



Quelle durée pour  
l'hormonothérapie: 5 ans ? 10 ans?

XVIII Journées de Sénologie  
Interactive

Caroline Cuvier. Septembre 2015

# « Crucialité »

- Cancers RE+: 60-75 % des cancers du sein
- 65% des RE+ sont aussi RP+.
- Hormonothérapie adjuvante = traitement anti cancéreux le + prescrit au monde.



# Durée optimale des traitements adjuvants:

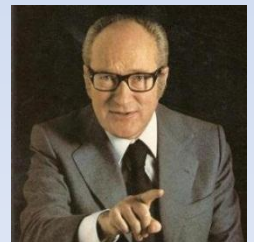
« 20 fois sur le métier remettez votre ouvrage »

	Années 70-80	Années 80-90	Années 90-2010	Années post 2010
chimio	12 -24 mois	12 → 6 mois	4 – 6 mois	≤ 4 cycles de la même association (ASCO)
hormono	12-24 mois	3 ans à « à vie »	5 ans	10 ans ?

# Etudes Tamoxifène versus pas d'hormonothérapie

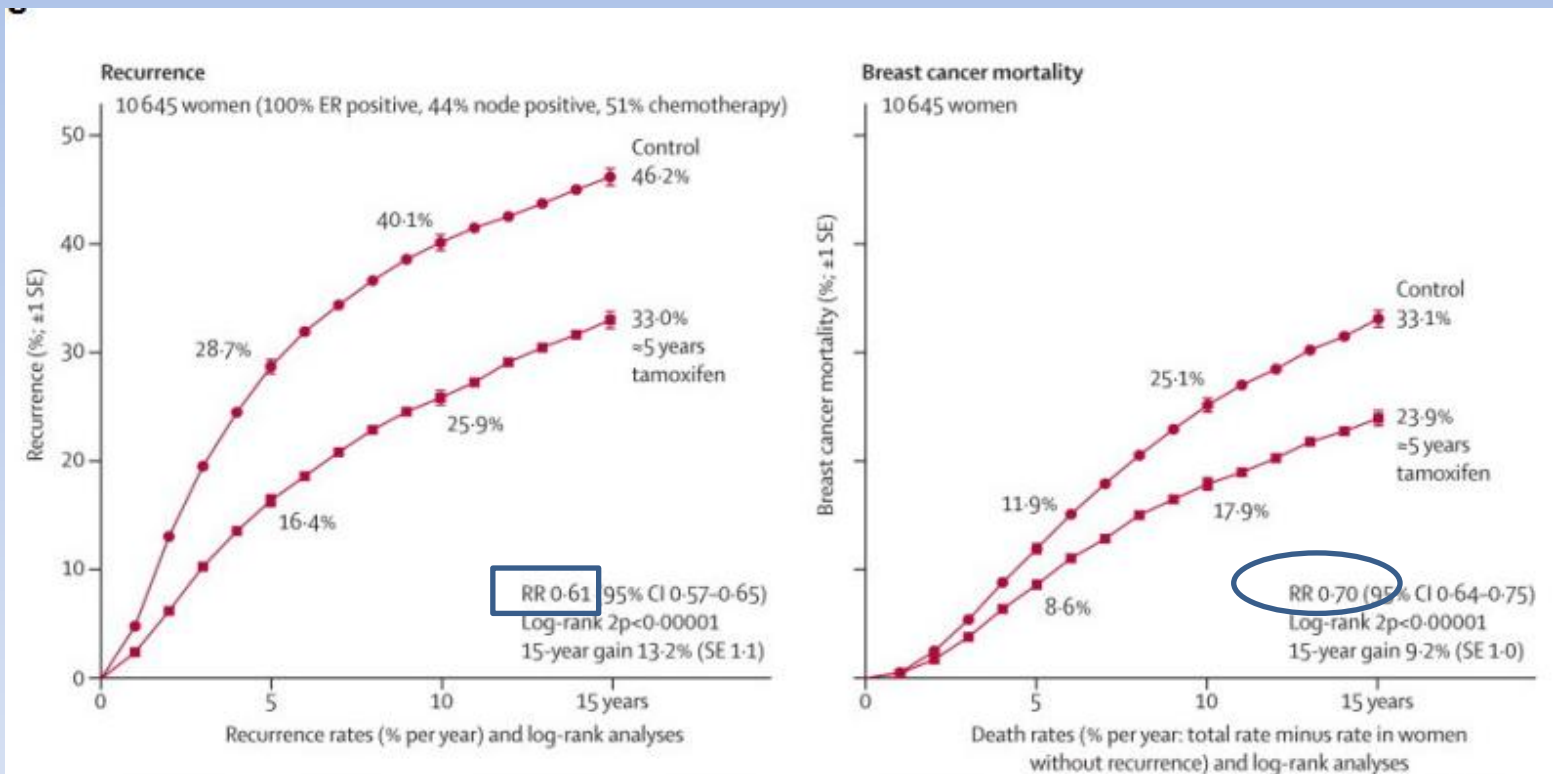
	Christie	Mouridsen	Nato	Scottish, B14
durée Tam	1 an	1 an	2 ans	5 ans
↗ DFS	NS	S	S	S
↗ SG	NS	NS	S	S

Bénéfice PENDANT le traitement seulement





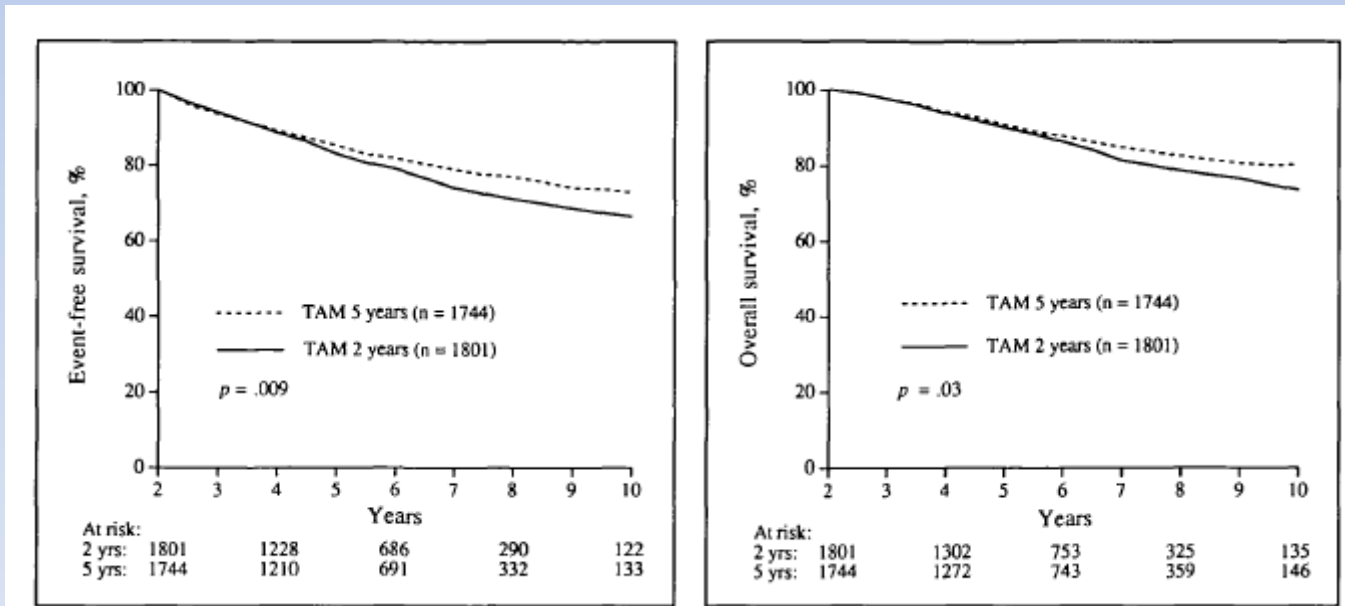
# EBCTG 2011: TAM 5 ans versus abstention



Suivi médian = 13 ans

# TAM 5 ans versus < 5 ans

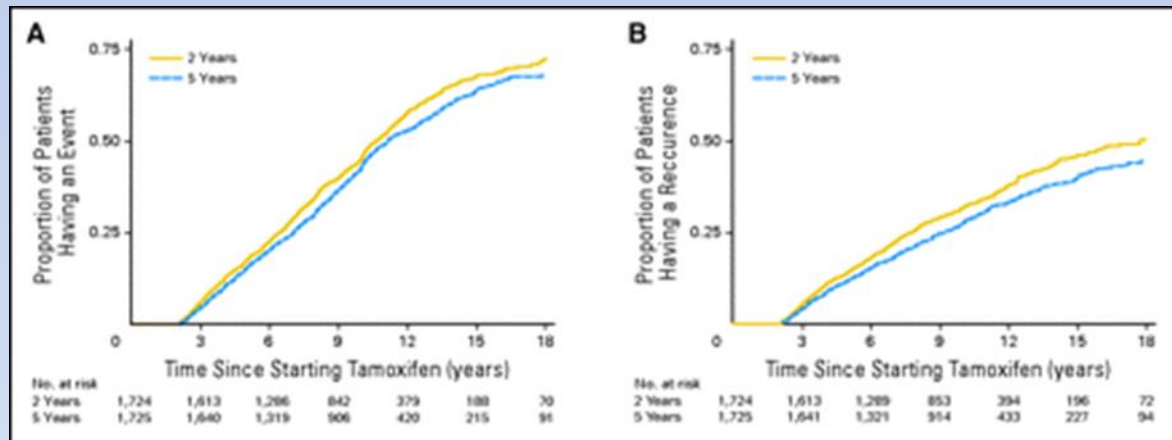
- Swedish 1996: 5 ans versus 2 ans,  
3887 patientes ménopausées RE+



