

# PAS D'HORMONOTHERAPIE ADJUVANTE POUR DES PATIENTES RH + ?

P. KERBRAT, CH. PERRIN, J. EDELIN, M. TALARMIN

Département d'Oncologie Médicale



Grâce à activité anti-ostéoclastique, BP inhibent résorption osseuse et destruction osseuse qui peut en résulter tout en préservant activité des ostéoblastes à la base de reconstruction osseuse.

BP à groupement azoté :

- inhibition enz voie mévalonate
- perturbe fonctions ostéoclaste (adressage, ancrage des protéines membranaires)
- induction apoptose

# Fighting overtreatment in adjuvant breast cancer therapy

M. GNANT, G.G. STEGER  
Lancet 2009; 374:2029-30

**Adjuvant endocrine treatment for patients with hormone responsive breast cancer is mandatory and is not a matter of controversy**

M. RABAGLIO, S. AEBI, M. CASTIGLIONE  
Lancet Oncol. 2007;8:940-949

**Patients with tumors considered of high or uncertain responsiveness (ER  $\geq$  1%) should be treated with endocrine therapy...**

D'après S. AEBI et al.  
ESMO Guideline Working Group  
Ann. Oncol. 2011; 22 (suppl.) v12-v24

**Treatment (adjuvant systemic therapy)  
is recommended if a relevant reduction  
of the estimated risk of recurrence and  
death can be expected...**

D'après S. AEBI et al.  
ESMO Guideline Working Group  
Ann. Oncol. 2011; 22 (suppl.) v12-v24

## TRAITEMENTS ADJUVANTS : BENEFICES POTENTIELS

---

- 1 - Augmentation de la survie globale
- 2 - Allongement de la survie sans récurrence
- 3 - Diminution des récurrences locales
- 4 - Prévention du cancer du sein controlatéral
- 5 - Effets secondaires favorables : ↓ cholestérol, prévention de l'ostéoporose...

## PAS DE TRAITEMENT ADJUVANT : POURQUOI?

---

### PARCE QUE

- le risque de rechute est trop faible
- le traitement est peu efficace
- il n'y a pas d'étude démontrant ce bénéfice
- le traitement est toxique
- le traitement est coûteux
- la malade le refuse

## RECOMMANDATIONS DE SAINT PAUL (2007)

---

### CONDITIONS DE TRAITEMENT ADJUVANT :

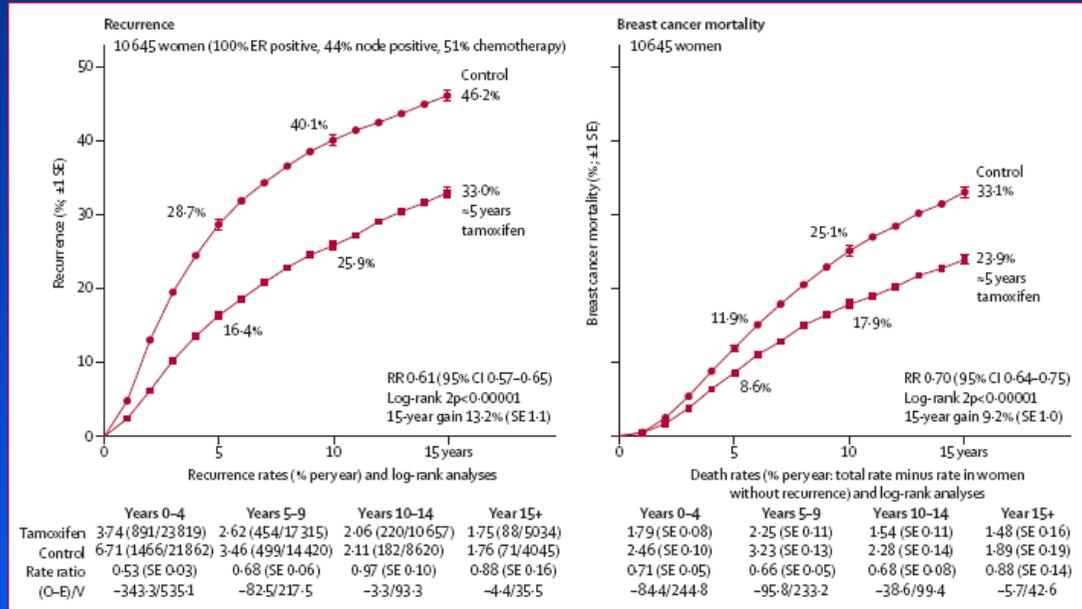
- |    |   |
|----|---|
| CT | - risque de décès à 10 ans supérieur à 10%              |
|    | - réduction de risque de rechute à 10 ans d'au moins 5% |
| HT | - quel que soit le pronostic                            |
|    | - réduction du risque de rechute à 10 ans d'au moins 2% |
| T  | - si indication de CT                                   |

