



La Vie après un cancer du Sein: Quelle Guérison? Séquelles ostéo-articulaires des traitements

SFSPM 2009

Lyon

Vendredi 13 Novembre 2009

L. Mauriac, M. Debled

Institut Bergonié

Bordeaux

Définitions

- **GUERISON:** « état de complet bien-être physique, mental et social » (OMS 1946) .
- **SEQUELLES:** « Troubles fonctionnels ou lésions qui persistent après que l'évolution clinique d'une maladie est terminée » (Larousse Encyclopédie 1979)

Les Séquelles

- **Séquelles ostéo-articulaires:**
 - Liées aux traitements
 - Liées aux changements hormonaux
- **Survenue des séquelles:**
 - Pendant les traitements
 - Après les traitements
- **Conséquences pratiques:**
 - Evènements indésirables
 - Observance optimale

Douleurs musculo-articulaires

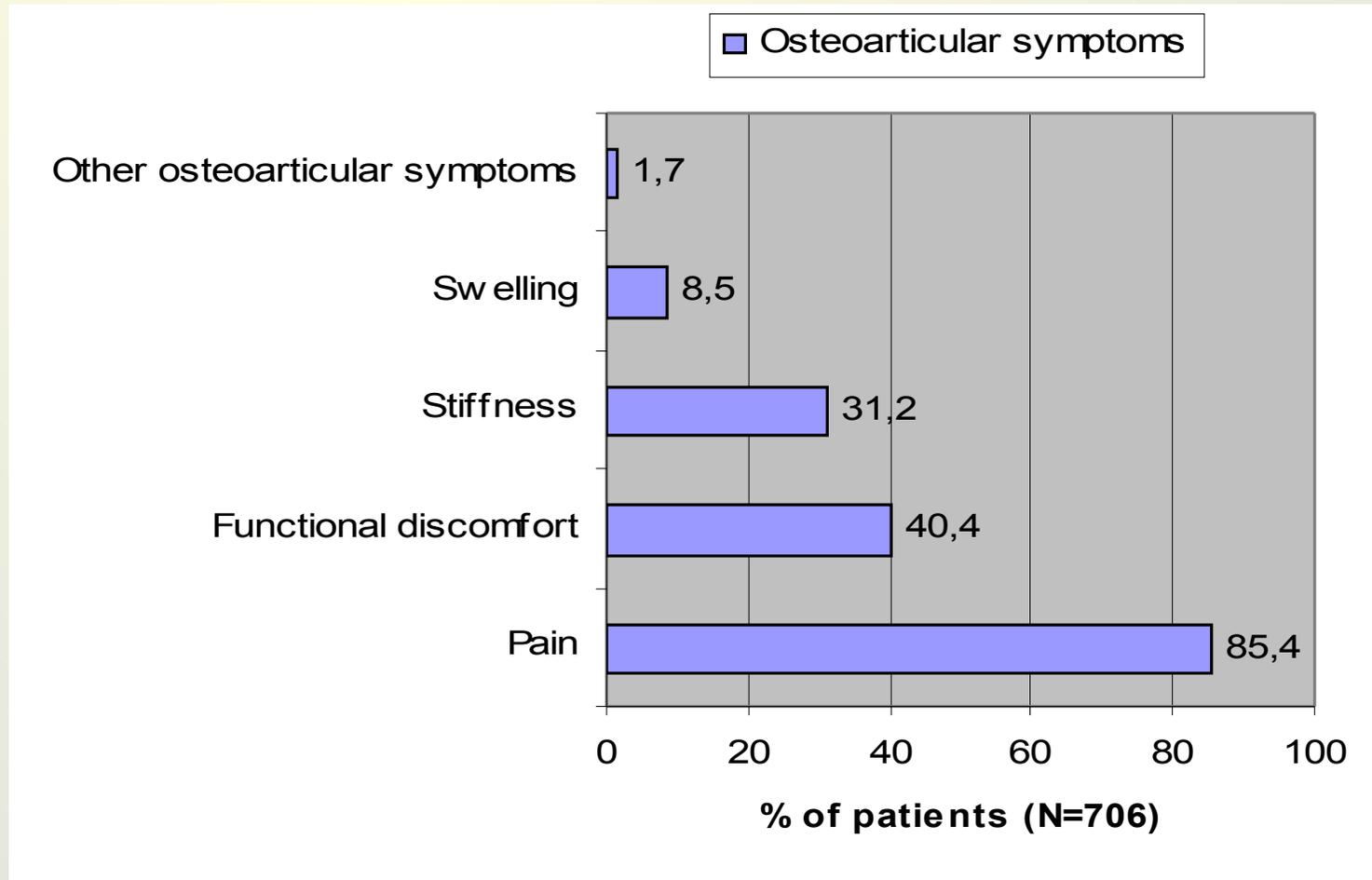
- **Sous traitement hormonal (tam ou LHRH) survenue d'évaluation discordante:** (Fellowes, 2001)
 - Patientes: 99%
 - Investigateurs: 89%

