

---

# HORMONOTHERAPIE

---

JM VANNETZEL  
ISHH  
Clinique Hartmann  
28/04/09

---

# Cas clinique N°1

## **La femme en pré ménopause**

---

---

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Femme de 38 ans, sans enfant
  - Cancer du sein T2N1
  - Chirurgie: CCI, T=3cm gr II, RH: 100/80, er2-1N+/10
  - Chimiothérapie: 3 FEC100 + 3 Taxotère
  - Radiothérapie
-

---

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°1:

***Le plus probable est qu'elle devienne  
aménorrhéique:***

1. Dès la première cure de chimiothérapie
  2. Après 3 cycles de FEC
  3. A la fin des 6 cures
  4. Jamais car elle n'a que 38 ans
-

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°1:

***Le plus probable est  
qu'elle devienne  
aménorrhéique:***

1. Dès la première cure de chimiothérapie
2. Après 3 cycles de FEC
3. A la fin des 6 cures
4. Jamais car elle n'a que 38 ans

Réponse: 2

---

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°2:

***Cette aménorrhée a le plus de chance:***

1. D'être définitive
  2. De récupérer à 9 mois de la fin de la chimiothérapie
  3. De récupérer 3 mois après la fin de la chimiothérapie
  4. De récupérer dès la fin de la chimiothérapie
-

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°2:

***Cette aménorrhée a le plus de chance:***

1. D'être définitive
2. De récupérer à 9 mois de la fin de la chimiothérapie
3. De récupérer 3 mois après la fin de la chimiothérapie
4. De récupérer dès la fin de la chimiothérapie

**Réponse: 2**

---

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°3:

***Après les rayons, l'hormonothérapie proposée:***

1. Dépendra de la reprise des règles
  2. Sera de toute façon du TMX
  3. Associera TMX + LHRH
  4. Associera IA + LHRH
  5. Sera un IA quel que soit l'état hormonal
-

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°3:

***Après les rayons,  
l'hormonothérapie  
proposée:***

1. Dépendra de la reprise des règles
2. Sera de toute façon du TMX
3. Associera TMX + LHRH
4. Associera IA + LHRH
5. Sera un IA quel que soit l'état hormonal

**Réponse: 2 et 3**

---

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°4:

***Au bout de 2 ans, ses règles sont revenues,  
on lui préconisera:***

1. LHRH + TMX = 3 ans
  2. LHRH + IA = 3 ans
  3. Castration + IA = 5 ans
  4. Poursuite du TMX seul = 3 ans
-

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°4:

***Au bout de 2 ans, ses règles sont revenues, on lui préconisera:***

1. LHRH + TMX = 3 ans
2. LHRH + IA = 3 ans
3. Castration + IA = 5 ans
4. Poursuite du TMX seul = 3 ans

**Réponse: 1 et 4**

---

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°5:

***Au bout de 2 ans, elle demande à arrêter toute hormonothérapie car souhaite faire un enfant:***

1. Il faut le déconseiller car toute grossesse est définitivement contrindiquée chez une femme ayant eu un cancer du sein
  2. Il faut le déconseiller car cela risque de provoquer une rechute
  3. Une grossesse est possible un an après
  4. Une grossesse est possible n'importe quand
-

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°5:  
***Au bout de 2 ans, elle demande à arrêter toute hormonothérapie car souhaite faire un enfant:***

1. Il faut le déconseiller car toute grossesse est définitivement contraindiquée chez une femme ayant eu un cancer du sein
2. Il faut le déconseiller car cela risque de provoquer une rechute
3. Une grossesse est possible un an après
4. Une grossesse est possible n'importe quand

**Réponse: 4**

---

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°6:

***Si elle souhaite une contraception il est recommandé de lui proposer:***

1. Une castration chirurgicale
  2. Une castration par radiothérapie des ovaires
  3. Un traitement hormonal
  4. Un stérilet non hormonal
  5. Un stérilet hormonal
-

## Cas clinique N°1

# Hormono / pré ménopause

- Question N°6:

***Si elle souhaite une  
contraception il est  
recommandé de lui  
proposer:***

1. Une castration chirurgicale
2. Une castration par radiothérapie des ovaires
3. Un traitement hormonal
4. Un stérilet non hormonal
5. Un stérilet hormonal

**Réponse: 4 et 5**

---

# La femme en pré ménopause

## Place de l'hormonothérapie

---

# Répartition de la population

	RH+	RH-
HER2+++	10%	10%
HER2-	60%	20%

---

# COMPLICATIONS CARDIAQUES

- **3577 ptes**, dont 2553 ont reçu de la chimiothérapie
- FEC dans 86% des cas
- Risque d'IVG à 7 ans:
  - 0,20% si E-
  - 1,36% si E+ (dont 1 DC)
- 2 facteurs de risque principaux:
  - Âge 65 ans
  - Surcharge pondérale
- L'IVG est rarement diagnostiquée après la 1ère année
- Prédiction ?

P FUMOLEAU Ann Oncol 01 2006

---

---

# LES COMPLICATIONS DE LA CHIMIOThERAPIE

- **Stérilité**: surtout dépendante de l'âge de la patiente
    - <40 ans: 30% après 6 FEC 100
    - TXT > Anthra
  - **Leucémie aigüe**: risque < 0,3% pour 6 FEC 100
  - **cardiologiques**
-