# TAM 5 ans versus < 5 ans

## 2. UK Trial : 5 ans versus 2 ans, 10-Year Follow-Up

3 499 patientes > 50 ans



P = 0,0008

# TAM 1 à 5 ans

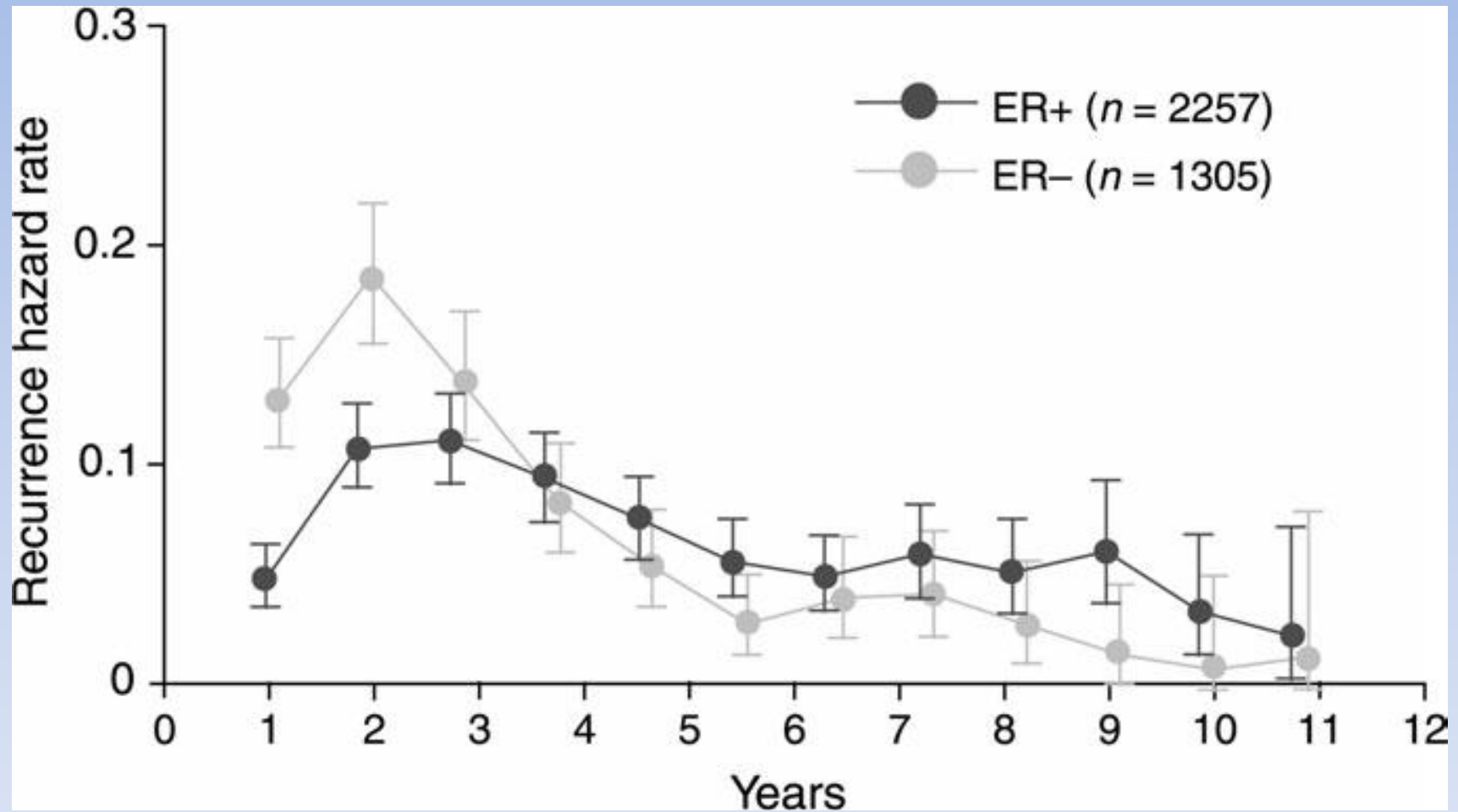
## Bénéfice relatif

	<b>1 an</b>	<b>2 ans</b>	<b>5 ans</b>	
Rechute	21%	29%	47%	(2p<0.00001)
Survie	12%	17%	26%	(2p=0.003)

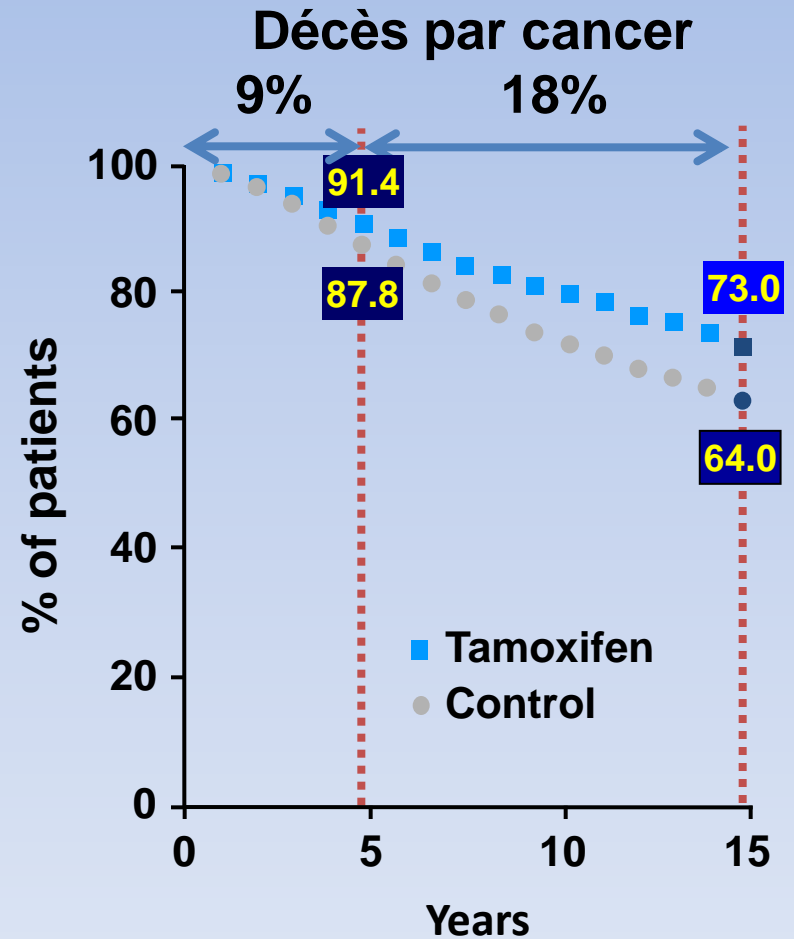
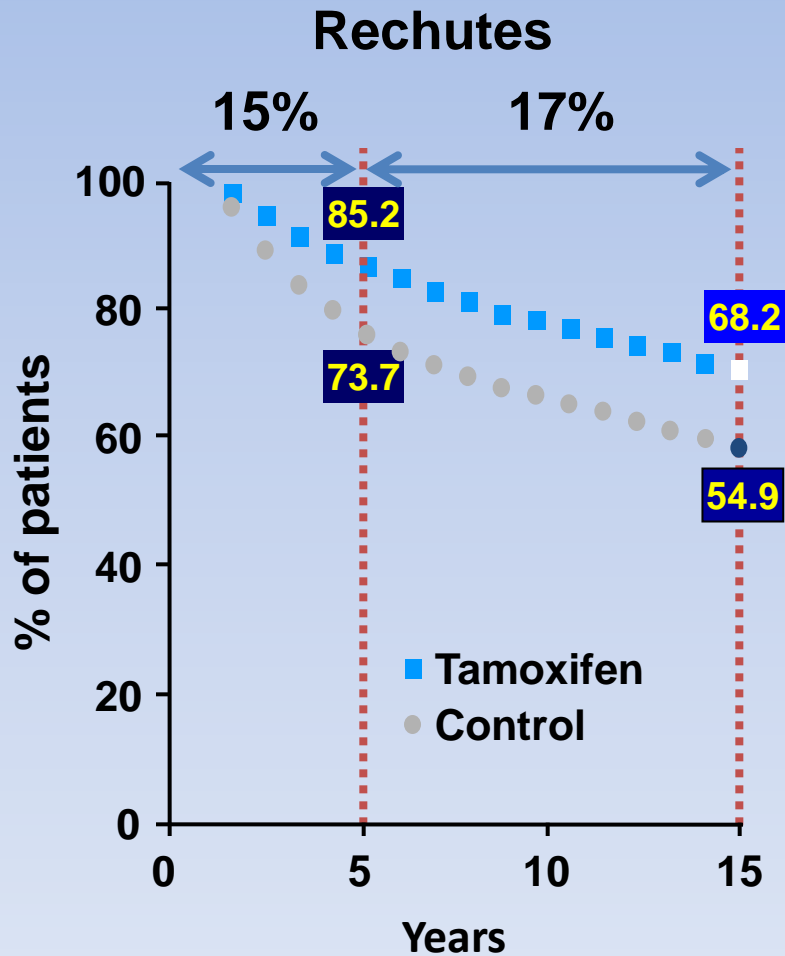
- K de l'endomètre : 1-2 ans = x 2; 5 ans = x 4
- aucune sur-mortalité (RR=0.99)