- **Survenue à la ménopause naturelle:** (Greendale, 1998)
 - Douleurs: 48%
 - Douleurs articulaires: 44%
 - Enraidissement musculaire: 42%
 - Cervicalgies: 34%

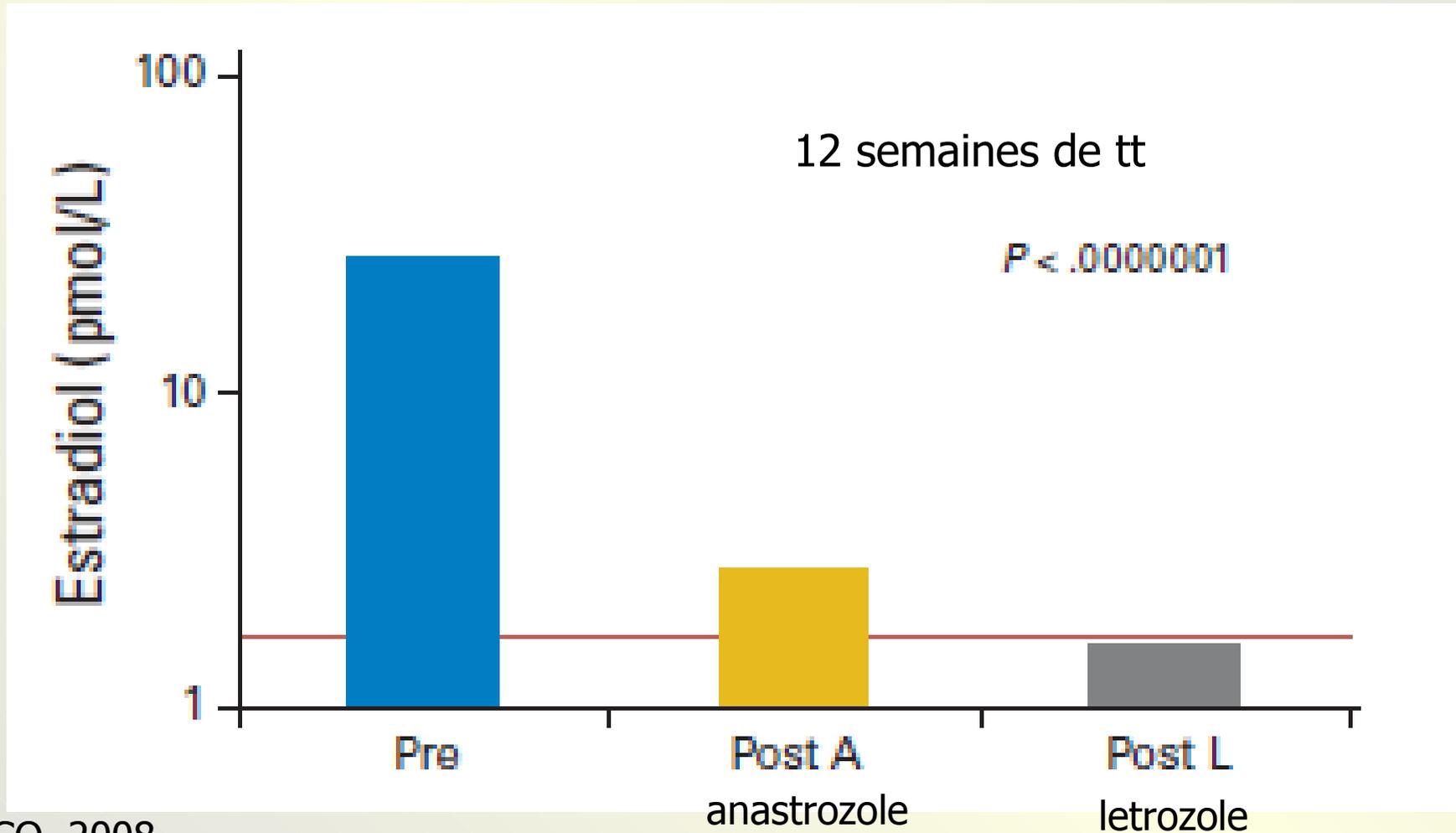
Douleurs musculo-articulaires

Etude ARIES

N = 1565 post ménopause



Variations Estradiol



Mécanismes de la toxicité

Table 2. Change in Grip Strength (kPa) From Baseline to 6 Months Antihormone Therapy

Therapy	No. of Patients	Mean Change (%)	Median Change (%)	No. With Increase	No. With Decrease	Range
AI	12	-16.28	-9.51*	1	10	-73.4-4.84
Tam	5	-3.20	0.16	3	2	-23.9-6.1

NOTE. The total % change is computed as the percentage change in total strength at 6 months (strength left hand at 6 months plus strength right hand at 6 months) relative to baseline (strength left hand at baseline plus strength right hand at baseline).