## TAM 5 ans vs CONTRÔLE (RE+)

	SURVIE SANS RECIDIVE	SURVIE
TAM	68,2 %	73 %
CONTRÔLE	54,9 %	64 %
	→ 13,4 %	→ 9 %

- Le TAM évite 1 décès sur 4 avec un recul de 15 ans
- Comparaison de fait TAM immédiat vs TAM lors de la rechute

# BENEFICE A 15 ANS DU TAMOXIFENE (RE+)



EBCTCG. Lancet 2011;378:771-784

# Adjuvant! Online

## Decision making tools for health care professionals

### Adjuvant! for Breast Cancer (Version 8.0)

#### Patient Information

Age:

Comorbidity:

ER Status:

Tumor Grade:

Tumor Size:

Positive Nodes:

Calculate For:

10 Year Risk:

#### Adjuvant Therapy Effectiveness

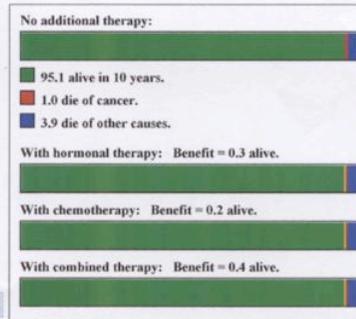
Horm:

Chemo:

Hormonal Therapy:

Chemotherapy:

Combined Therapy:



## ADJUVANT! ONLINE : LIMITES

---

- Evaluation rétrospective
- Patientes américaines
- Age : 35 à 60 ans
- Carcinomes canaux infiltrants
- Survie Sans Récidive extrapolée ,et non mesurée
- Absence de certains facteurs
  - pronostiques : Ki 67, RP, HER2, Emboles vasculaires
  - prédictifs : niveau de RE
- Evaluation non linéaire

## REUNION DE CONSENSUS – SAINT GALLEN 2007

---

Groupe d'excellent pronostic : mortalité à 10 ans < 3%

- pT1
- pNo
- RH ⊕
- EV-
- HER2 -
- âge > 35 ans

## ETUDE DU DBCG

- Cohorte de 3197 patientes traitées au Danemark (extraite du registre du DBCG) sans traitement adjuvant
- Critères N-, RE et/ou RP ⊕, âge 35-74 ans, T<sub>1</sub>, canalaire grade I ou lobulaire grade I-II
- Evaluation du ratio de mortalité standardisée par rapport à la population générale
- Recul médian 14,8 ans
- Population globale : ↗ RMS, lié à la taille et à l'âge
- Pas d'augmentation du risque (RMS = 1,02) pour le sous-groupe : âge 60-74 ans, T ≤ 1 cm, canalaire grade I ou lobulaire grade I-II

d'après P. CHRISTIANSEN  
J. Natl. Cancer Inst. 2011;103

## COHORTE DU CENTRE EUGENE MARQUIS

---

- Etude rétrospective de 430 patients pT1a-b pNoMo
- Traitées entre 1997 et 2007, recul médian 6,3 ans
- Population RH ⊕ 387  218 hormonothérapie adjuvante  
169 pas de traitement adjuvant
- Pas de différence significative en SSR ou en récurrence à distance (7 Vs 4)
- SSR à 5 ans chez 169 patientes sans hormonothérapie: 95,3%
- 3 facteurs pronostiques • âge  $\leq$  40 ans
  - non ménopause
  - grade II-III