# Synthèse de l'effet des analogues de LH-RH

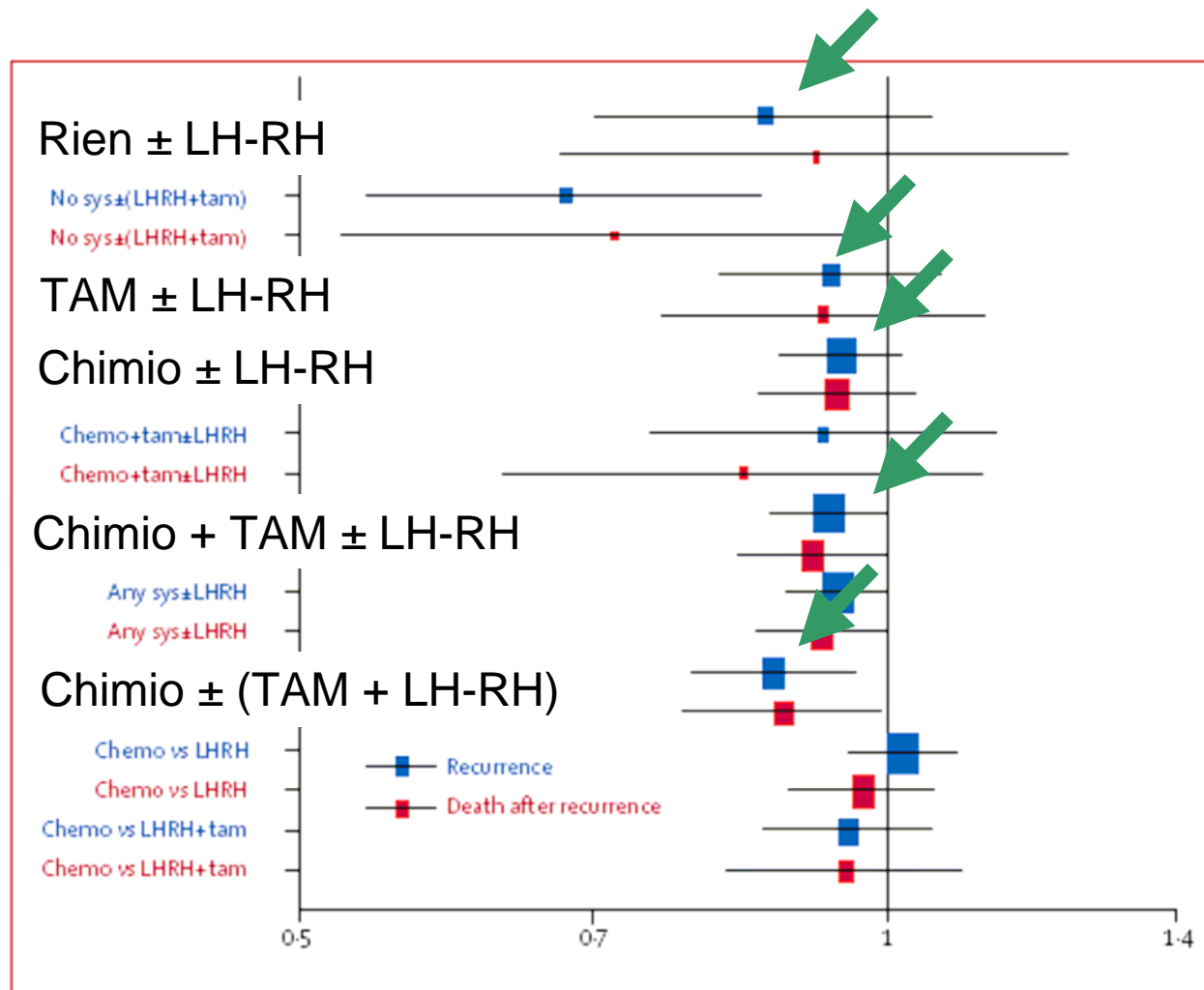


Figure 1: Recurrence and death after recurrence in trial subgroups  
 Sys=systemic therapy. LHRH=LHRH agonist. Tam=tamoxifen. Chemo=chemotherapy.

(Cuzick et coll, 2007)

---

# Conclusion

- L'hormonothérapie adjuvante chez le femme non ménopausée repose sur le
    - **Tamoxifène**
  - Le rôle des analogues de LH-RH est incertain
    - Possible avant 40 ans
    - Limité par la chimiothérapie
  - Les inhibiteurs de l'aromatase
    - **Essais en cours (SOFT + TEXT)**
    - Peu de données
-

---

# Cas clinique N°2

## **La femme ménopausée** **DECISION THERAPEUTIQUE**

---

---

## Cas clinique N°2

# Hormono / ménopause / décision

- Femme de 55 ans
  - Cancer du sein T1N0
  - Chirurgie: CCI, T=1,5cm, gr II, RH: 100/0, er2, N-
-

---

## Cas clinique N°2

# Hormono / ménopause / décision

- Question N°1:

***La RCP recommande:***

1. Une chimiothérapie + 5 ans de TMX
  2. Une chimiothérapie + 5 ans d'IA
  3. 2 ans de TMX + 3 ans d'IA
  4. 5 ans d'IA
  5. 7 ans d'IA
-

## Cas clinique N°2

# Hormono / ménopause / décision

### ■ Question N°1:

#### ***La RCP recommande:***

1. Une chimiothérapie + 5 ans de TMX
2. Une chimiothérapie + 5 ans d'IA
3. 2 ans de TMX + 3 ans d'IA
4. 5 ans d'IA
5. 7 ans d'IA

**Réponse: 3 et 4**

---

## Cas clinique N°2

# Hormono / ménopause / décision

### ■ Question N°2:

***En l'absence de chimio et hormonothérapie, son risque métastatique cumulé à 10 ans est de:***

1. 5%
  2. 10%
  3. 25%
  4. 35%
  5. Va persister au- delà de la 10<sup>e</sup> année
-

## Cas clinique N°2

# Hormono / ménopause / décision

### ■ Question N°2:

*En l'absence de chimio et  
hormonothérapie, son  
risque métastatique  
cummulé à 10 ans est de:*

1. 5%
2. 10%
3. 25%
4. 35%
5. Va persister au- delà  
de la 10é année

**Réponse: 3 et 5**

---

# **La femme ménopausée**

## **DECISION THERAPEUTIQUE**

---

---

Le site *Adjuvant on line*

---

[www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)

## Processus Décisionnel Partagé

Nom: \_\_\_\_\_ (Cancer du Sein)

Age: 55 État de santé: Bon


Recepteurs oestrogènes: Positif Grade histologique: 2


Dimension de la tumeur: 1.1 - 2.0 cm Ganglions atteints: 0


Chimiothérapie: Second Generation Regimen

Décision: Aucun Traitement Additif




 71 femmes sur 100 survivent sans cancer dans 10 ans.

 24 femmes sur 100 rechuteront de cancer dans 10 ans.

 5 femmes sur 100 meurent de causes différentes dans 10 ans.


Décision: Traitement Hormonal



 13 femmes sur 100 survivent sans cancer à cause du traitement additif.


Décision: Chimiothérapie



 9 femmes sur 100 survivent sans cancer à cause du traitement additif.

Décision: Traitement Combiné



 17 femmes sur 100 survivent sans cancer à cause du traitement additif.

