



## HORGEN

**Etude clinique randomisée de phase II avec analyse génomique évaluant l'efficacité d'une hormonothérapie néo-adjuvante par anastrozole ou fulvestrant chez des patientes ménopausées traitées pour un cancer hormonosensible localement évolué**

**Nathalie Quenel-Tueux et Louis Mauriac**

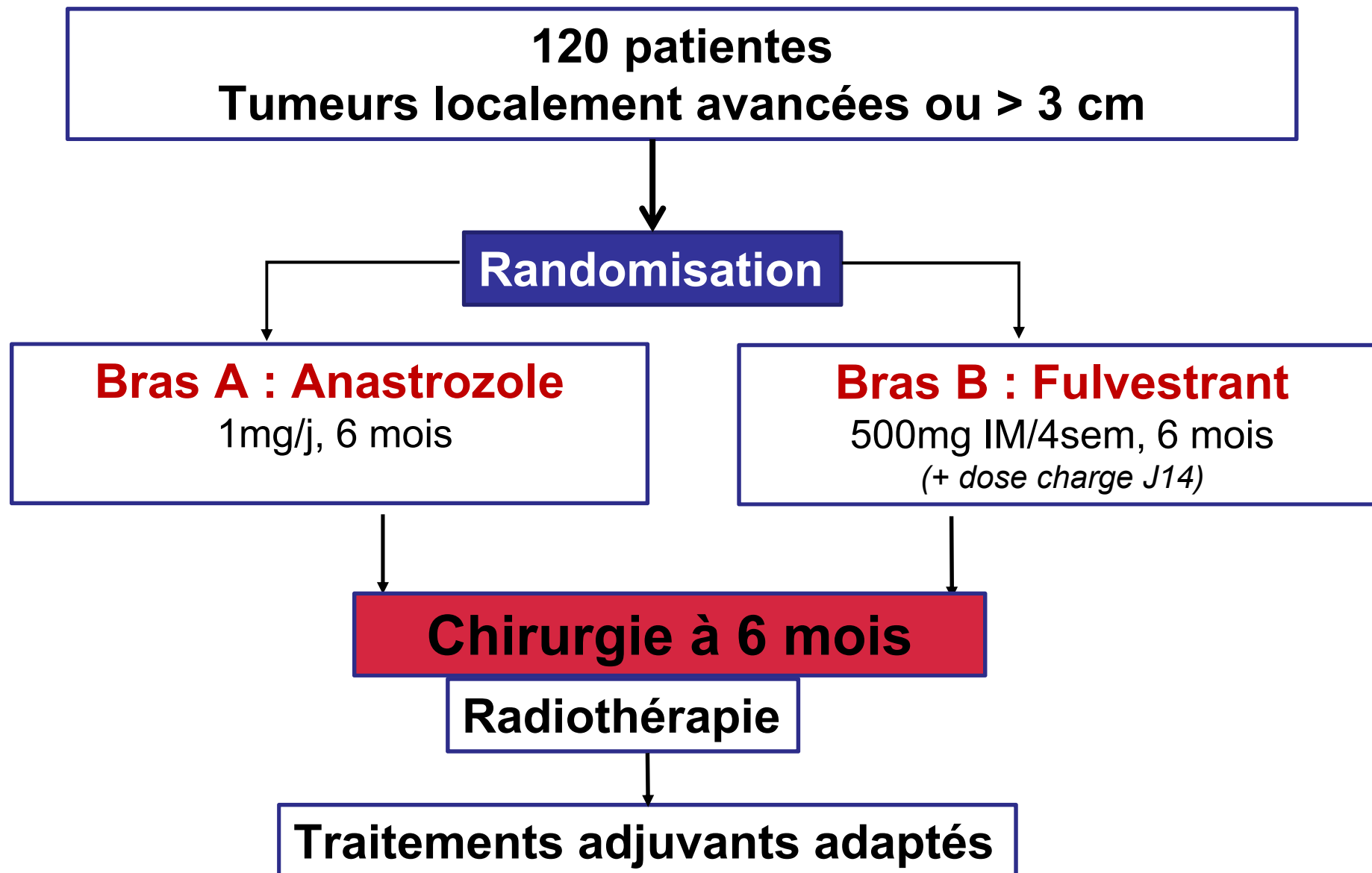
F. Dalenc, T. Bachelot, M. Pulido, H. Bonnefoi, N. Madranges,  
R. Iggo, C. Tunon de Lara, M. Debled, G. Mac Grogan

Institut Bergonié, Institut Claudius Régaud, Centre Léon Bérard



# HORGEN

Mars 2008 - Mai 2012



# OBJECTIFS

- **Objectif principal**
  - Réponse objective clinique à 6 mois
- **Objectifs secondaires**
  - Taux de chirurgie conservatrice
  - Rép Objective en imagerie (mammo/écho)
  - Réponse anatomopathologique (Sataloff)
  - Tolérance
  - Survie sans événement
  - Recherche translationnelle : comparaison pré/post HT

# Critères d'inclusion

- **Patientes ménopausées**
- **Carcinome infiltrant RE et/ou RP+ (IHC  $\geq$  10%)**
- **Tumeurs non accessible à une chirurgie conservatrice  
T2,T3 ou T4 (except. T4d) N0,N1, M0**
- **Grade SBR I-II (III autorisé si > 65 years)**
- **Quelque soit le statut Her2**