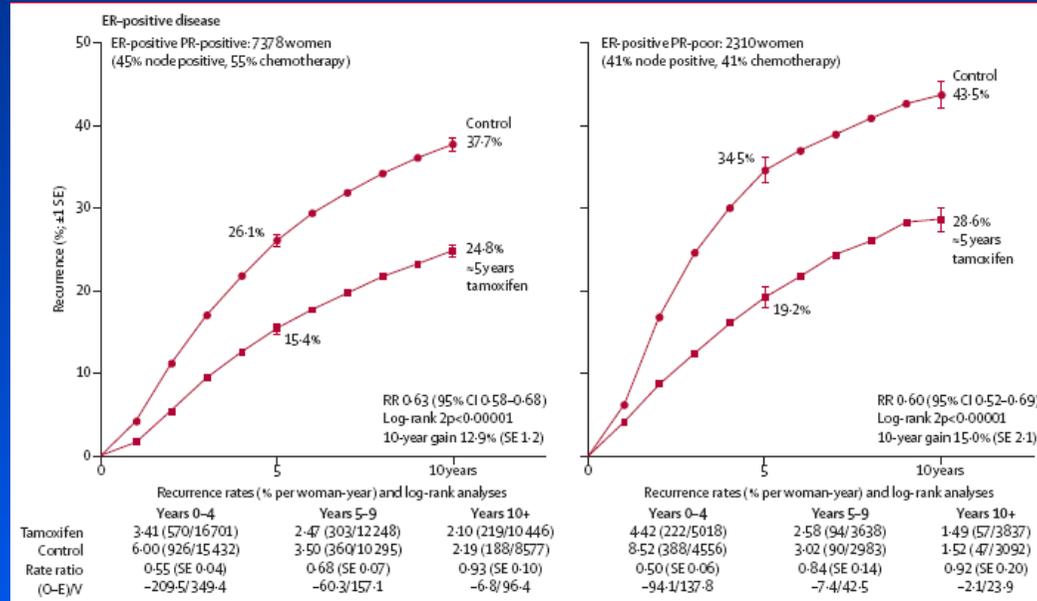
d'après Ch. PERRIN (thèse)

## TYPES HISTOLOGIQUES « FAVORABLES »

---

- Diminution des atteintes ganglionnaires et métastatiques dans les carcinomes
  - tubuleux
    - mucineux
    - médullaires
    - papillaires
    - adénoïdes kystiques