## Processus Décisionnel Partagé

Nom: \_\_\_\_\_ (Cancer du Sein)

Age: 55 État de santé: Bon

Recepteurs oestrogènes: Positif Grade histologique: 2

Dimension de la tumeur: 1.1 - 2.0 cm Ganglions atteints: 0

Chimiothérapie: Second Generation Regimen

Décision: Aucun Traitement Additif



■ 87 femmes sur 100 sont vivantes dans 10 ans.

■ 7 femmes sur 100 meurent de cancer dans 10 ans.

■ 6 femmes sur 100 meurent de causes différentes dans 10 ans.

Décision: Traitement Hormonal



■ 2 femmes sur 100 survivent à cause du traitement additif.

Décision: Chimiothérapie



■ 2 femmes sur 100 survivent à cause du traitement additif.

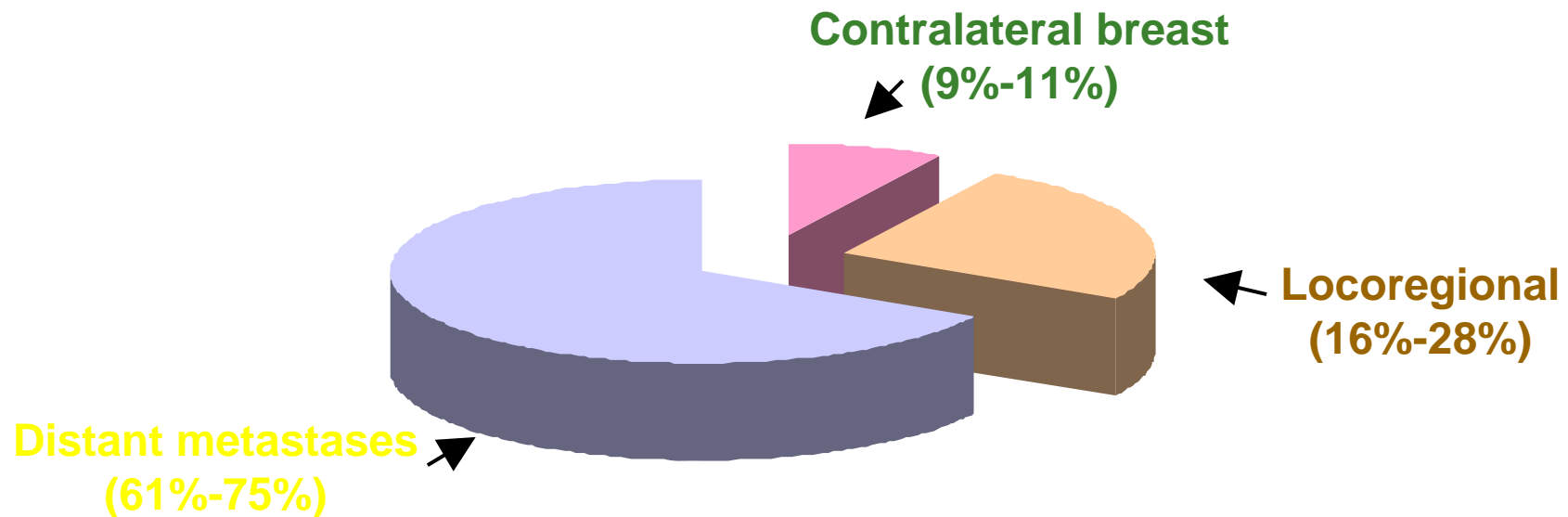
Décision: Traitement Combiné



■ 4 femmes sur 100 survivent à cause du traitement additif.

# Type de récurrence dans les essais adjuvants avec IA

Recurrences during adjuvant tamoxifen treatment  
(data from ATAC and BIG 1-98 trials)

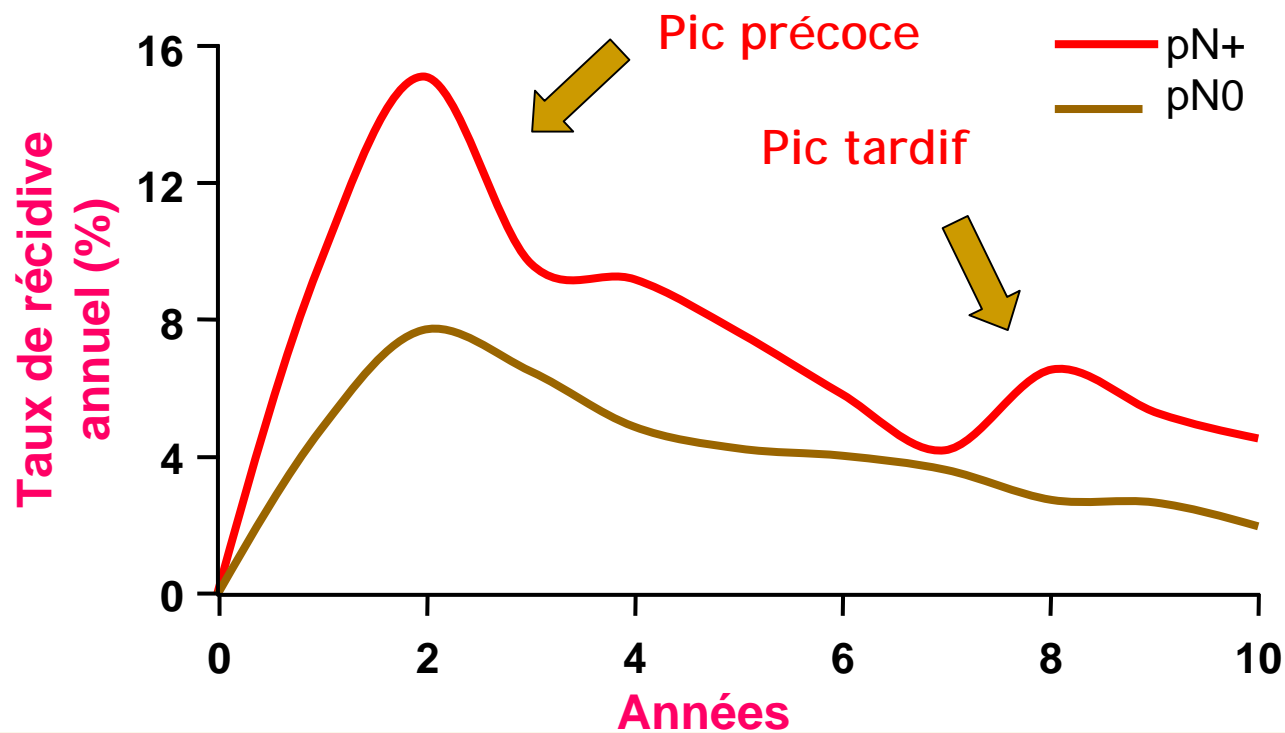


BIG = Breast International Group.