# Problème = récurrences tardives



# Tumeurs RH+: rechute et décès avec ou sans tamoxifène



30 081 patientes

# Études Tamoxifène > 5 ans

- Scottisch CTBG: *Stewart 1996*
- NSABP B14 (extension): *Fisher 2001*
- ECOG: *Tormey 1996*
- ATLAS: *Davies 2012*
- ATTOM: *Gray 2013*



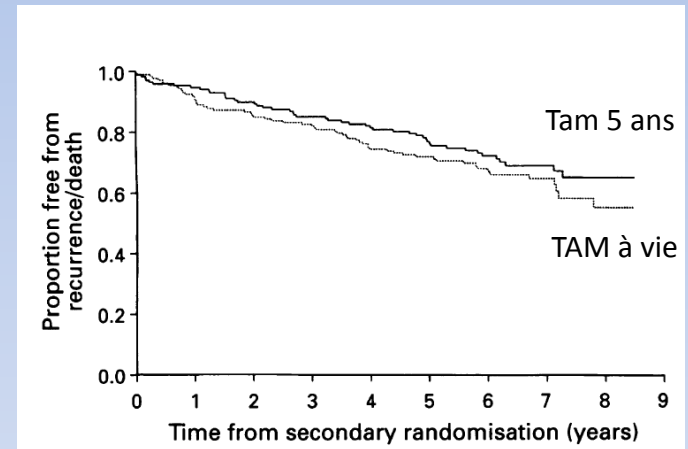
# Scottisch (Stewart HJ 1996)

- Arrêt Tam à 5 ans ou poursuite « à vie »
- 342 patientes; 60% RH- ou ?
- Suivi médian = 6,2 ans

- **Moins** d'événements  
si **arrêt** TAM (NS)

HR événements = 1,27 (0,87-1,85)

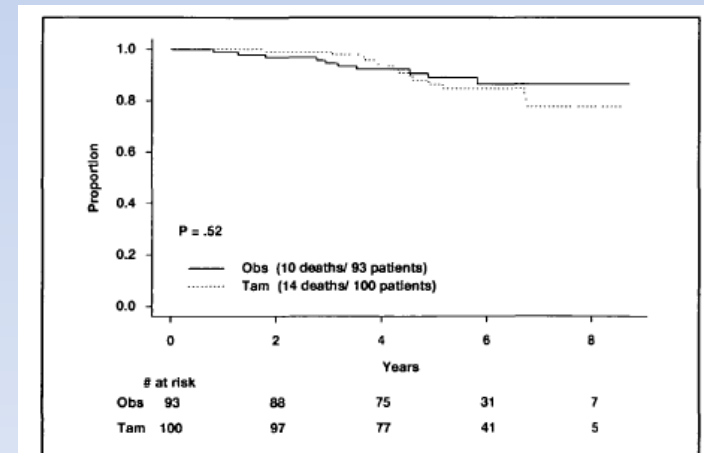
- + de K endomètres ( $p = 0,064$ ) si extension



# ECOG (Tormey DC 1996)

- 193 patientes pré et post ménopausées N+ post-chimio en rémission après 5 ans TAM
- 70% RH+
- Rando: stop TAM ou poursuite TAM jusqu'à récurrence

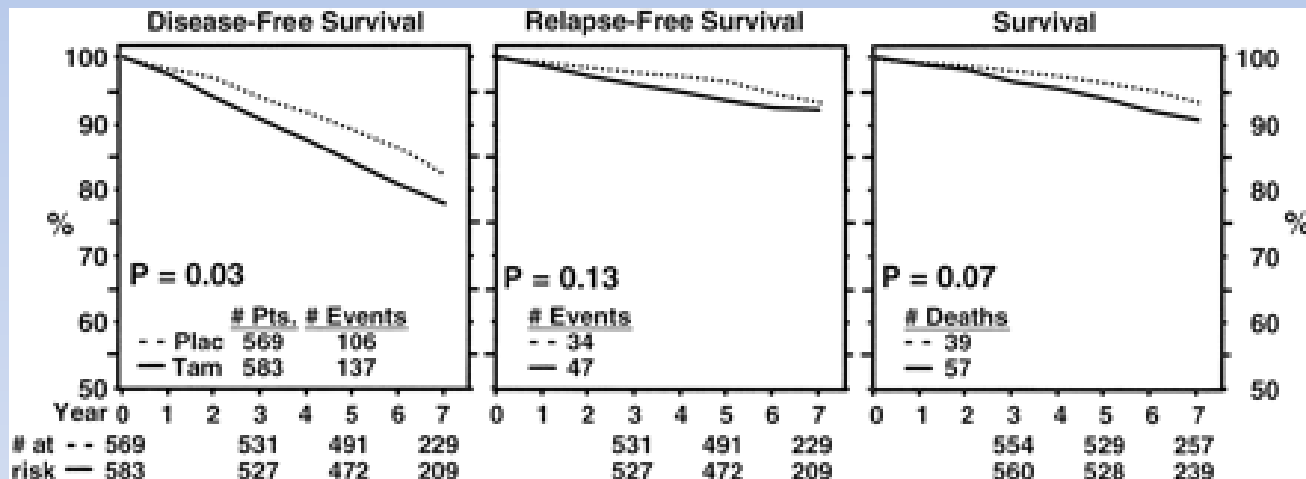
→ Pas de différence à 5 ans



Survie globale

# NSABP-B14 (extension)

**1150** patientes N- **RE+** en rémission après 5 ans de tamoxifène:  
+ 5 ans Tam (-) ou placebo (....)



À 7 ans: DFS en faveur placebo

DFS 7 ans = 82% versus 78% ( $p = .03$ )

SG 7 ans = 94% versus 91% ( $p = .07$ )

*Fisher 2001*

# Durée Tamoxifène: 26 000 patientes

18 000 : 5 ans versus 1-2 ans

8 000 : 10 ans versus 5 ans

méta-analyse 2005

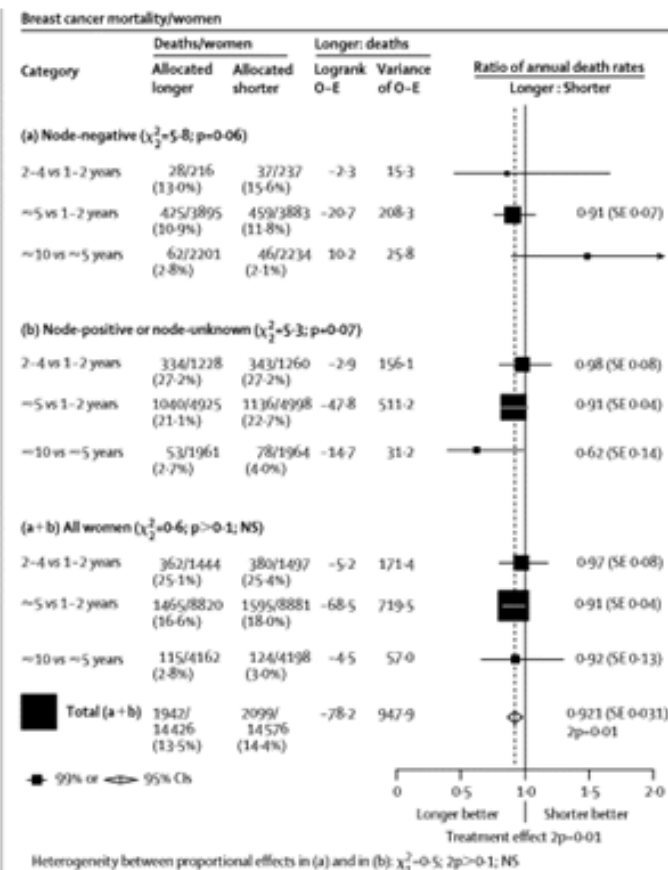
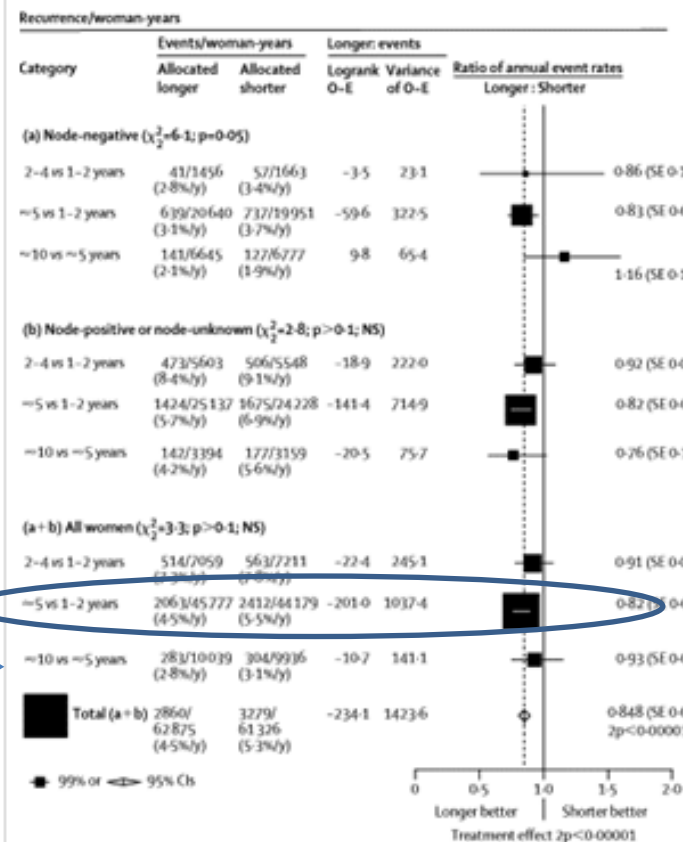


Figure 11.