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; Tam, tamoxifen.

*Wilcoxon signed rank test, $P = .0049$.

Douleurs musculo-articulaires Sous anti-aromatases

- **Délai de survenue court:**
 - Délai médian: 1,6 mois (Henry; BCRT, 2008)
 - Dans les 3 mois, 74% (Mao; Cancer, 2009)

- **Facteurs prédictifs:** (Crew; JCO,2007)
 - Protecteurs:
 - indice masse corporelle de 25 à 30 kg/m²
 - Tamoxifène
 - Favorisants:
 - Taxanes adjuvants (HR=4,08; IC95%, 1,58 à 10,57)

Survenue des arthralgies et myalgies dans les études d'hormonothérapie adjuvante

Études	Arthralgies			Myalgies		
	Antiaromatase %	Tamoxifène %	p	Antiaromatase %	Tamoxifène %	p
ATAC (anastrozole)	35,6	29,4	< 0,0001	–	–	
BIG 1–98 (létrozole)	20,3	12,3	< 0,0001	6,4	6,1	0,61
IES (exemestane)	5,4	3,6	< 0,01	–	–	
ABCSG8-ARNO95 (anastrozole)	19	16	0,05	–	–	
MA17 (létrozole)	25	21	< 0,001	15	12	0,004

Prise en charge

- **Non pharmacologique:**
 - Perte pondérale
 - Exercice physique
 - Réchauffement articulaire

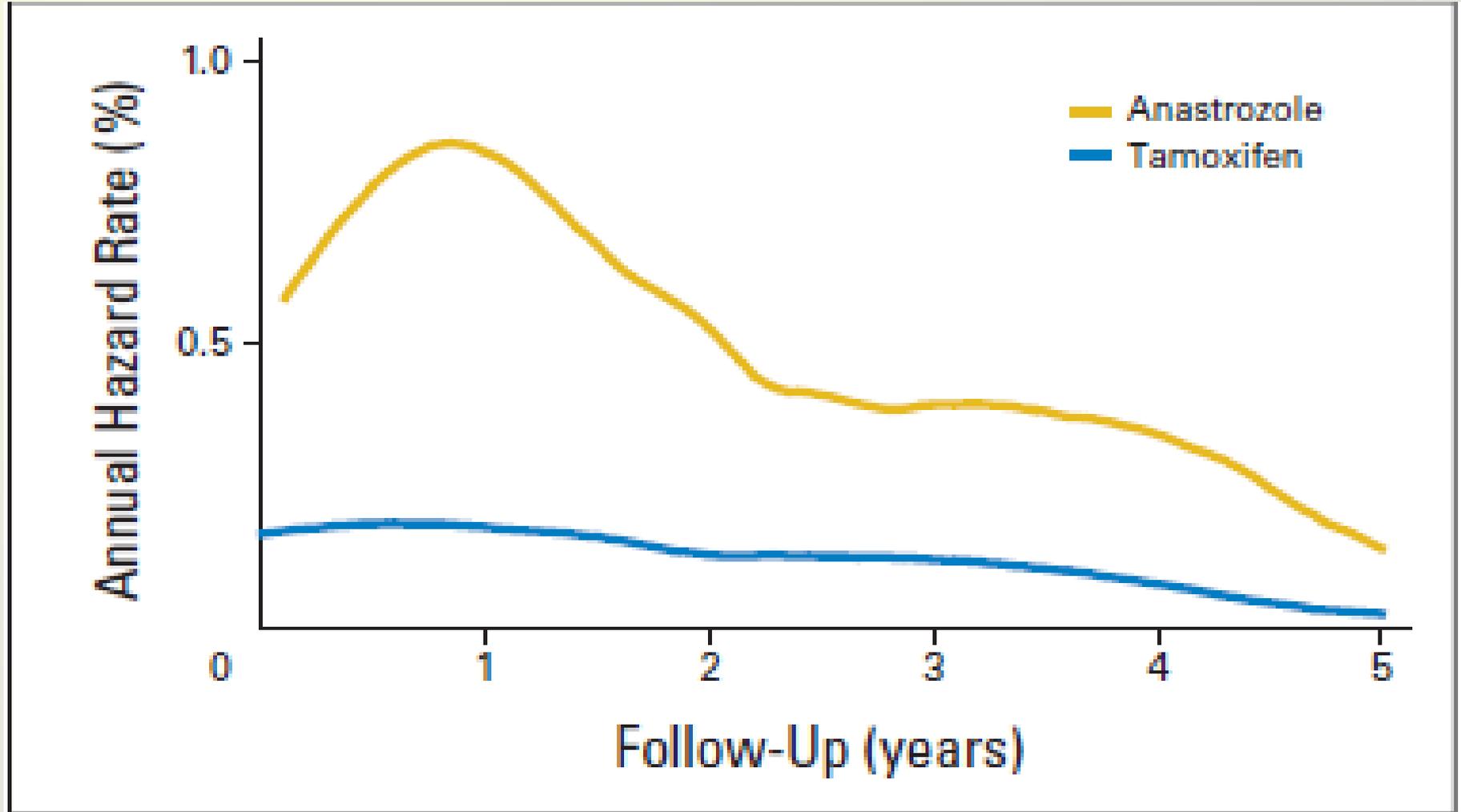
- **Pharmacologique:**
 - Antalgiques niveau 1 puis 2 voire 3
 - AINS, anti COX-2 par cures courtes
 - Corticoïdes (Sd de Sjögren-like)