Baum et al. *Lancet*. 2002;359:2131.

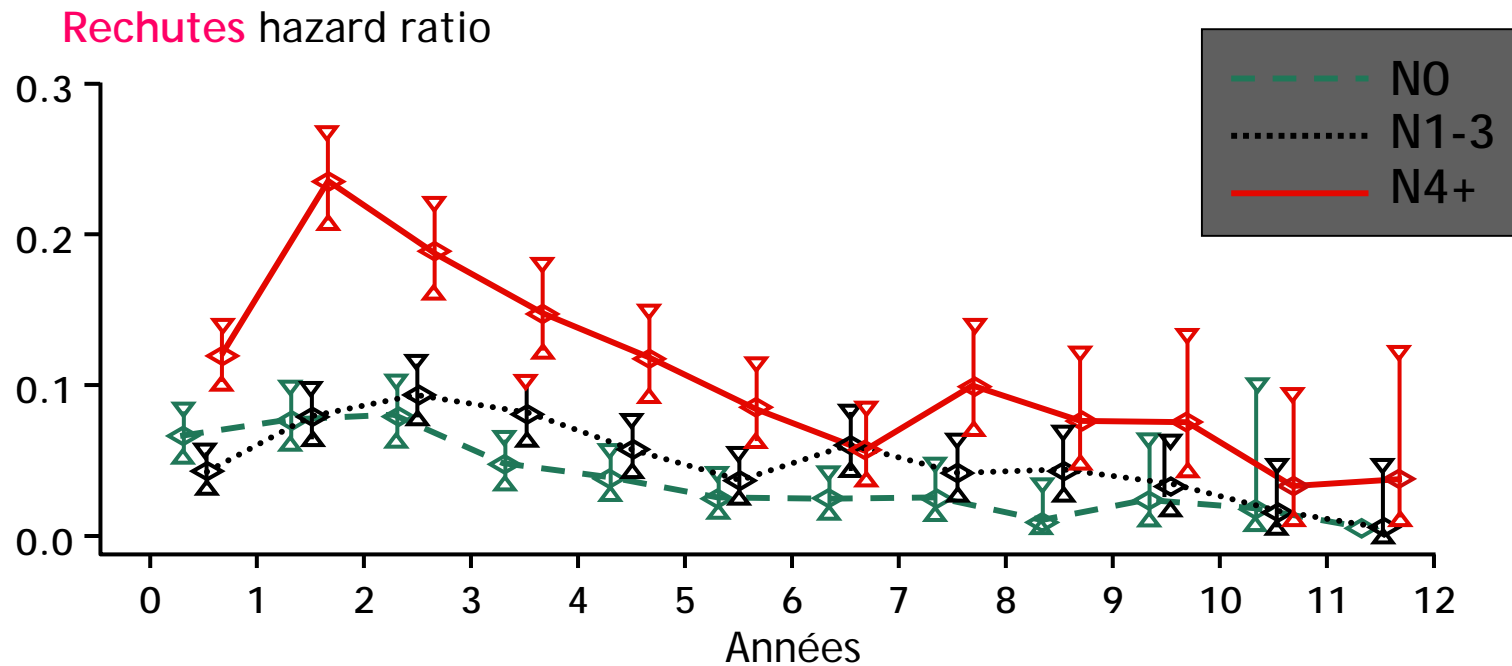
Thürlimann et al. *N Engl J Med*. 2005;363:2747.

# Risque de récurrence sans traitement adjuvant



1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351:1451.
2. Update of Houghton. *J Clin Oncol*. 2005;23(16S):24s. Abstract 582.

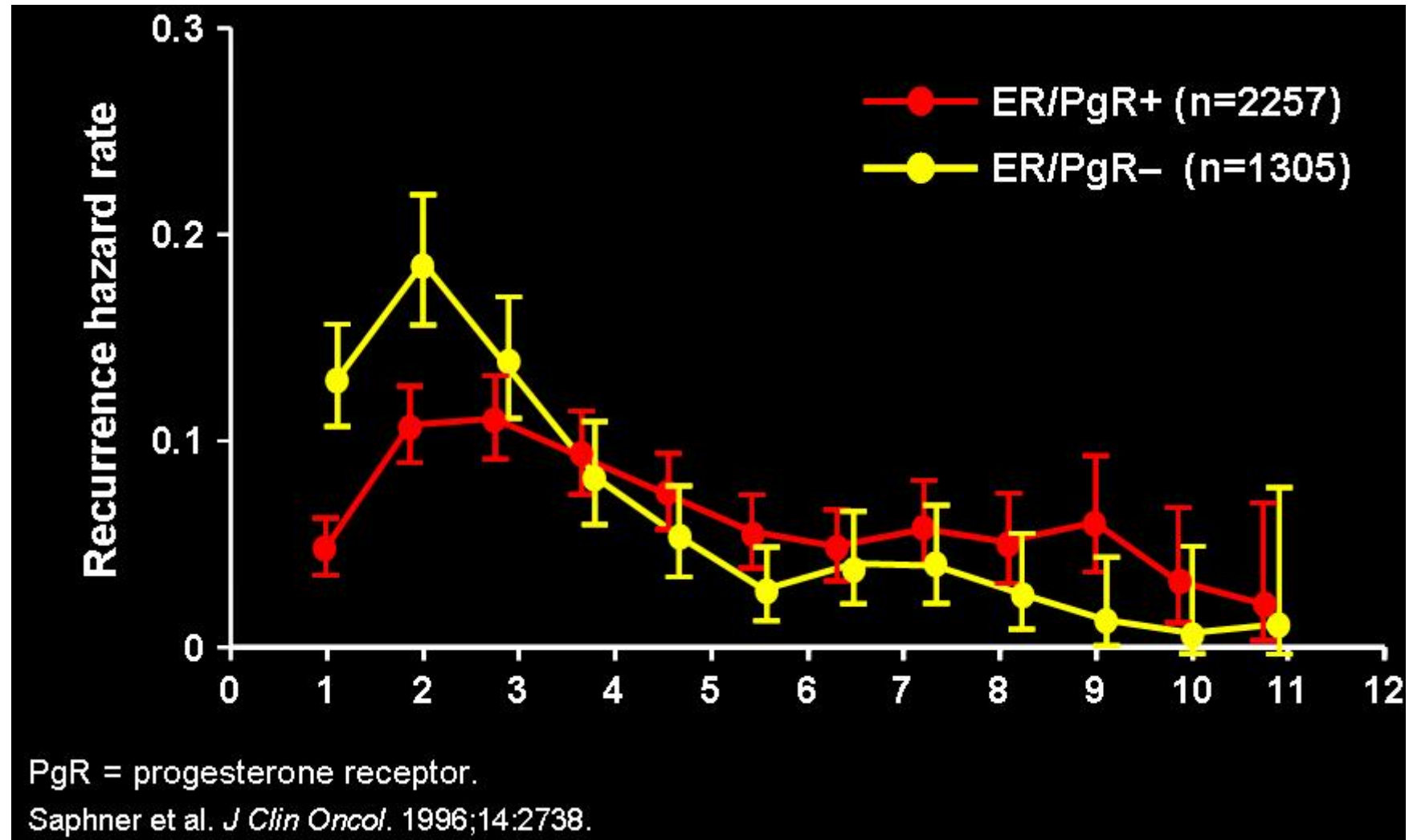
# Rechutes en fonction de l'envahissement ganglionnaire