Longer versus shorter tamoxifen duration in ER-positive (or ER-unknown) disease, by treatment type and nodal status: event rate ratios



Clinical alert U.S. National Cancer Institute:  
“all available evidence indicates that **5 years of tamoxifen** is a reasonable standard for the adjuvant setting” for all women of any age with invasive hormone receptor–positive Breast cancer. (2014)





# ATLAS

## Critères d'inclusion:

RE+ en rémission complète après 5 ans  
Tamoxifène; pré et post-ménopause.

**6848** patientes randomisées entre prolongation 5 ans et « rien » entre 1996 et 2005

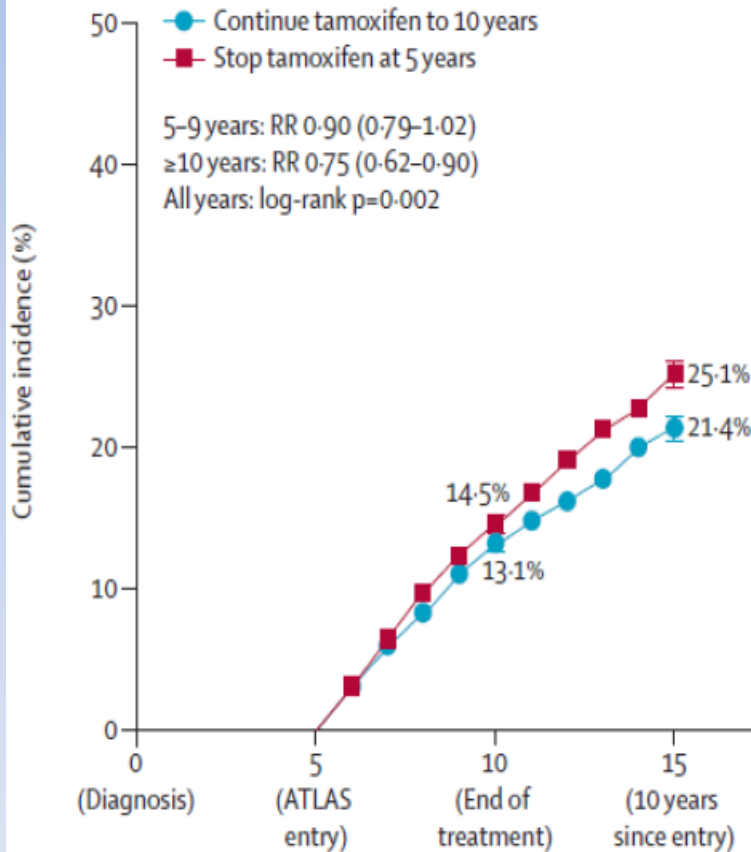
54% N-                      10% pré-ménopausées

**Suivi = 8 ans**

*Davies 2013*

# Rechutes

1328 rechutes

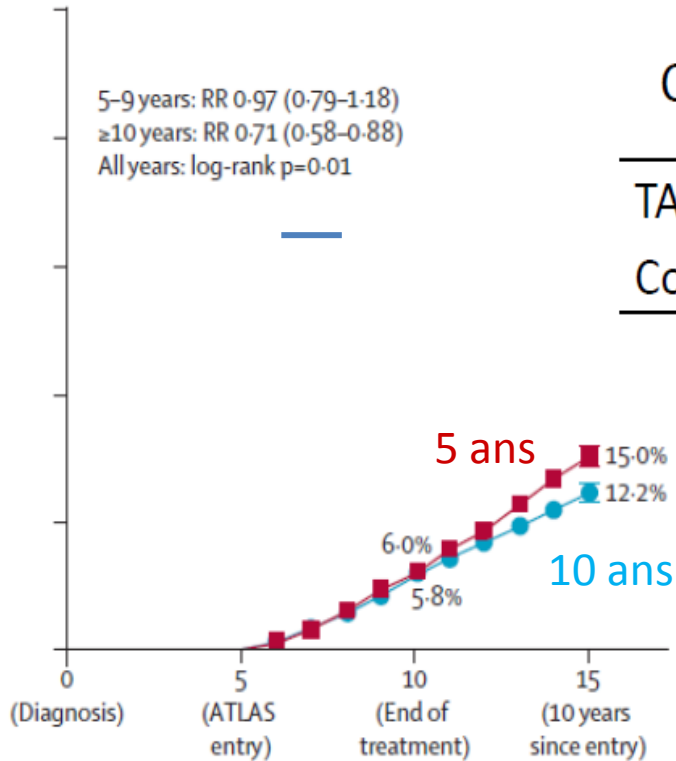


Chez les patientes RE +

TAM	617 rechutes /3428
Contrôle	711 rechutes /3418
RR 0.84	IC95% [0.76-0.94] p=0.002

- Bénéfice identique dans tous les sous-groupes

# Décès par cancer du sein



## Chez les patientes RE +

---

TAM	331 décès par cancer du sein/3428
Contrôle	397 décès par cancer du sein /3418

---

- 2,8%

## Décès toutes causes

---

TAM	639 décès /3428 (18.6%)
Contrôle	722 décès /3418 (21.1%)

p=0.01

---

**Cancer RE+ : 5 versus 0 ans (méta-analyse)  
 et 10 versus 5 ans (essai ATLAS) de tamoxifène**  
**Décès** par cancer du sein (RR), par période

	<b>Méta-analyse (n = 10 645)</b>	<b>Essai ATLAS (n = 6 846)</b>	<b><u>10 versus 0 ans</u> de tamoxifène (estimé par le <i>produit</i> des RR)</b>
<b>Années 0-4</b>	<b>0,71<sup>‡</sup></b> (IC <sub>95</sub> : 0,62-0,80)	<b>(1,0)</b>	<b>0,71<sup>‡</sup></b> (IC <sub>95</sub> : 0,62-0,81)
<b>Années 5-9</b>	<b>0,66<sup>‡</sup></b> (IC <sub>95</sub> : 0,58-0,75)	<b>0,97</b> (IC <sub>95</sub> : 0,79-1,18)	<b>0,64<sup>‡</sup></b> (IC <sub>95</sub> : 0,50-0,82)
<b>Années 10 et +</b>	<b>0,73<sup>†</sup></b> (IC <sub>95</sub> : 0,62-0,86)	<b>0,71<sup>§</sup></b> (IC <sub>95</sub> : 0,58-0,88)	<b>0,52<sup>‡</sup></b> (IC <sub>95</sub> : 0,40-0,68)

<sup>†</sup>p = 0,0001 ; <sup>‡</sup>p < 0,00001 ; <sup>§</sup>p = 0,0016.

**10 ans Tamoxifène: réduction mortalité = 1/3 pendant les 10 premières années  
 = 50% pendant les 10 années suivantes**



# Toxicité

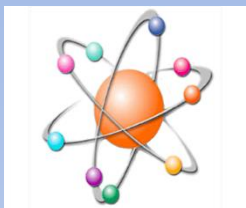
	5 ans	10 ans
<b>Cancers endomètre</b>	1,6%	3,1%
		$p=0,002$
<b>Décès/K endo</b>	0,2%	0,4%
<i>Patientes non ménopausées au diagnostic: pas de différence en incidence K endomètre</i>		
<b>+ d'embolies pulmonaires</b>	RR = 1,87	$p=0,01$



