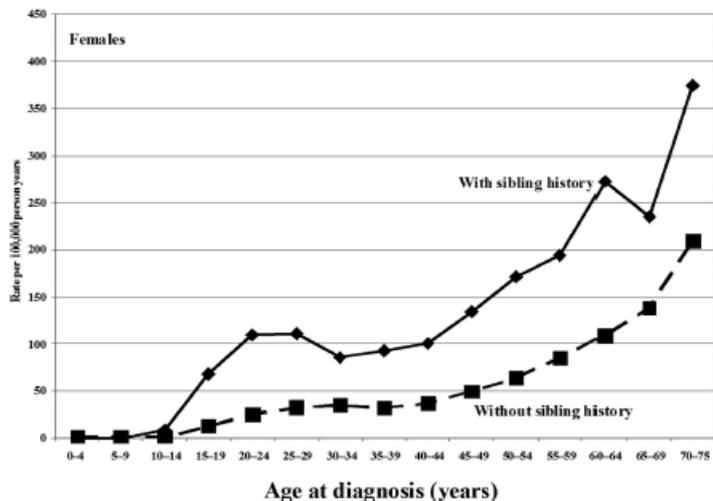


Figure 2. Age-specific incidence rates of venous thromboembolism in siblings with and without a familial sibling history.

Zoller et al 2011

Recherche de thrombophilie

Bilan : Prot C, prot S, ATIII, recherche mutations facteurs V, II,
(Ac anti CL, Ac anti 2Gp1, Ac anti PL)

Indiquée en cas d'antécédent familiaux significatif (TVP <40 ans – TVP à répétition)
Avant le début du ttt

Si thrombophilie : risque d'autant plus ↗

Facteur V Leiden : associé à un sur-risque

Kovac M, Eur J Inter Med

9/10 évènements les 6 premiers mois

IBIS : pas de sur-risque si mutation facteur V

Duggan C, JCO 2003

Tamoxifène : autres surveillances ?

- **Bilan métabolique ?**

- \searrow Cholestérol total et LDL cholesterol - \nearrow HDL cholesterol
- *Buzdar AU, Clin Can Res 2004*

- **Pas d'augmentation des risques artériels**

- AVC : RR=1,06 (0,83-1,36) - Cardiopathie ischémique : RR=0,76 (0,60-0,95)
- Risque cardio 3,4% - AVC/AIT 1,4% *Amir E, JNCI 2005*

- **Os ?**

- Selon statut méno *Powles, JCO 1996*
 - Post-méno : BMD \nearrow 1-1,5% / an - Pré-méno : BMD \searrow 1-1,5% / an
- Pré-méno *Vehmanen, JCO 2006*
 - règles sous tam BMD \searrow plus que placebo – aménorrhée : tam \searrow moins

- **Leucorrhées**

- 63% des femmes (abondantes 20%) *Runowicz C AJOG 2011*

- **Cataracte : risque x 1,1 !**

Ménopause / Inhibiteurs de l'aromatase

Syndrome climatérique

Troubles vasomoteurs

Insomnie

Asthénie

Irritabilité, troubles humeur

Arthralgies

Modifications **composition corporelle**

Ménopause

Déminéralisation osseuse

Mémoire/fonctions cognitives

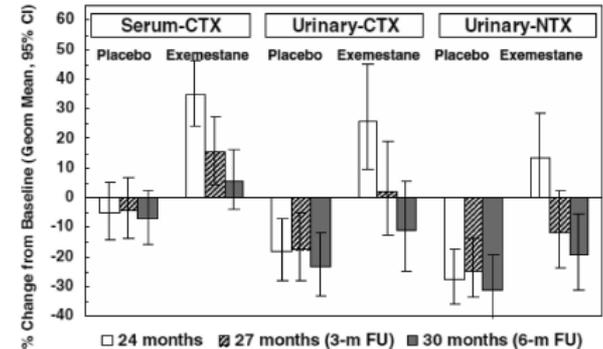
Libido

Risque cardiovasculaire

Altération peau/phanères
Atrophie muqueuses
Troubles génito-urinaires

Inhibiteurs de l'aromatase et risque de déminéralisation osseuse

- DMO élevée associée à \nearrow risque de K sein
 - *Zmuda JM, JNCI2001, Chen Z, Cancer 2008*
- DMO : essais comparant IA à Tam
 - \searrow DMO à 5 ans : 6-7% lombaire et fémoral
 - \searrow DMO à 2 ans : 2,5-5%
 - *Ghazi M, Best Pract Res Clin Rheum 2009*