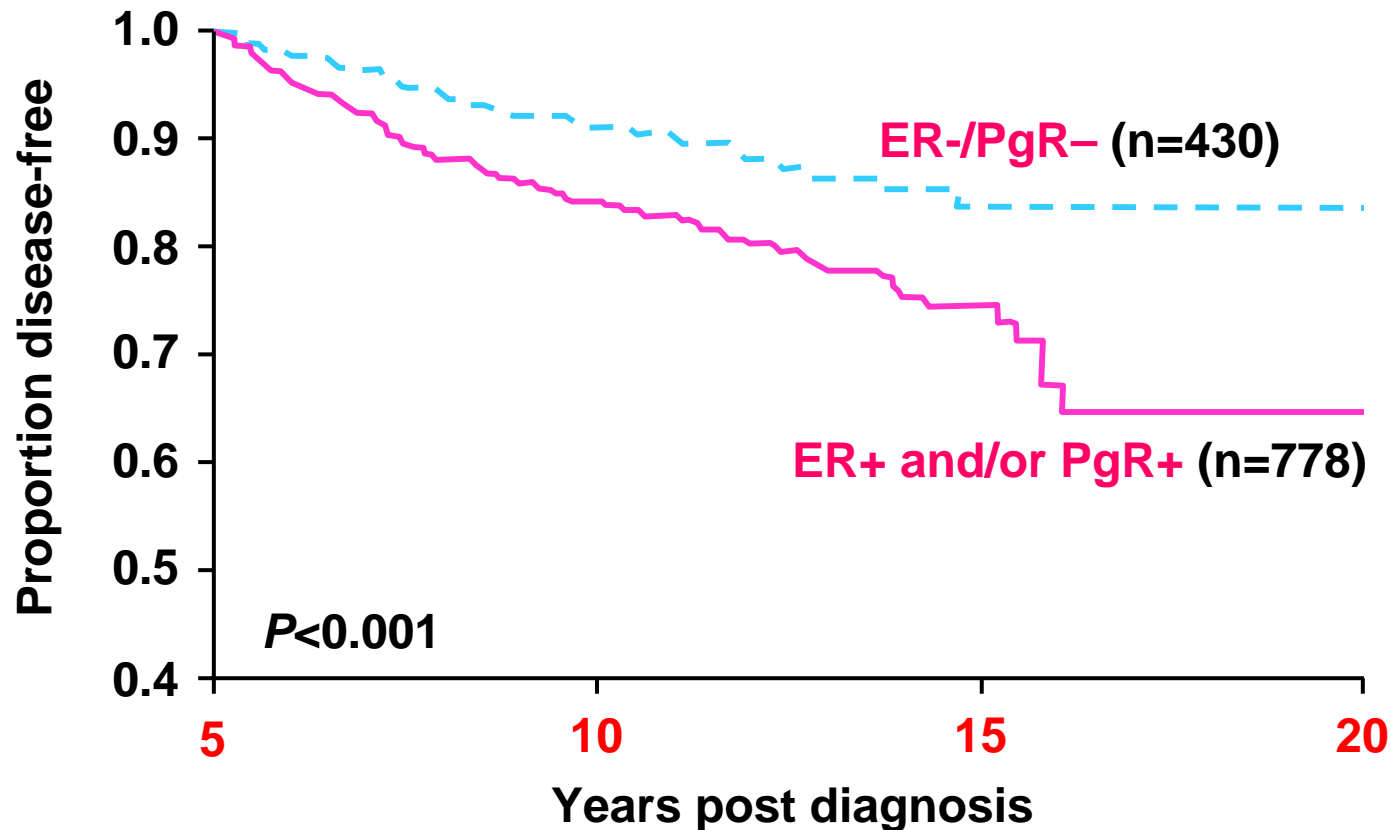
## Nombre patientes à risque

N0	942	869	797	726	674	618	544	422	312	211	116	38
N1-3	1235	1145	1048	945	862	791	714	609	483	383	276	195
N4+	1408	1212	941	772	652	563	481	395	290	207	135	95