- **Changement de traitement:**
 - Autre IA
 - Tamoxifène (Cf BIG 1-98)

ATAC: Sd canal carpien

- **Suivi médian: 100 mois**
- **Survenue:**
 - Tamoxifène: 0,7%
 - Anastrozole: 2,6%
 - RR: 3,55; IC 95%, 2,20 à 5,92; $p < 0,0001$
- **Délai médian apparition: 13,7 mois**
- **Intensité modérée: 52%**

ATAC: Sd Canal carpien

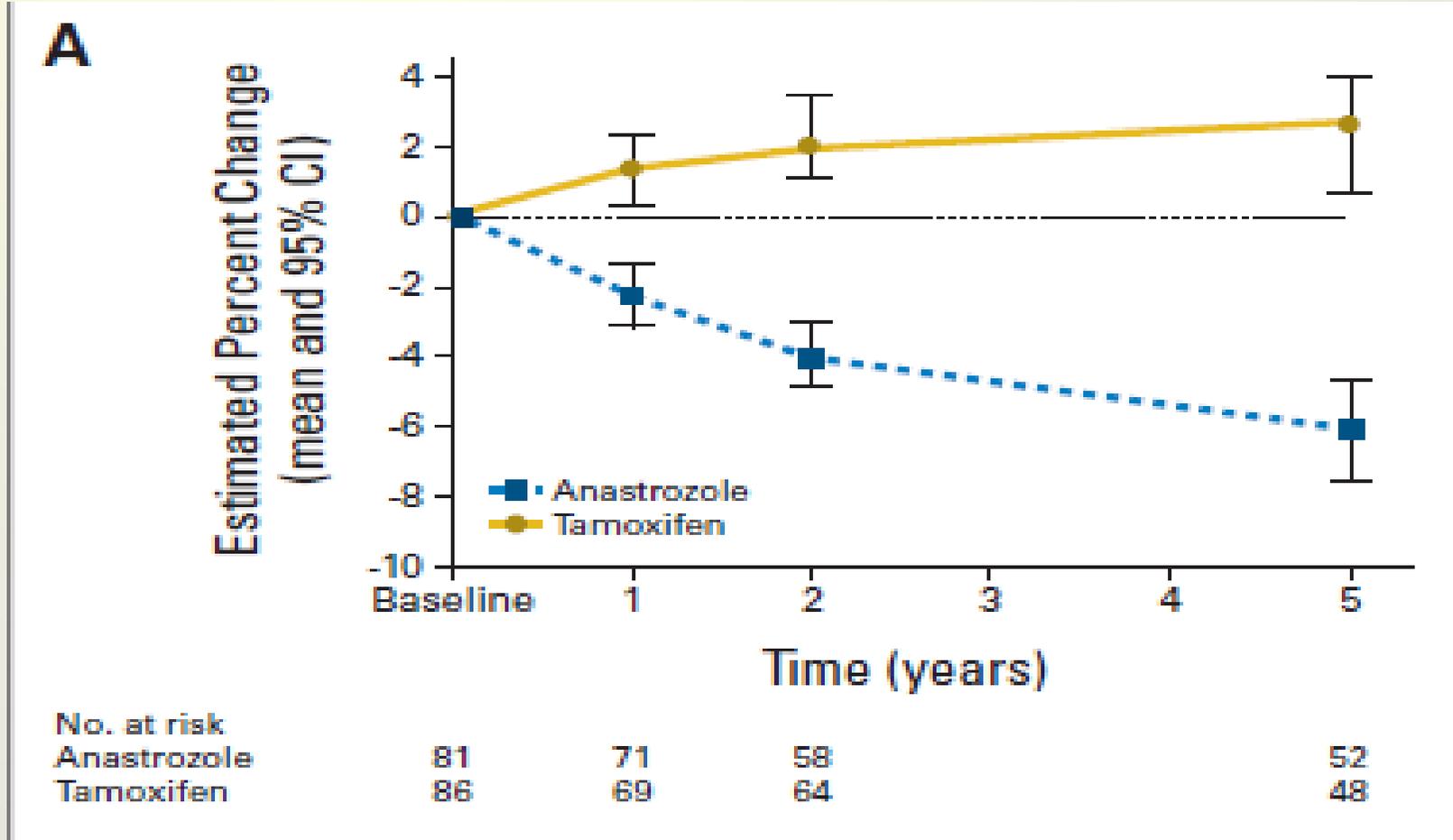