Santen RJ, JCEM 2011

- IA vs placebo (exemestane) : changement T-score 2 ans :
 - Fémur : -0,21 vs -0,11 (-2,7%/an sous IA)
 - Lombaire : -0,30 vs -0,21 (-2,2%/an sous IA)
 - *Lonning PE JCO 2005*
- Parmi les femmes ayant une DMO normale à baseline : aucune n'est devenue ostéoporotique à 5 ans : *ATAC study*

Inhibiteurs de l'aromatase et risque fracturaire

- **Méta-analyse 7 essais randomisés**

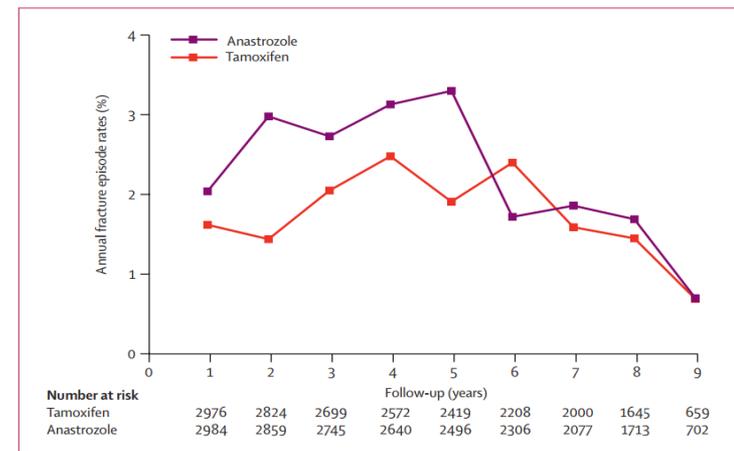
- Risque fracturaire x1,47 (1,34-1,61) en comparasion avec tam
- *Amir E, JNCI 2011*

- **IA (letrozole, exemestane) vs placebo**

- Pas d'⤴ signif du risque fracturaire
- Lié à la meilleure DMO baselie ?
- *Goss PE, NEJM 2003; Coombes NEJM 2004*

- **Risque selon l'ancienneté du ttt**

- *ATAC : Lancet Oncol 2008*



Inhibiteurs de l'aromatase et surveillance osseuse

- *HAS/INCa 2010* :DMO début du ttt et à intervalles réguliers sous IA ou aGnRH
- *ESMO 2015* :Regular bone density evaluation is recommended [I, A].
- *NCCN 2017* :BMD at baseline and periodically thereafter

A l'initiation du ttt : évaluation du risque fracturaire

Ostéodensitométrie

Bio : 25-OH vitamine D ?

PTH *Trémollières F, Maturitas 2014*

Marqueurs de résorption osseuse: à discuter si risque fracturaire intermédiaire ?

Monitoring DMO

DMO anormale : surveillance / 2 ans

Si DMO normale baseline : pas d'⤴ risque fracturaire vs pop générale

Pas de DMO dans les 5 ans ?

Après 1 an d'IA si risque low/modéré de fracture *Tremollieres, Maturitas 2014*

Evaluation morphologique du rachis (haut risque de fracture vertébrale)

GRIO 2016/2017

Inhibiteurs de l'aromatase et dyslipidémie

- **MA17 – Prolongation Letrozole à 5ans (pas de placebo)**

- ↗ Cholestérol total, LDL cholesterol
- ↗ Lp(a)
- Pas d'↗ significative triglycerides
- LDL au dessus du seuil justifiant une intervention : 53%
- *Wasan KAM, Br Can Res Treat 2012*

	%age ↗	p à 60 mois	↗ significative
Cholestérol T	5,27	0,003	6, 12, 24, 36, 48, 60 mois
HDL	6,75	0,003	48 et 60 mois
LDL	10,02	0,001	6, 12, 24, 36, 48, 60 mois
Lp(a)	105,95	0,0001	6, 12, 24, 36, 48, 60 mois