# ATTOM

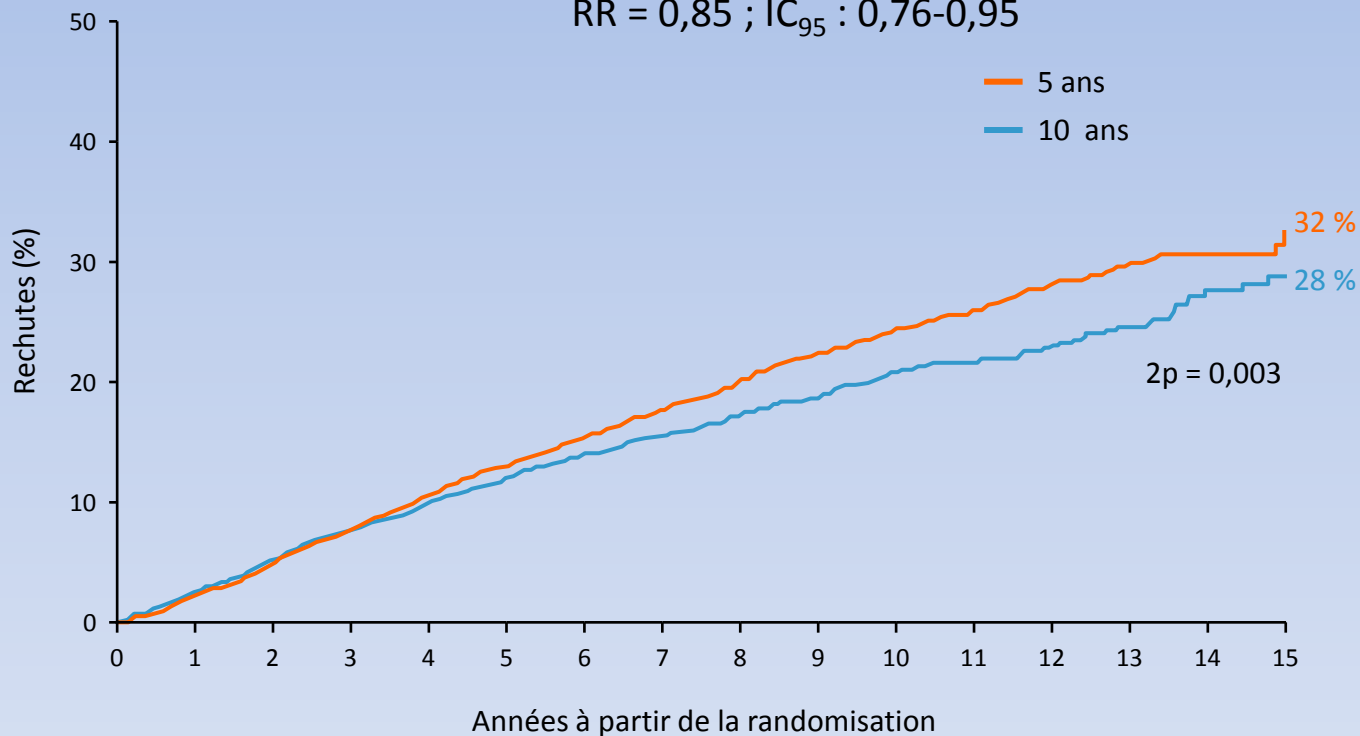
- 6953 patientes non RH-
- En rémission complète après 5 ans TAM
- Randomisation = + 5 ans Tam ou stop
- 70% d'observance

# aTTom



580 versus 672 rechutes : 16,7 % versus 19,3%

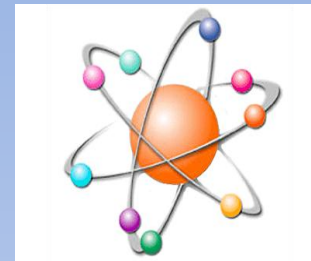
RR = 0,85 ; IC<sub>95</sub> : 0,76-0,95



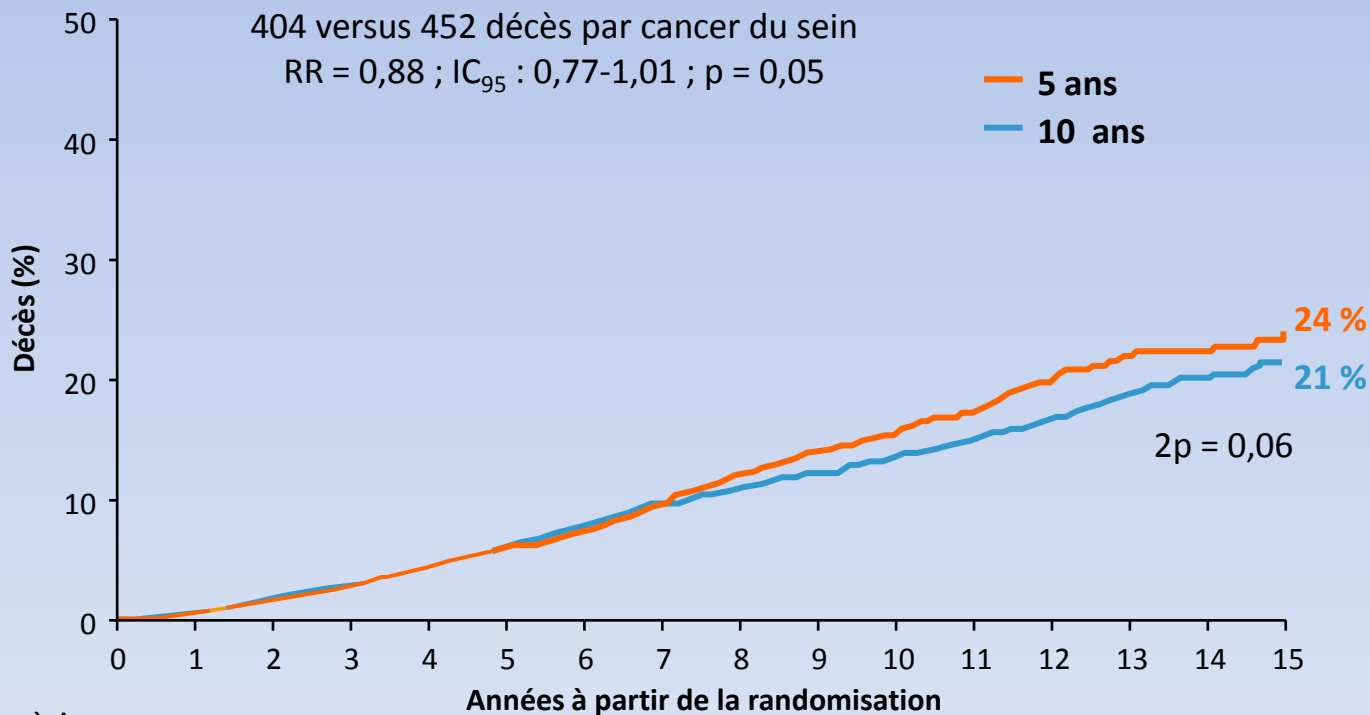
Patients (n)

10 ans	3 468	3 283	3 113	2 933	2 754	2 515	2 210	1 959	1 576	1 239	924	682	463	314	190	101
5 ans	3 485	3 305	3 139	2 928	2 714	2 453	2 180	1 908	1 527	1 143	843	618	429	275	164	87

# aTTom



## Décès par cancer du sein



Patientes à risque

— 5 ans	3485	3399	3293	3145	2981	2748	2482	2206	1785	1347	1013	743	520	334	207	116
— 10 ans	3468	3384	3275	3143	2972	2753	2474	2207	1804	1419	1066	794	551	369	226	130



# aTTom

	10 ans, n (%)	5 ans, n (%)	Ratio (IC <sub>95</sub> )	p
<b>Cancers de l'endomètre</b>	102 (2,9)	45 (1,3)	2,20 (1,31-2,84)	p < 0,0001
<b>Décès par cancer de l'endomètre</b>	37 (1,1)	20 (0,6)	1,83 (1,09-3,09)	p = 0,02

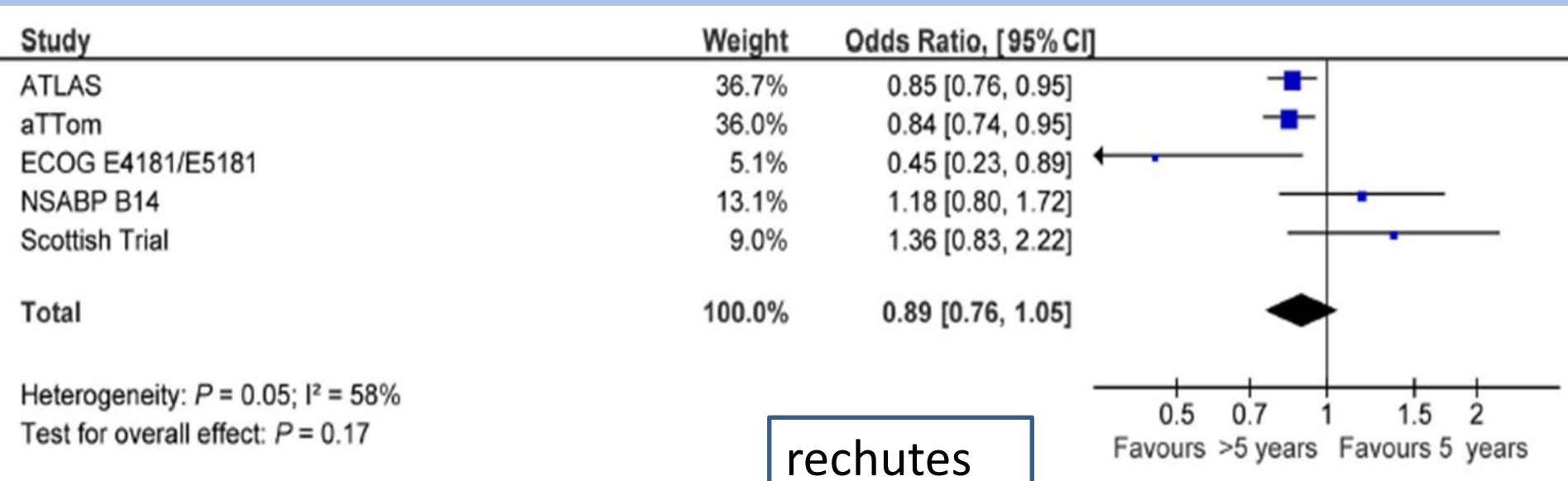


# Méta-analyse aTTom + ATLAS



- Bénéfice en survie sans rechute
- Réduction de la mortalité / cancer du sein:  
RR= 0,85 (0,77–0,94)      p = 0,001
- Bénéfice en survie globale:  
RR 0,91 (0,84–0,94)      p = 0,008
- Bénéfice seulement après la dixième année