Survenue des fractures dans les études d'hormonothérapie adjuvante

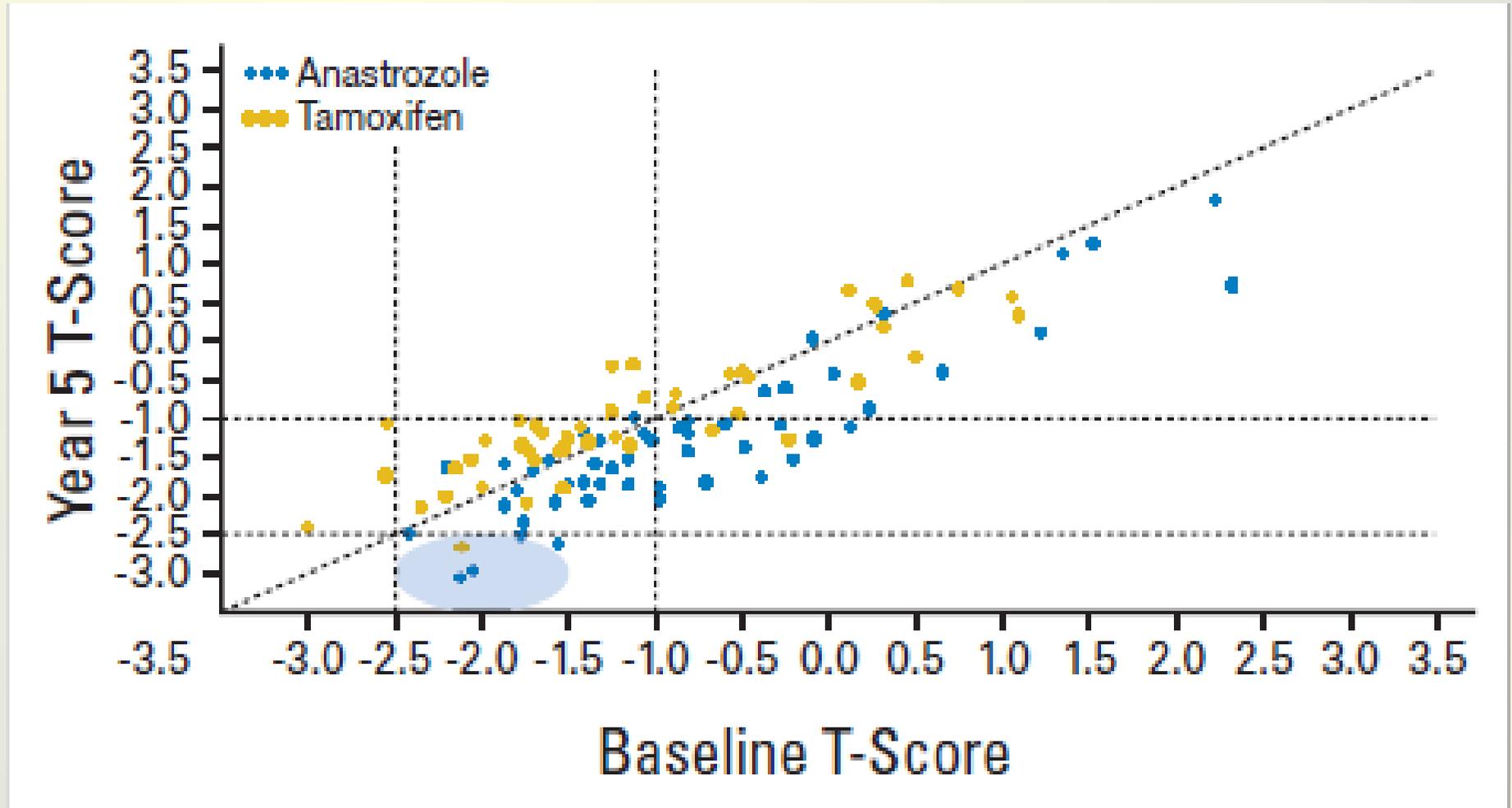
Études	Suivi (mois)	Fractures		
		Antiaromatase %	Tamoxifène %	p
ATAC (anastrozole)	68	11	7,7	< 0,0001
BIG 1–98 (létrozole)	26	5,7	4,0	< 0,001
IES (exemestane)	31	3,1	2,3	0,08
ABCSG 8 ARNO 95 (anastrozole)	28	2	1	0,015
ITA (anastrozole)	36	1	1,3	0,6
MA17 (létrozole)	30	5,3	placebo 4,6	0,25