- **Risque cardiovasculaire**

- IDM / Angor / : risque absolu 4,2%
- AVC/AIT: 1,4%
- *Amir E, JNCI 2011*

Bilan lipidique (Chol total, DLD, HDL, TG)
Initial
A 3 mois
Puis annuel

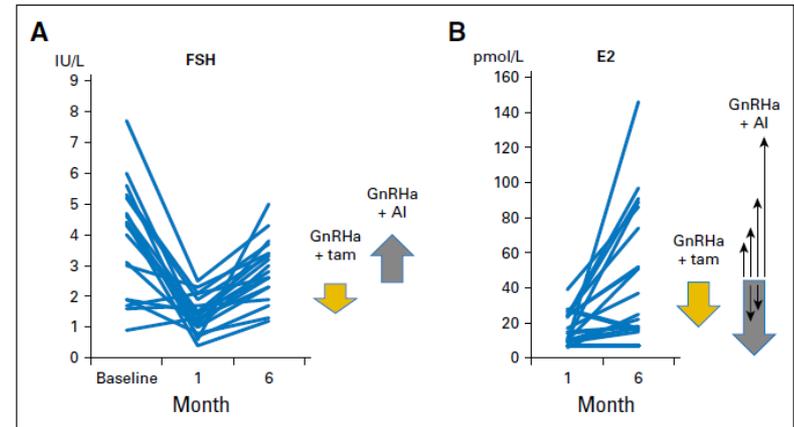
Agonistes de la GnRH et risque osseux

- **Insuffisance ovarienne chimio-induite**
 - Rachis : \searrow 8% DMO en 1 an
 - *Shapiro CL, JCO 2001*
- **Risque majeur chez les femmes non ménopausées sous aGnRH + IA**
 - Rachis : \searrow 7% DMO/an
 - *Gnant M, Lancet Oncol 2008*
- *HAS / ESMO / NCCN* : surveillance DMO idem IA
- **ESCEO : pour femmes pré-méno sous aGnRH + IA**
 - Ttt si T score < -1
 - *Rizzoli R, Ostoporos Int 2012*

DMO initiale
Surveillance DMO systématique ?

Agonistes de la GnRH : monitoring de l'estradiol ?

- SOFT-EST Study : *Belet M, JCO 2015*
 - SOFT : Tam vs aGnRH + Tam vs aGnRH + IA
 - Taux d'E2, à 3, 6, et 12 mois 1^{ère} année de traitement
 - Sous aGnRH + IA
 - **34% des 79 patientes : taux d'E2 > 2.72pg/ml sur au moins un des dosages**
 - 17 % : taux d'E2 > 2.72pg/ml à tous les dosages réalisés
 - 17,7% : au moins un dosage d'E2>10pg/ml
 - **12,7% un dosage d'E2>20pg/ml**
- Facteur associé : BMI élevé (âge ?)



Dowsett M, JCO 2016

Incomplete Estrogen Suppression With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists May Reduce Clinical Efficacy in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. Dowsett M et al, JCO 2016
« Monitoring endocrine changes in individual patients to manage their OFS with or without AI or tamoxifen cannot be recommended »

Dosages estradiol / écho pelvienne

- * si signe clinique évocateur d'un échappement
- * Systématique si BMI élevé ??

Dosages hormonaux et switch ?



Non ménopausée
au diagnostic

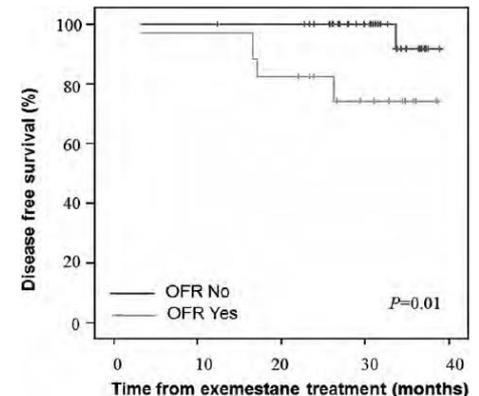
Tam

Inhibiteur Aromatase

Ménopause

- 55 ans
- > 2 ans aménorrhée

- **Switch : reprises activité ovariennes fréquentes !!**
 - Etude switch après 2 ans aménorrhée sous tam et E2 bas *Guerrero A, Ann Oncol 2013*
 - 53 femmes - Age moyen 48 ans (41-54)
 - Reprise activité ovarienne: 30% ; délai moyen 6 mois
 - Seul l'âge à l'introduction Exemestane prédictif
 - <48 years : 50% - >50 years :12%
 - Aucun intérêt dosages FSH, E2, AMH, CFA



Conclusion : quels examens complémentaires ?



Sous tamoxifène
Echo pelv annuelle
Bilans hormonaux avant
switch

Sous tamoxifène
DMO
(si facteurs de risque)

Sous IA
25-OH vitamine D
Fréquence DMO
Marqueurs résorption
osseuse

Sous aGnRH
DMO /2ans
E2/ echo pelv

Sous tamoxifène
Echographie pelv initiale
Enquête familiale
thrombophilie
Prudence métrorragies

Sous IA
DMO initiale
Bilan métabolique initial
puis annuel

Sous aGnRH
DMO initiale