# Méta-analyse 5 études



- Rechute: RR = 0,89 (0,76-1,05)
- Mortalité: RR = 0,99 (0,84-1,16)
- Cancer de l'endomètre: RR = 2,06 (1,65-2,58)

# TAM 10 ans, patientes RE+

- 10 ans versus 5 ans:

diminution récidives à partir 7<sup>ème</sup> année  
décès 10<sup>ème</sup>

- 10 ans versus rien:

diminution mortalité par KS de 1/3 dans les 10 premières années et de 50% ensuite.

Mais: + de cancers de l'endomètre et d'embolies pulmonaires (moins d'infarctus myocarde)

# Et les anti-aromatases?

= hormonothérapie standard après la ménopause

Consensus actuel = 5 ans (AA d'emblée)



# Létrozole après Tamoxifène = MA17

- 5187 patientes ménopausées en rémission complète après

- Rand

- Duré

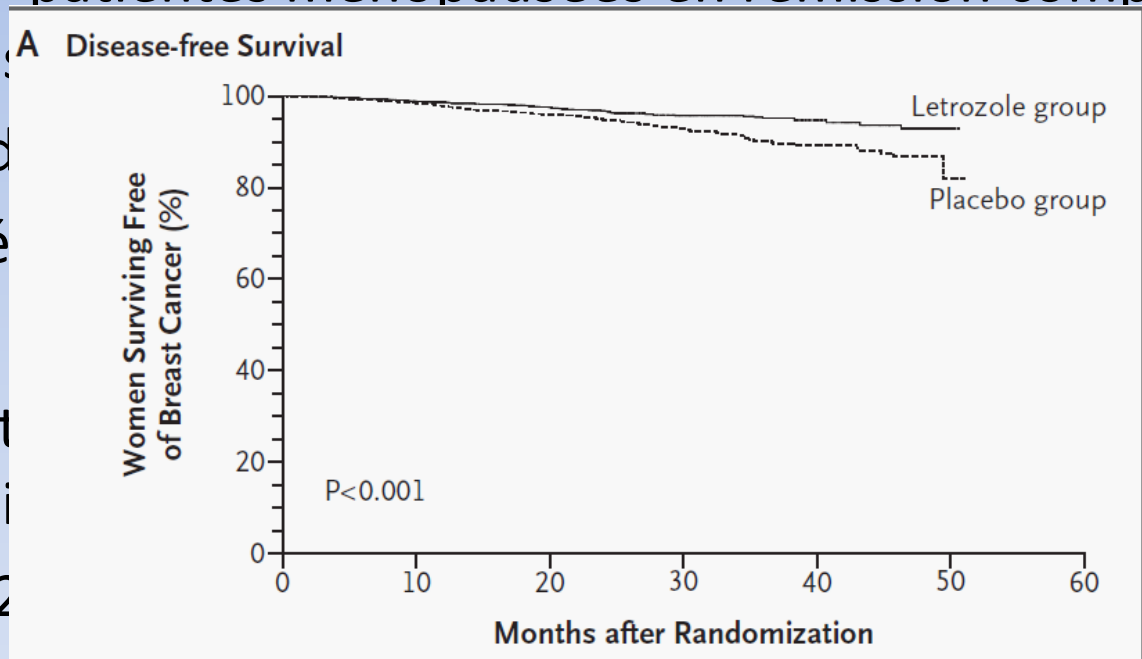
- Arrêt médi

132

75 pour létrozole

HR = 0,58 (0,45-0,75) (p = 0,00008)

*Goss PE, JNCI 2005*

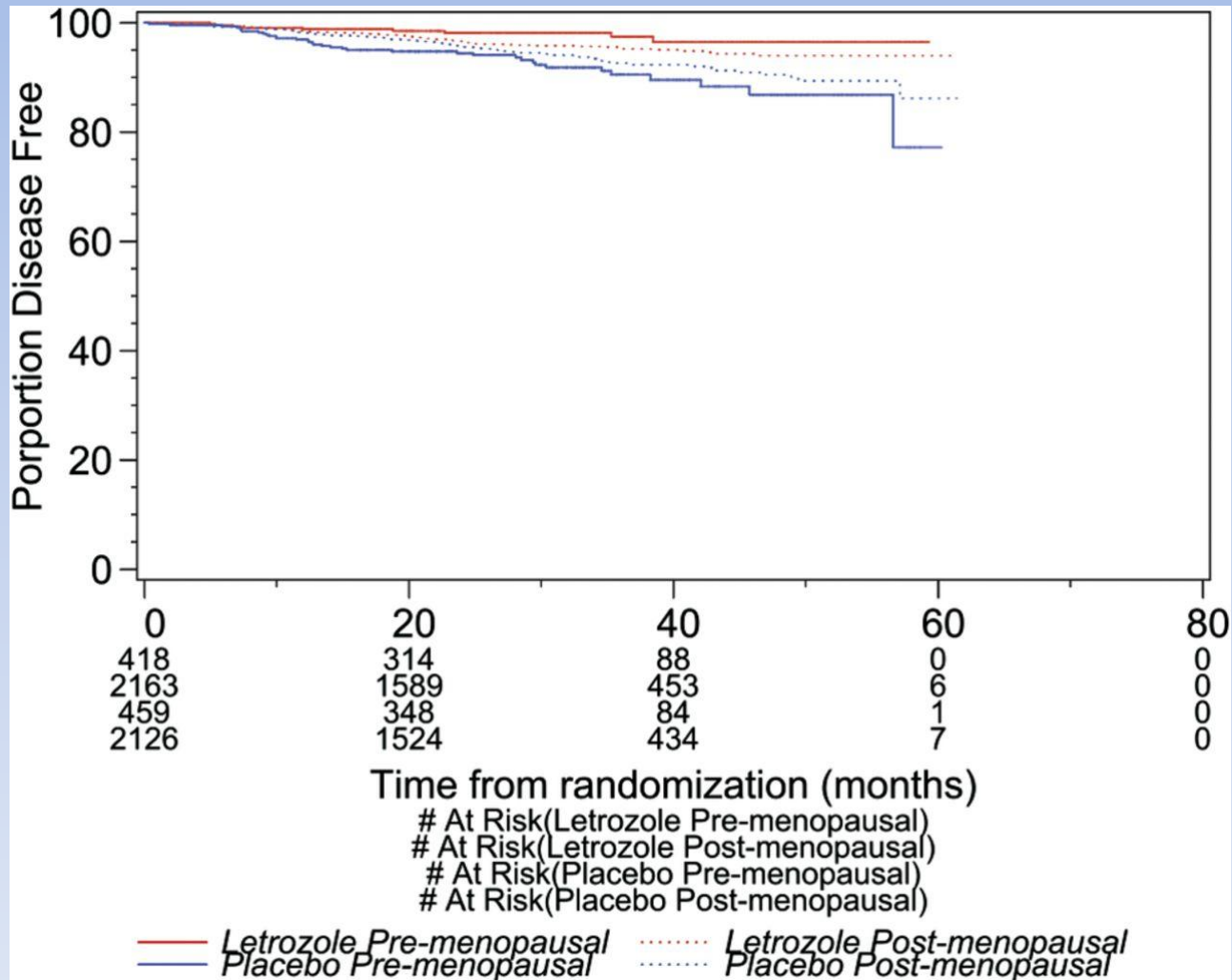


ns de

# Létrozole après Tamoxifène

- Survie sans événement à 4 ans  
létrozole : 93%  
placébo : 87 %     $p < 0,001$
- Rq: en valeur absolue 4,1% de rechutes sous placebo contre 2,4% sous létrozole
- Pas de différence en mortalité:  
HR = 0,82 (0,57-1,19)     $p = 0,25$
- mais bénéfice significatif pour N+  
HR = 0,61 (0,38-0,98)     $p = 0,04$