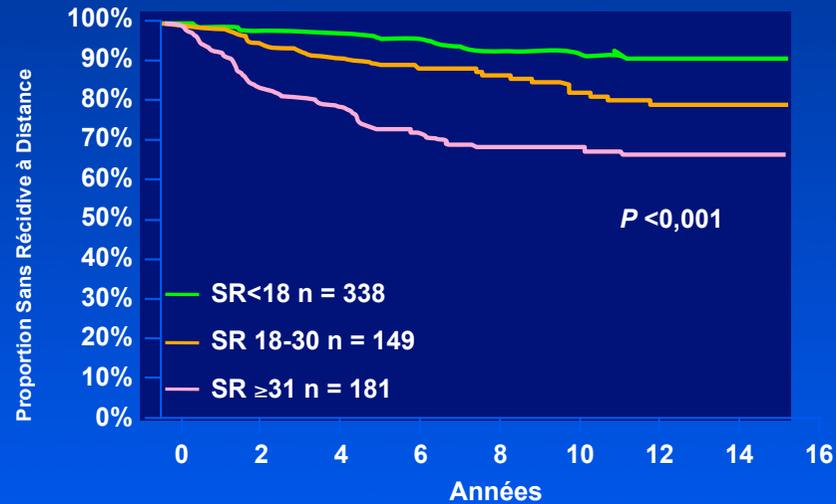
# RÔLE DES RH SUR LE BENEFICE DU TAM



EBCTCG. Lancet 2011;378:771-784

# Validation Clinique Oncotype DX® : Résultats de B-14 – Récidive à Distance

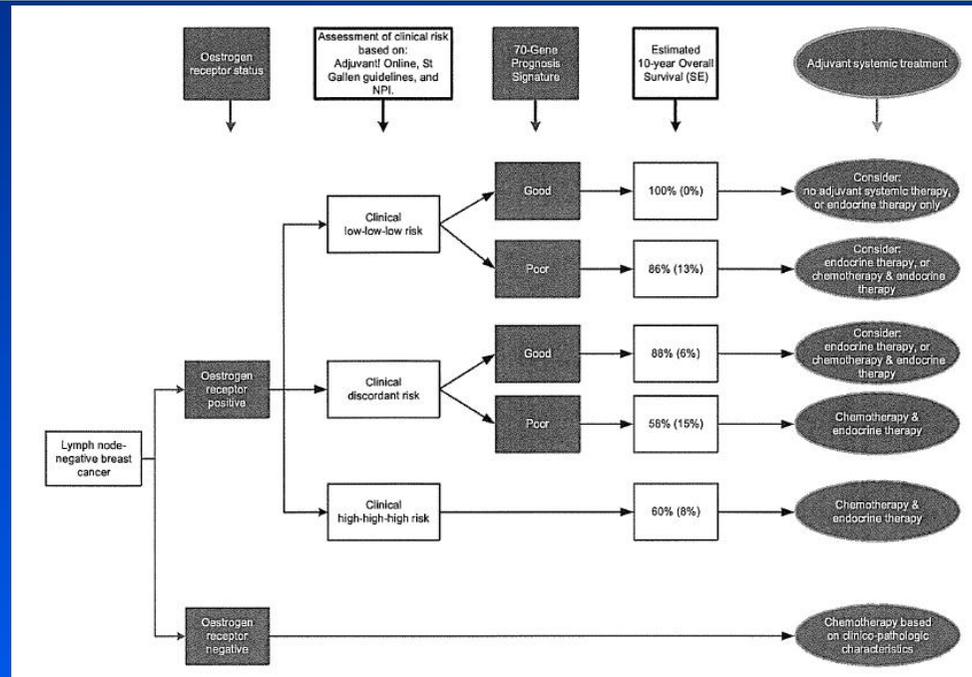
Récidive à Distance pour les 3 cohortes distinctes identifiées



Paik et al. *N Engl J Med.* 2004;351:2817-2826.

- Le Score de Récidive a été calculé pour chaque patient: 51% des patients se sont retrouvés dans le groupe à faible risque (n = 338), 22% se sont retrouvés dans le groupe de risque intermédiaire (n = 149), et 27% se sont retrouvés dans le groupe à risque élevé (n = 181).
- Le Kaplan-Meier plot montre la survie sans récidive à distance pour les différents groupes de risque. Les pourcentages de survie sans Récidive à distance à 10 ans étaient statistiquement différents pour les groupes à risque élevé et faible; la survie sans récidive à distance à 10 ans chez les patients du groupe à risque faible était de 93% comparé à 69% pour le groupe à risque élevé.

# UTILISATION DES MARQUEURS GENOMIQUES



d'après JM BUENO-MESQUITA Ann. Oncol 2011;22:2021-2030

## FACTEURS DE RISQUE DE RECIDIVE

---

### LOCALE

- atteinte ganglionnaire
- taille tumorale
- grade histopronostique
- emboles vasculaires
- âge < 40 ans

D'après R. ARRIAGADA Ann Oncol. 2006  
A. WALGREN J. Clin. Oncol. 2003

### CONTROLATERALE

- histologie lobulaire
- âge < 55 ans

D'après P. BROET J Clin. Oncol 1995

## RECIDIVES LOCALES

---

- étude rétrospective de 1434 cancers du sein au stade précoce (80% T1, 67% No, 26% grade I, 84% RH ⊕)
- recul médian de 85 mois
- récidives locales (%) selon les sous types et selon l'âge (ans): luminal A