ATAC: Densité minérale osseuse

Rachis lombaire



ATAC: Densité minérale osseuse



ATAC: Densité minérale osseuse

Dernières règles	Anastrozole 1 an	Tamoxifène 1 an
≤ 4 ans	N = 12 DMO = - 5,31	N = 9 DMO = + 2,30
> 4 ans	N = 59 DMO = - 1,88	N = 60 DMO = + 0,92

Facteurs de risque de fracture

Validated risk factors^a

AI therapy

T-score < -1.5

Age >65 years

Low BMI (<20 kg/m²)

Family history of hip fracture

Personal history of fragility fracture after age 50

Oral corticosteroid use >6 months

Smoking (current and history of)

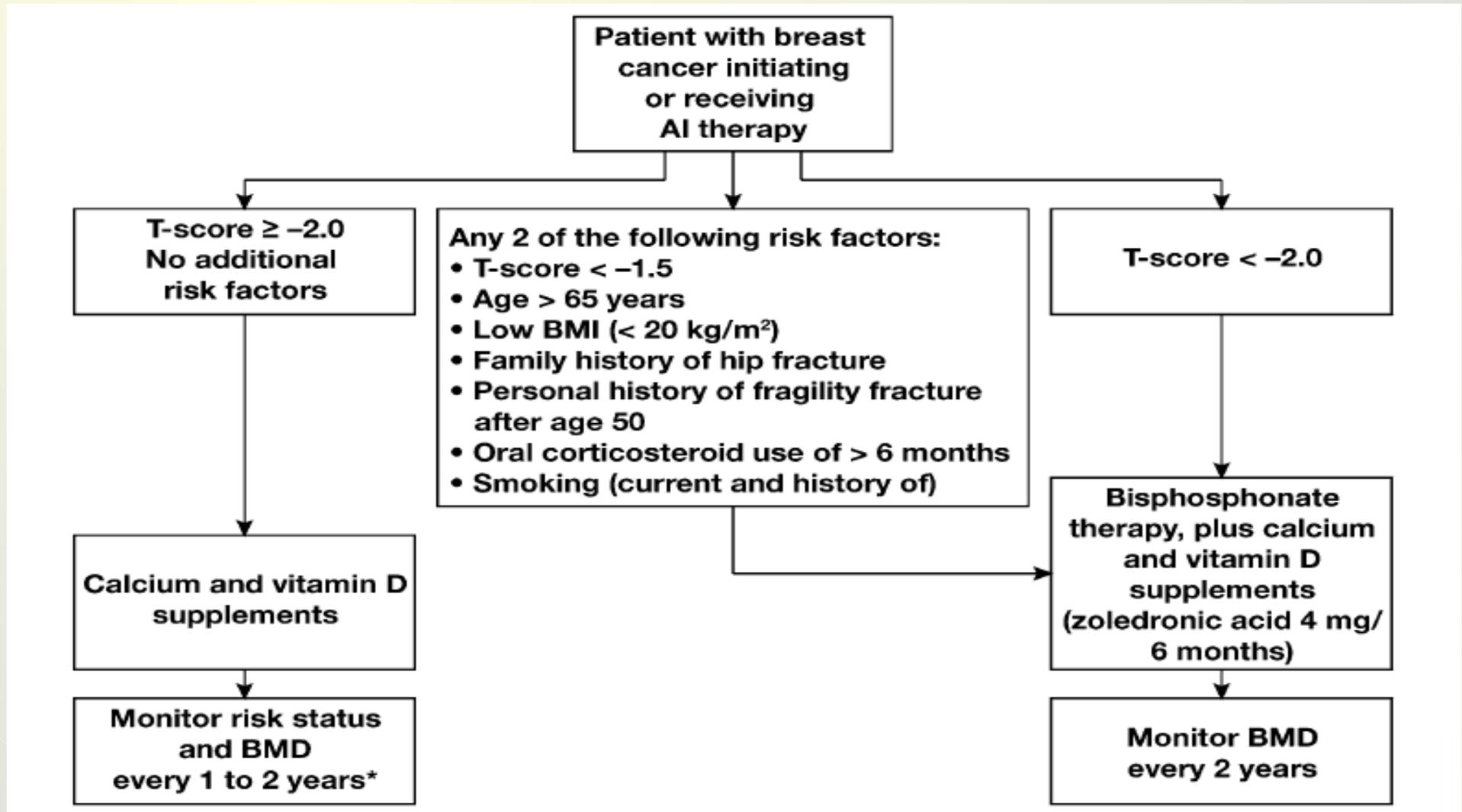
Possible risk factors^b

Chemotherapy

Radiotherapy

Low weight

Prise en charge du risque de fracture



Prise en charge préventive du risque de fracture

Essai	Letrozole + Z immédiat	Létrozole + Z retardé
Z-FAST		
Vertèbre	+ 2,02	- 2,61
Hanche	+ 1,40	- 2,10
ZO-FAST		
Vertèbre	+ 2,0	- 3,5
Hanche	+ 1,0	- 2,0