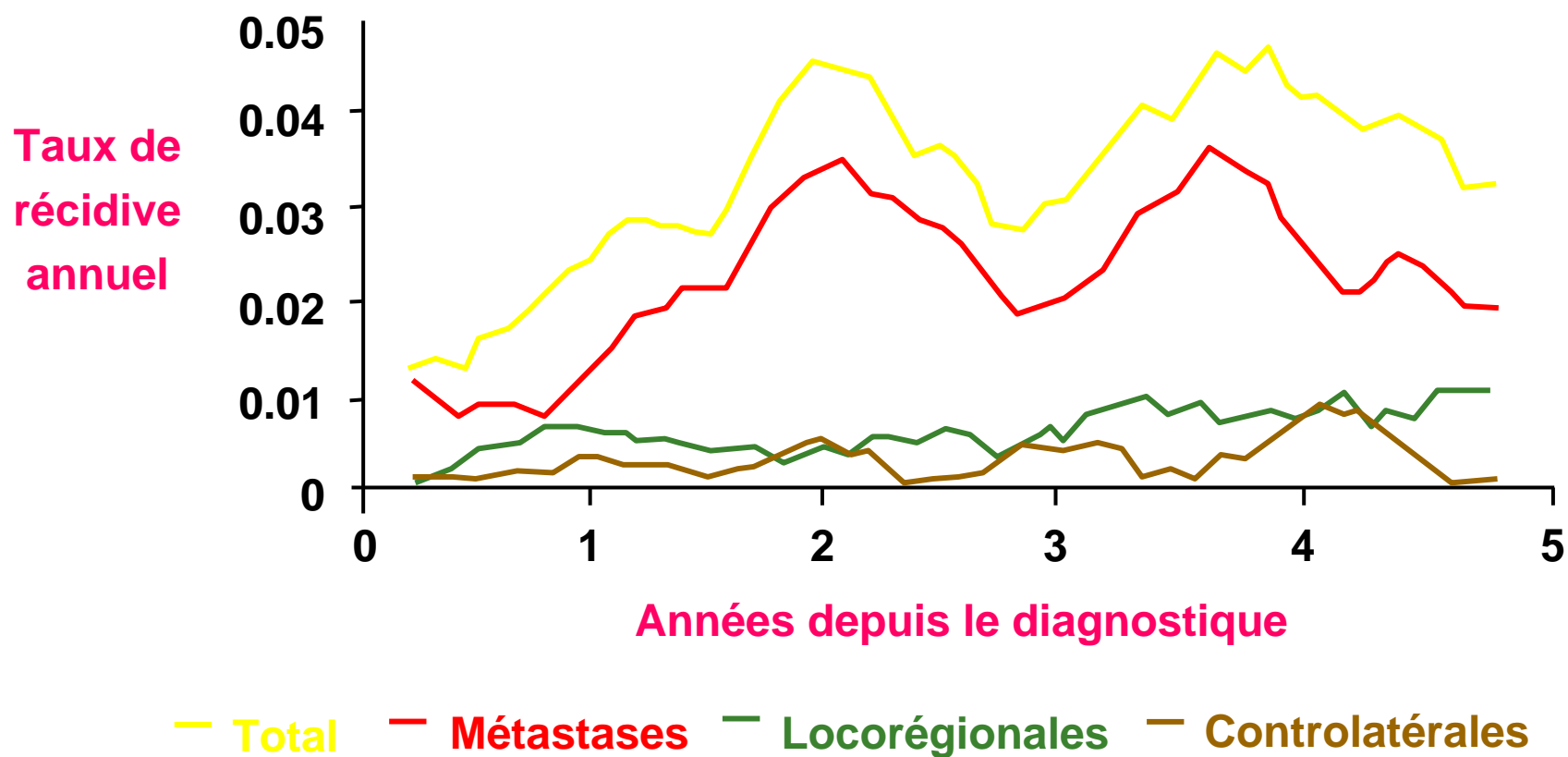
# Risque à long terme de rechute du cancer du sein



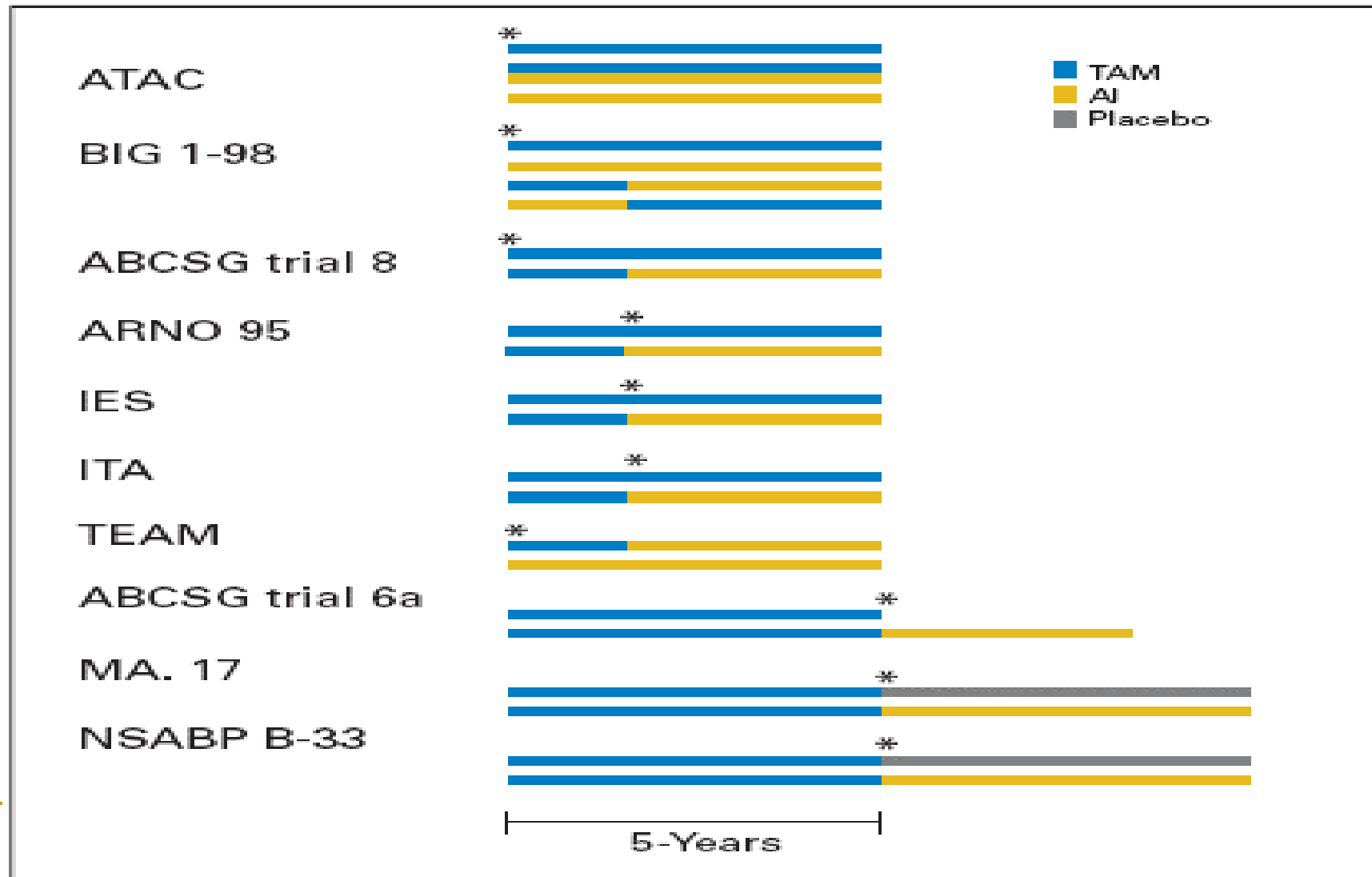
# Récidives tardives: elles sont plus fréquentes dans la population **RH+**