# MA17: survie sans récurrence selon traitement et statut ménopausique.



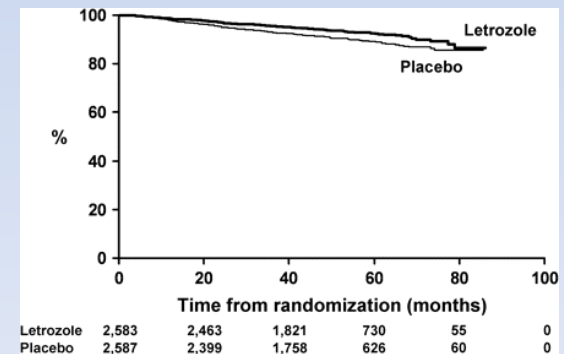


# MA-17 à 64 mois

- 66 % (1579 patientes): cross-over (placébo → létrozole)
- Temps médian depuis arrêt TAM = 2,8 ans
- À 64 mois (en ITT):

DFS: HR = 0,68 (0,58-0,83)  $p < 0,001$

SG : HR = 0,99 (NS)



# Létrozole après Tamoxifène

Effets indésirables	Létrozole	Placebo	p
BVM	47,2%	40,5%	< 0,001
Métrorragies	4,3%	6%	0,01
Arthrites	5,6%	3,5%	< 0,001
Arthralgies	21,3%	16,6%	< 0,001

# Létrozole après Tamoxifène

Effets indésirables	Létrozole	Placebo	p
Myalgies	11,8%	9,5%	0,02
Ostéoporose	5,8%	4,5%	0,07
Fractures	3,6%	2,9%	ns
Évènements cardio-vasculaires	4,1%	3,6%	ns

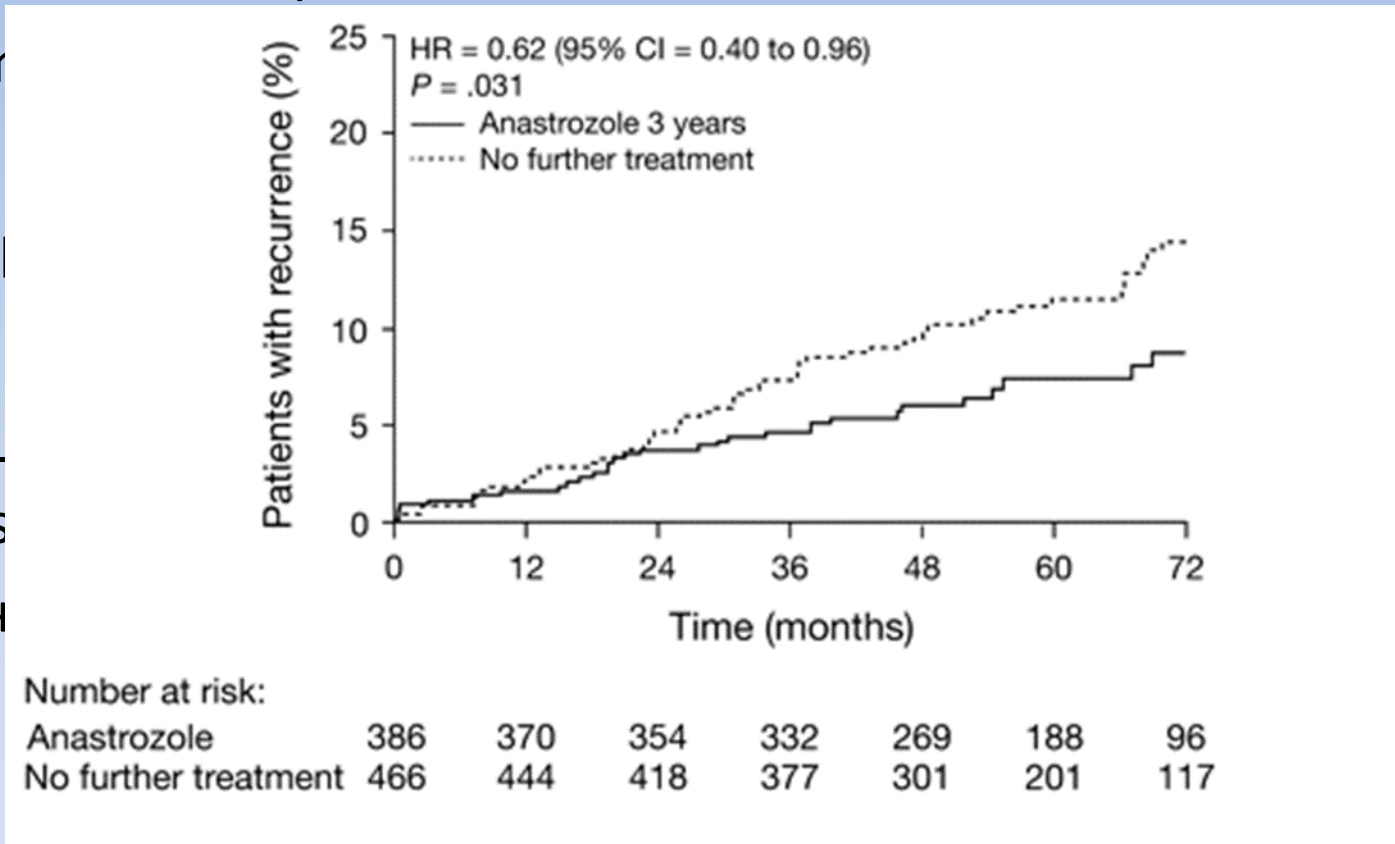
# Extension ABCSG 6

- Patientes ménopausées RH+ initialement randomisées entre

Tam

- 852

- 2<sup>ème</sup>



À

en faveur anastrozole

pas de différence en survie globale

# NSABP B 33

- 1598 patientes ménopausées RH+ en rémission après 5 ans tamoxifène
- Rando : exemestane 5 ans versus placebo
- Arrêt prématuré /essai MA17
- Suivi médian = 30 mois
- Bénéfice en survie sans évènement à 4 ans:  
96% vs 94%       $p = 0,004$

# Méta-analyse des essais « extension AA »

- Suivi médian = 2,5 ans
- Prolongation HT par inhibiteur aromatasés:
  - diminution de 2,9% (valeur absolue) de l'incidence des événements  
 $p < 0,00001$
  - Pas de bénéfice significatif en survie (amélioration de 0,5%  $p = 0,11$ )

# Prolongation par AA post 5 ans TAM: conclusion

- Diminution récurrences (3%)
- $\approx$  Pas de bénéfice en mortalité
- + d'effets secondaires, en particulier chez pré-ménopausées au diagnostic



# Questions



## 1. AA d'emblée le + souvent en post-ménopause:

→ Intérêt prolongation au-delà 5 ans?

Essais en cours: post 2-5 ans HT (Tam ou AA):  
AA 5 ans versus placebo ou versus 2-3 ans  
même AA:

MA17R / NSABP 42 / IDEAL / ABCSG 16



# Questions

2. TAM (5 ans) ou AA (5 ans) après 5 ans TAM chez patientes non ménopausées au diagnostic?

- Comparaisons indirectes en faveur AA
- Études switch TAM → AA en faveur switch
- Mais probablement – bonne tolérance prolongation par AA que TAM chez les + jeunes.

# Questions

## 3. Prolongation hormonothérapie: pour qui?

- ❖ Peu de récurrences après 5 ans HT:
  - MA17: DFS à 9 ans après 5 ans Tam pour groupe placebo = 87%
  - ATLAS: récurrences pour groupe 5 ans TAM = 14% à 10 ans
- ❖ ≈ Pas de bénéfice en survie
- ❖ Toxicité de l'extension de traitement