Variation % de la DMO à 1 an de letrozole

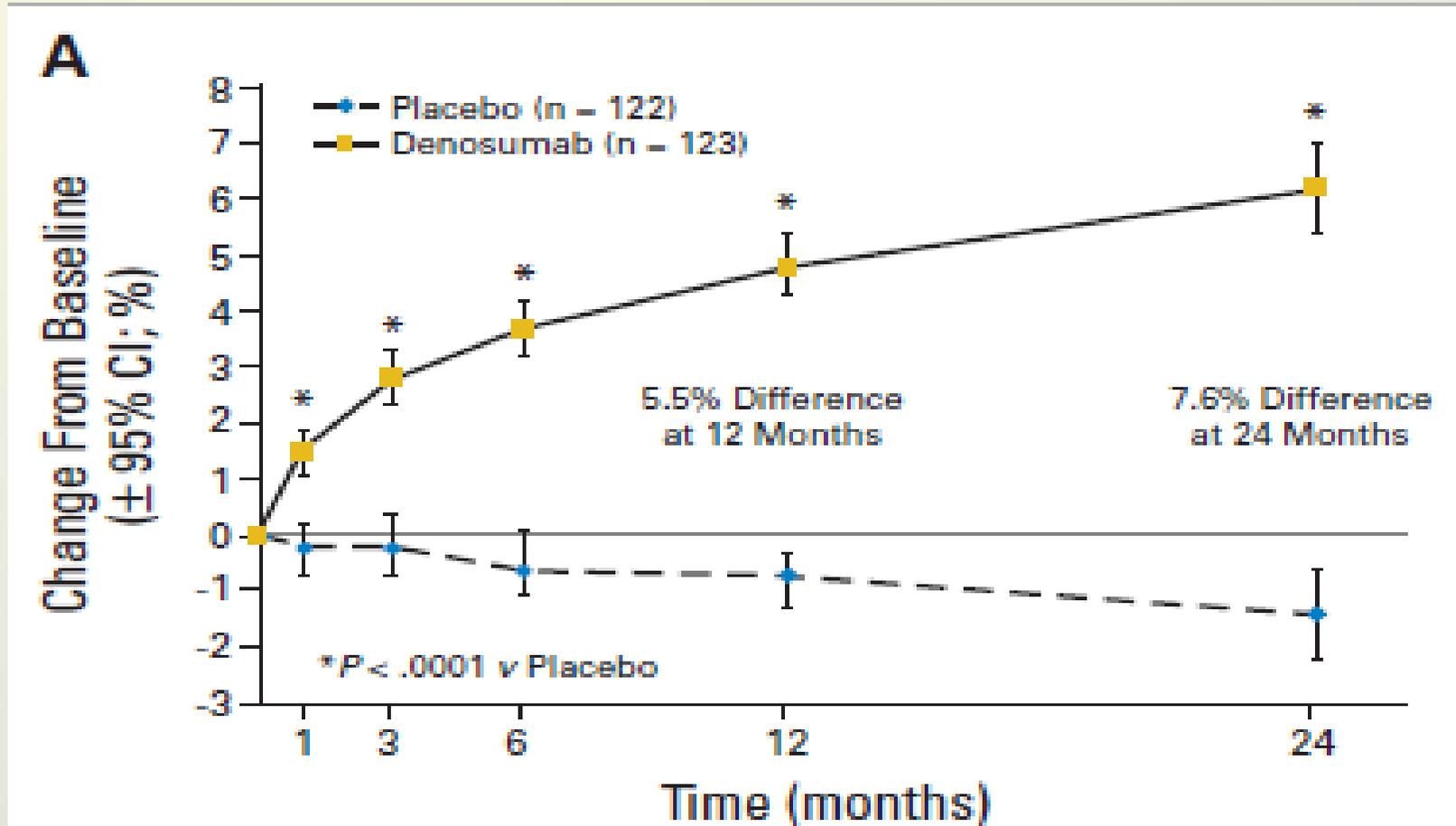
Denosumab et IA adjuvant

Ellis GK; JCO, 2008; BCRT, 2009

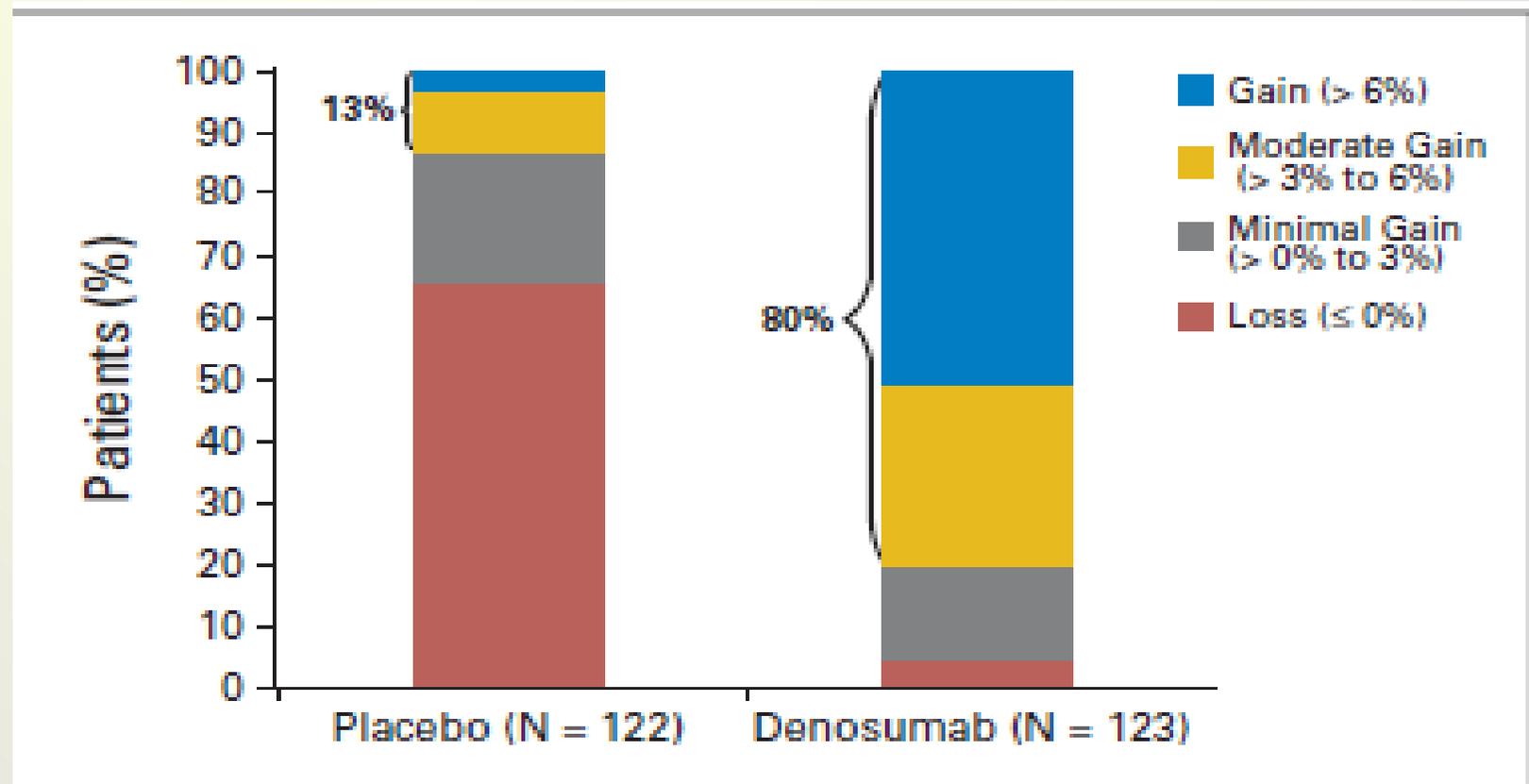
- **Denosumab: AC bloquant le RANK Ligand**
- **Phase III, randomisée, placebo, double aveugle**
- **Sous IA (L, A,E), < ou > 6 mois**
- **+/- tam antérieur**
- **Traitements**
 - Placebo: n = 125
 - Denosumab,/6 mois, 4 fois: n = 127

Denosumab et IA adjuvant

Evolution de la DMO



Denosumab et IA adjuvant



DMO lombaire à 2 ans

CONCLUSIONS : TOLÉRANCE ET ADHÉSION AU TRAITEMENT

- **Toxicité à court et moyen terme gérable**
 - Ostéoporose
 - Douleurs musculo-articulaires
- **Toxicité à long terme peu ou mal connue**
 - Cardiovasculaire
 - Sexuelle
 - Cognitive
- **Adhésion au traitement**

Adhésion aux traitements adjuvants