# Taux de récurrence annuelle dans la population RH+



# Différentes études IA en adjuvant



---

# L'étude de l'IES: apport de l'Exémestane

- **En 2004, l'étude IES a montré :**
    - **une augmentation** significative de la DFS
    - **une réduction** significative du risque de cancer du sein controlatéral
    - un profil de **tolérance** favorable
    - Et depuis 2007, d'un **bénéfice** de survie globale
-

**Results of the first planned analysis of the  
*TEAM* (tamoxifen exemestane adjuvant  
multinational) prospective randomized phase  
III trial in hormone sensitive postmenopausal  
early breast cancer**

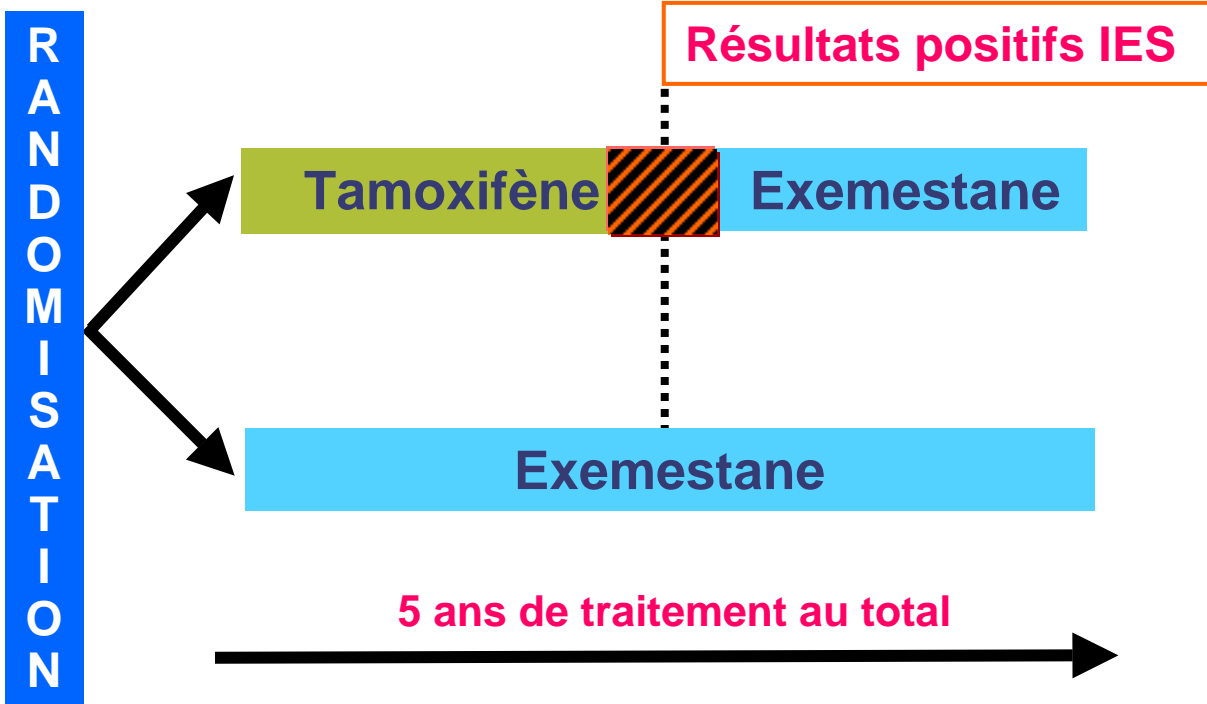
**S.E. Jones<sup>1</sup>, C. Seynaeve<sup>2</sup>, A. Hasenburg<sup>3</sup>, D. Rea<sup>4</sup>, JM. Vannetzel<sup>5</sup>, R.  
Paridaens<sup>6</sup>, C. Markopoulos<sup>7</sup>, Y. Hozumi<sup>8</sup>, H. Putter<sup>9</sup>, E. Hille<sup>9</sup>, D.  
Kieback<sup>10</sup>, L. Asmar<sup>1</sup>, J. Smeets<sup>11</sup>, R. Urbanski<sup>11</sup>, J.M.S. Bartlett<sup>12</sup>,  
C.J.H. van de Velde<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>US Oncology Research, Houston, TX, USA; <sup>2</sup>Erasmus MC Daniel Den Hoed, Rotterdam, the Netherlands; <sup>3</sup>University Hospital Freiburg, Freiburg, Germany; <sup>4</sup>The University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; <sup>5</sup>Institut du Sein Henri Hartmann (ISHH), Neuilly sur Seine, France; <sup>6</sup>U. Z. Gasthuisberg, Leuven, Belgium; <sup>7</sup>Athens University Medical School, Greece; <sup>8</sup>Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan; <sup>9</sup>Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; <sup>10</sup>Helios Medical Center Aue, Germany; <sup>11</sup>Pfizer, New York; USA; <sup>12</sup>Endocrine Cancer Group, Edinburgh University, Scotland

# Design révisé en 2004 de TEAM

**N = 9775**  
randomisées

Patientes post  
ménopausées  
ER+ et/ou  
PgR+, cancer  
invasif précoce



Critères principaux

DFS à 2.75 ans  
DFS à 5 ans

# TEAM: Tolérance Gynécologique

	Exemestane		TMX		p
<b>Pertes vaginales</b>	112	2.3%	333	6.8%	< 0.0001
<b>Saignement vaginal</b>	78	1.6%	153	3.1%	< 0.0001
<b>Infection vaginale</b>	34	0.7%	108	2.2%	< 0.0001
<b>Polypes utérins</b>	4	0.1%	25	0.5%	< 0.0001
<b>Hyperplasie endométriale</b>	3	0.0%	96	2.0%	< 0.0001
<b>Cancer de l'endomètre</b>	7	0.1%	12	0.2%	<b>NS</b>