23 – 45 = 4,7

47 – 54 = 0,5

55 – 63 = 1,6

64 – 88 = 0,4

D'après N.D. ARVOLD *et al.*  
J. Clin. Oncol 2011;29:3885-3891

## FREQUENCE DES CANCERS DU SEIN CONTROLATERAUX (CSC) PARMIS LES ESSAIS DE TRAITEMENT ADJUVANT AVEC TAMOXIFENE

ESSAI	TAMOXIFENE	CONTROLE
NSABP B-14	28/1419 (2%)	55/1428 (3.9%)
SCOTTISH TRIAL	7/374 (1.9%)	20/373 (5.4%)
SWEDISH TRIAL	40/931 (4.2%)	66/915 (7.2%)
CRC	24/947 (2.5%)	27/965 (2.8%)
DBCg	52/864 (6%)	47/846 (5.6%)

## HORMONOTHERAPIE : TOXICITE

→ étude BIG 01-98 : 6182 patients, RH<sup>+</sup>. Recul médian 71 mois

Effets secondaires (tout grade) %	LET	TAM	LET → TAM
accidents cérébro-vasculaires	1,4	1,8	1,7
accidents thromboemboliques	2,4	4,9	4,1
accidents cardiaques (angor, IC)	6,7	5,7	6,1
hyper cholestérolémie	53,2	29,9	44,5
métrorragies	5,1	9,9	6,4
bouffées de chaleur	37,7	42,9	41,7
fractures	9,8	7,3	7,5
arthralgies / myalgies	34,7	30,1	33

*N. Engl. J. Med*  
2009; 361 : 766-776

# TOXICITE DES INHIBITEURS DE L'AROMATASE

## Méta-analyse sur données publiées (7 études)

Toxicité	Odd Ratio	% d'évènements supplémentaires
Plus fréquent avec IA		
Evènements cardiovasc.	1,26	+1,8%
Fractures	1,47	+2,2%
Plus fréquent avec le TAM		
Thromboses veineuses	0,55	+1,5%
Cancer de l'endomètre	0,34	+0,4%
Similaire		
AVC	1,01	
Second cancer	0,98	
Décès sans rechute	1,04	

*D'après E. AMIR et al*

*J. Natl. Cancer Inst. 2011;103:1299-1309*

## TOXICITE PECUNIAIRE

---

ARIMIDEX \* (28cp) : 136,46 E

AROMASINE \* (30cp) : 144,15 E

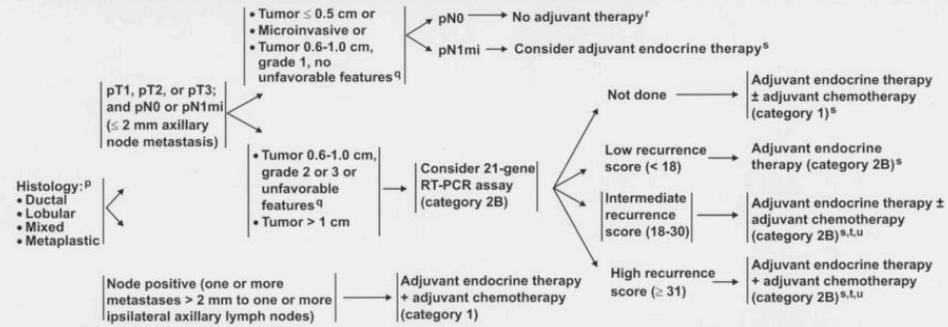
FEMARA \* (30cp) : 136.85 E

NOLVADEX \* (30cp) : 23,46 E

TAMOXIFENE (30cp) : 14,06 E

5 ans : 7313,60 <sup>E</sup> VS 876 <sup>E</sup>

SYSTEMIC ADJUVANT TREATMENT - HORMONE RECEPTOR POSITIVE - HER2 NEGATIVE DISEASE<sup>b</sup>



## TRAITEMENTS ADJUVANTS : FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ?

---

1 - ↘ alcool

2 - ↘ obésité

3 - ↗ activité physique

4 - ↗ consommation de soja

5 - Bisphosphonates