→ sélectionner les patientes

# Qui nécessite un traitement prolongé?

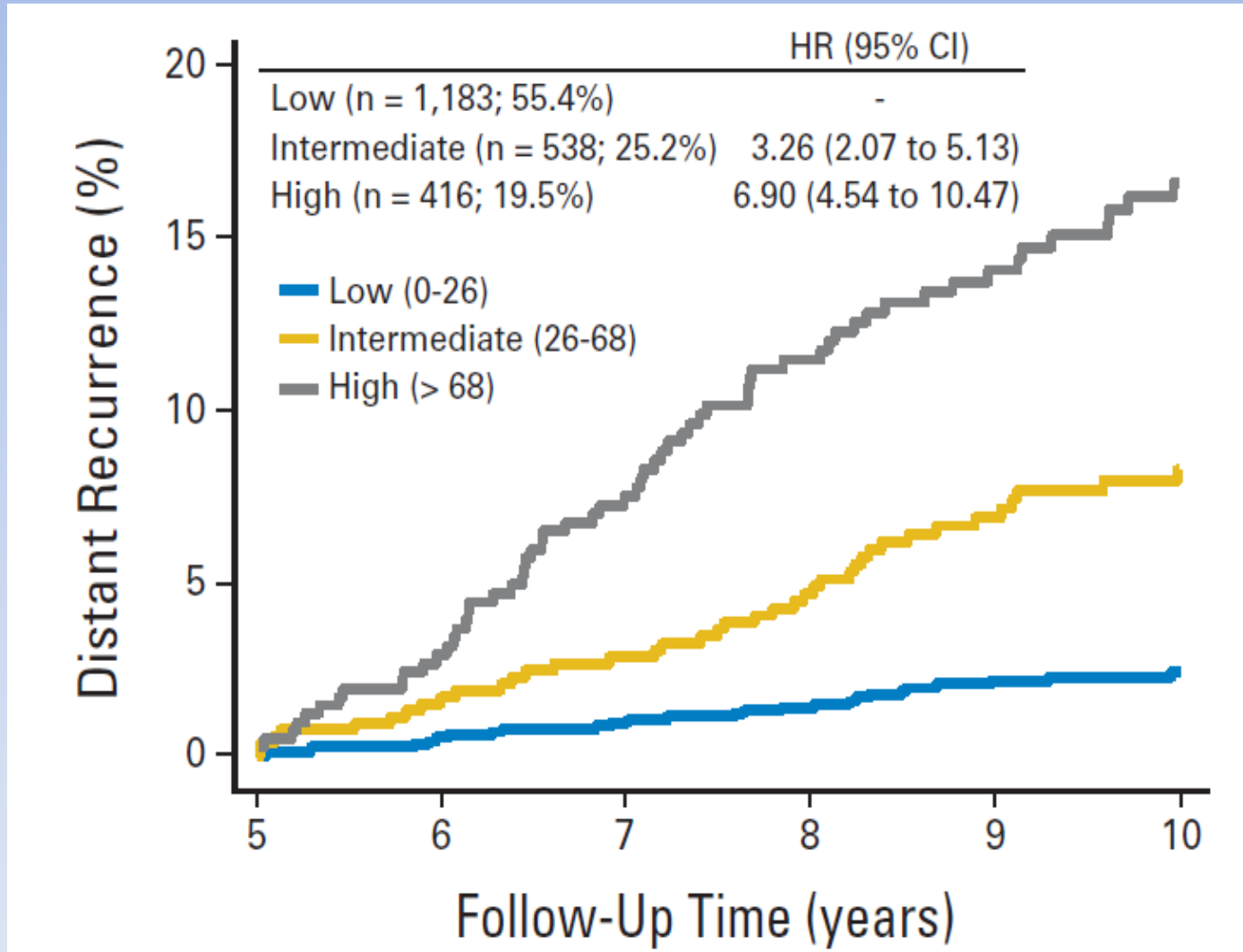
- Les patientes N+ ? (MA17)
- Les patientes RE +, RP +? (MA17)
- Les lumorales B (Ki67 élevé) (Bianchini G)
- Tests génomiques (PAM50, oncoType, endopredict, BCI, ...)

# Qui nécessite un traitement prolongé?

Facteurs prédictifs efficacité prolongation HT?

- oncotypeDx?
  - PAM50 (?)
- Prédiction évolution entre 4ème et 10ème année
- ↳ sélection patientes à risque élevé après 5 ans
- Endopredict : prédiction risque après 5 ans hormonothérapie
  - BCI (++) pour rechutes tardives) IHC4

# Rechutes tardives et PAM50



# Questions



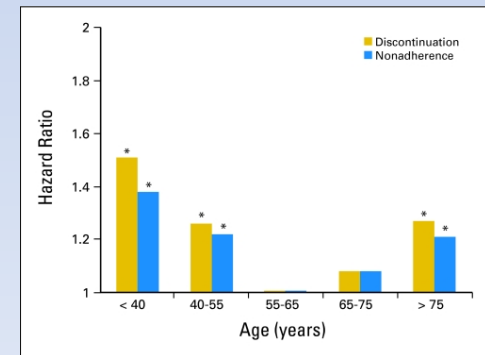
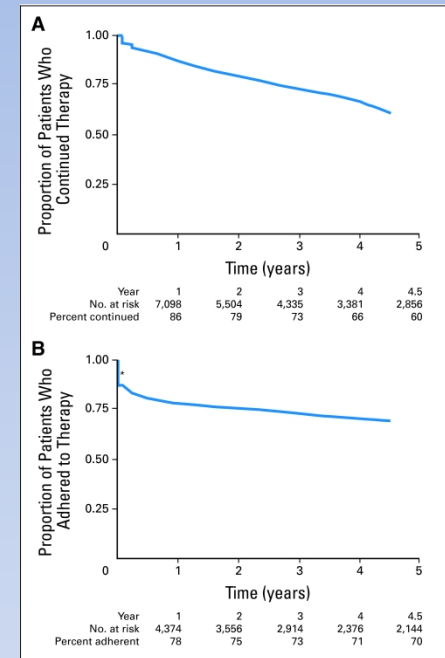
4. ...Comparaison activité physique régulière  
et + 5 ans hormono...



# Question: observance

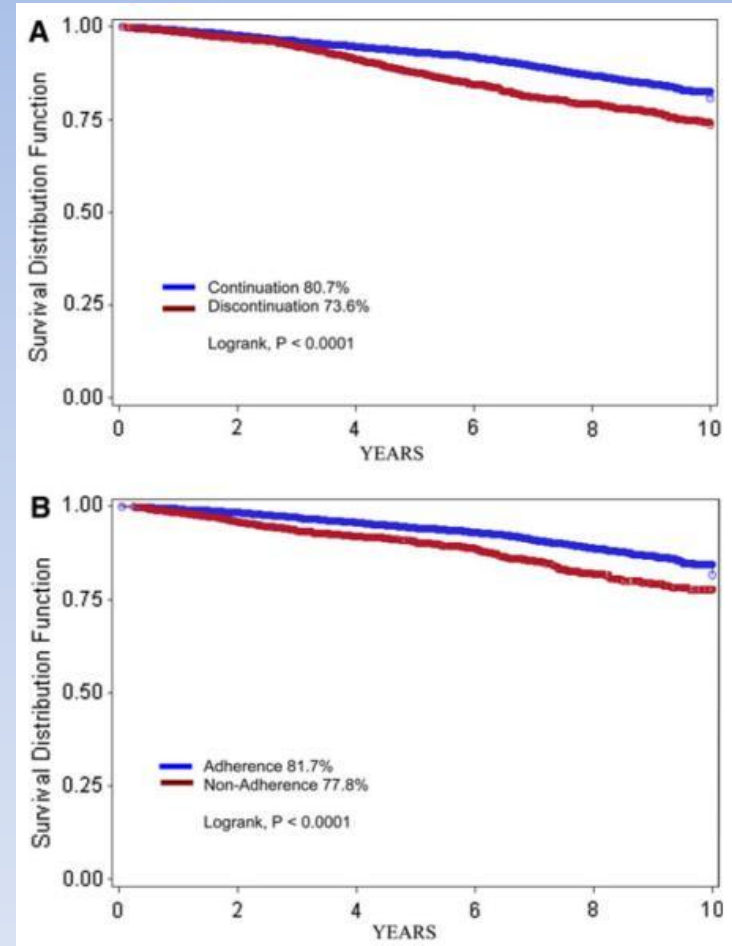
- 8769 patientes RH+
- 32% d'arrêts de traitement
- 49% des patientes ont pris le traitement correctement (posologie, durée)

Facteur de risque non adhérence  
= âge jeune



# Risque décès et observance

- 8769 patientes RH+
- Suivi médian = 4,4 ans





# Recommandations des experts



# Saint-Gallen 2015

## a. Pré- ménopause

- Tamoxifène 5 ans (+++)
- Hormonothérapie 10 ans: + 5 ans Tam ou AA
  - N+
  - $\pm$  grade 3, Ki 67 élevé
  - $\pm$  patientes ménopausées après 5 ans  
Tam  $\rightarrow$  AA

## b. Après la ménopause

- standard = anti-aromatases
  - d'emblée si haut risque
  - après TAM 2 ans pour 3 à 5 ans
- Tamoxifène possible pour certaines patientes N- bon pronostic

# Saint-Gallen:post-ménopause (suite)

## Extension à 10 ans?

- + 5 ans AA si Tam 5 ans initialement et N+ (++) ou grade 3 ou Ki élevé (+)
- après 5 ans AA: ???
  - + 2-3 ans Tam ?
  - + 3-5 ans AA ?
  - +rien ?
- Tam 10 ans versus AA 5 ans en post méno?

# NCCN 2015

- Patiente non ménopausée au diagnostic:
  - Tamoxifène en 1<sup>ère</sup> intention (++)
  - suppression ovarienne (2B) ± AA (±)
  - extension 10 ans ( si ménopause: AA ou TAM) (±)
- Patiente ménopausée au diagnostic:
  - Anti-aromatases 5 ans (++)
  - Tam 2 ans puis AA 3 ou 5 ans
  - Tam 4 à 6 ans puis Tam ou AA 5 ans

# Recommandations ASCO

## 1. Pré-ménopausées au diagnostic:

5 ans TAM puis:

a; si pré- ou péri-méno ou?

+ 5 ans Tamoxifène

b; Si ménopause avérée:

+ 5 ans Tam ou + 5 ans anti-aromatase

# Recommandations ASCO

## 2. Ménopausées au diagnostic

4 options:

Tamoxifène 10 ans

Anti-aromatase 5 ans

Tamoxifène 5 ans puis AA 5 ans

Tamoxifène 2-3 ans puis AA 5 ans

« Pas de facteur prédictif de l'efficacité de la prolongation de l'hormonothérapie »

# Conclusion

- Petit bénéfice en survie
- + d'effets secondaires avec + longue durée de traitement (et données encore insuffisantes pour les AA)
- → cibler les populations cibles:  
N+, tumeur volumineuse, tumeurs RH+ proliférantes , femmes + jeunes.



Merci pour votre attention