# TEAM: Tolérance cardiovasculaire

	Exémestane (4853)		Tamoxifène (4817)		<i>P</i>
<b>Troubles cardiaques</b>					
- Ischémie/infarctus du myocarde	41	0.8%	31	0.6%	<b>NS</b>
- Décès d'origine cardiaque	18	0.4%	11	0.2%	<b>NS</b>
<b>Troubles vasculaires</b>					
- Bouffées de chaleurs	1384	28.5%	1606	<b>33.3%</b>	$\leq 0.001$
- Hypertension	163	<b>3.3%</b>	104	2.1%	$\leq 0.001$
- Evènements thrombo-emboliques	44	0.9%	113	<b>2.3%</b>	$\leq 0.001$

# TEAM: Manifestations musculo squeletiques

	Exémestane (4853)		TMX (4817)		<i>P</i>
<b>Arthralgies</b>	875	17.9%	447	9.2 %	≤0.001
<b>Manifestations articulaires</b>	147	3.0%	83	1.7 %	≤0.001
<b>Fractures rapportées</b>	133	2.7%	111	2.3 %	NS

# Résultats

## Événements observés (IES)

	<u>Exémestane</u>	<u>Tamoxifène</u>
<b>N</b>	<b>2362</b>	<b>2380</b>
<b>Récidives locales</b>	<b>21</b>	<b>33</b>
<b>Récidives à distance</b>	<b>114</b>	<b>174</b>
<b>Cancers du sein Controlatéral</b>	<b>9</b>	<b>20</b>
<b>Décès sans Rechute</b>	<b>39</b>	<b>39</b>

# TEAM: Evènements (DFS en ITT)

Evènements, n (%)	Tamoxifène n=4868	Exemestane n=4898	Total N=9766
Evènements DFS Totaux	388 (8.0)	352 (7.2)	740 (7.6)
<b>Métastases à distance</b>	<b>244 (5.0)</b>	<b>201 (4.1)</b>	<b>445 (4.6)</b>
Rechutes locales	45 (0.9)	42 (0.9)	87 (0.9)
Nouveaux cancers du sein (sans méta)	17 (0.3)	21 (0.4)	38 (0.4)
Décès intercurrents	82 (1.7)	88 (1.8)	170 (1.7)

---

# Cas clinique N°3

## **La femme ménopausée** **SURVEILLANCE**

---

---

## Cas clinique N° 3

# Hormono / ménopause / surveillance

- Femme de 68 ans
  - Traitée il y a 8 ans pour un cancer du sein  
T2N+
  - Chirurgie: CCl, T=3,5cm, gr II, RH: 80/60, er2-  
3N+/12
  - Chimio + Radiothérapie + 5 ans d'IA
-

---

## Cas clinique N° 3

# Hormono / ménopause / surveillance

- Question N°1:

***En matière de surveillance, vous estimez:***

1. Qu'il n'est plus nécessaire de la contrôler, d'ailleurs elle n'est plus prise en charge à 100%
  2. Qu'elle doit être suivie par son oncologue toute sa vie
  3. Qu'il faut continuer à lui faire une mammographie par an
-

## Cas clinique N° 3

# Hormono / ménopause / surveillance

- Question N°1:  
***En matière de surveillance,  
vous estimez:***
  1. Qu'il n'est plus nécessaire de la contrôler, d'ailleurs elle n'est plus prise en charge à 100%
  2. Qu'elle doit être suivie par son cancérologue toute sa vie
  3. Qu'il faut continuer à lui faire une mammographie par an

**Réponse: 3**

---

## Cas clinique N° 3

# Hormono / ménopause / surveillance

### ■ Question N°2:

***En matière de surveillance, vous estimez:***

1. Qu'il faut lui faire une scintigraphie osseuse tous les 2 ans
  2. Qu'il faut lui faire une ostéo densitométrie osseuse tous les deux ans
  3. Qu'elle bénéficie d'une échographie pelvienne annuelle
  4. Qu'elle doit avoir un examen clinique annuel
-

## Cas clinique N° 3

# Hormono / ménopause / surveillance

- Question N°2:  
***En matière de surveillance,  
vous estimez:***
  1. Qu'il faut lui faire une scintigraphie osseuse tous les 2 ans
  2. Qu'il faut lui faire une ostéo densitométrie osseuse tous les deux ans
  3. Qu'elle bénéficie d'une échographie pelvienne annuelle
  4. Qu'elle doit avoir un examen clinique annuel

**Réponse: 4**

---

# **La femme ménopausée**

## **SURVEILLANCE**

---

---

# Surveillance: qui doit faire quoi?

- 968 patientes randomisées entre:
  - Surveillance en milieu cancérologique spécialisé
  - surveillance par son médecin traitant
- Follow up médian: 4,5 ans après le diagnostic
- Résultats: taux de rechute, de décès, d'évènement clinique majeur identique dans les deux groupes
- Pas de différence en QOL

**E Grundfeld**

**JCO:24, 848-855, 2006**

---

---

# Surveillance: comment?

- Etude du GIVIO: 1320 patientes
    - Suivi médian 71 mois
    - Surveillance clinique + 1 mammo annuelle
    - Surveillance renforcée: biologie + radio thorax + écho abdo + scinti osseuse pendant 5 ans
    - Même survie, QOL identique, gain de 1 mois pour le diagnostic des métastases
  
  - Etude de Del Turco: 1243 patientes
    - Mêmes modalités de surveillance que dans l'essai du Givio
    - Mêmes survies dans les deux groupes
-

---

# Surveillance: comment?

- ASCO 1999
  - Examen clinique tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans
  - Mammographie annuelle, la première dans les 6 mois suivant la fin de la radiothérapie
  - Tous les autres examens sont facultatifs, ou indiqués en cas de signe clinique ou de symptômes nouveaux
  
- SOR: Mêmes modalités de surveillance recommandées en France

**SEBBAN et VANNETZEL**  
**Gyn Obst & Fert 34, 2006**

---