# Caractéristiques initiales

<b>TOTAL : 120 patients</b>		<b>Bras A (anastrozole) 61 patients</b>	<b>Bras B (fulvestrant) 59 patients</b>
<b>Age (années)</b>		69 (54–86)	71 (51–91)
<b>Taille clinique (mm)</b>		<b>45 (25–90)</b>	<b>50 (30–110)</b>
<b>Stade T</b>	<b>T2</b>	<b>70 % (43)</b>	<b>54 % (32)</b>
	<b>T3</b>	15 % (9)	22 % (13)
	<b>T4a,b,c</b>	15 % (9)	23 % (14)
<b>Stade N</b>	<b>N0</b>	<b>64 % (39)</b>	<b>49 % (29)</b>
	<b>N1</b>	36 % (22)	49 % (29)
<b>Grade histologique I–II</b>		92 % (56)	88 % (52)
	<b>III</b>	5 % (3)	8 % (5)
<b>Type histo</b>	<b>canalaire</b>	74 % (45)	66 % (39)
	<b>lobulaire</b>	23 % (14)	32 % (19)
<b>Rec Estradiol</b>		100 % (61)	100 % (59)
<b>Rec Progestérone</b>		88 % (54)	93 % (55)
<b>Positivité HER2</b>		7 % (4)	5 % (3)

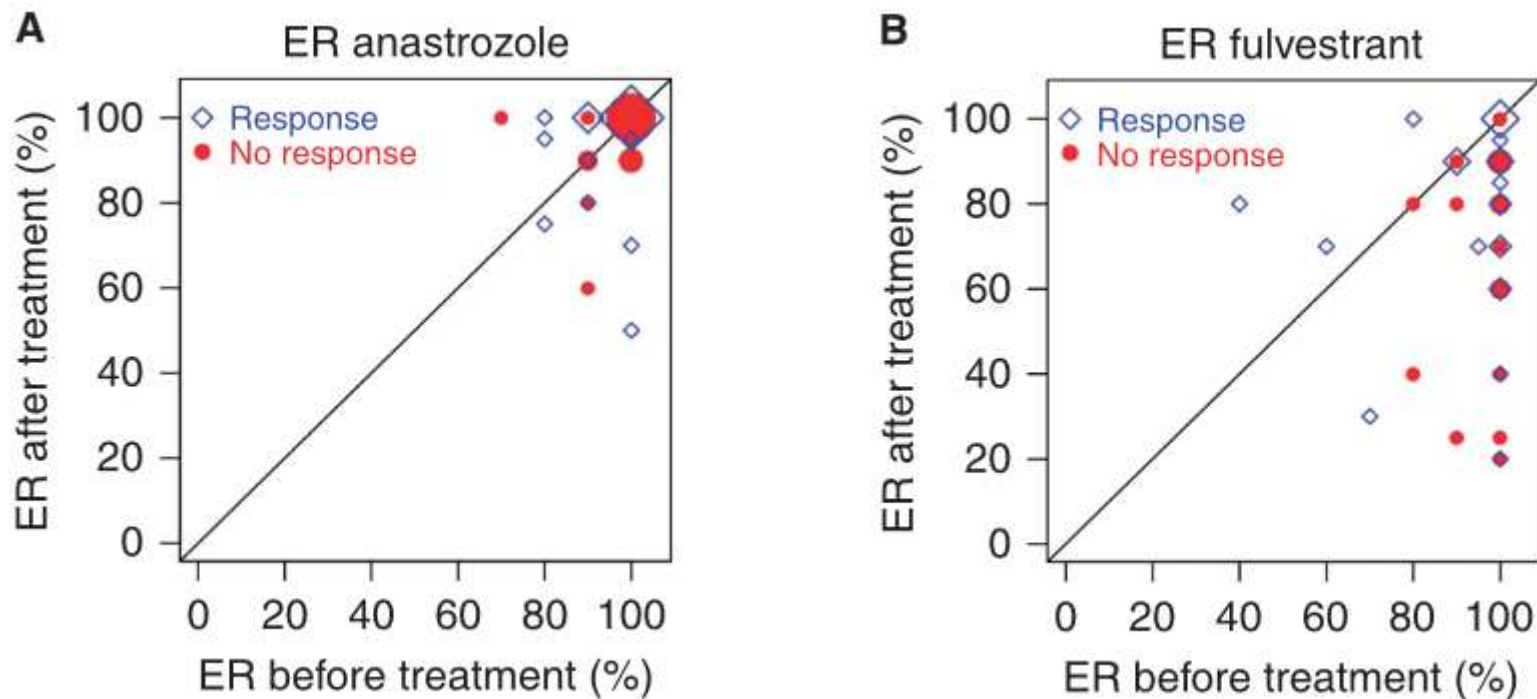
# Tolérance (n = 118)

Toxicité ≥ 5%	Bras A (anastrozole) N = 60		Bras B (fulvestrant) N = 58	
	Grade 1–2	Grade 3	Grade 1–2	Grade 3
<b>Symptômes</b> Musculo-squelettiques	<b>38%</b> (23)	<b>2%</b> (1)	<b>21%</b> (12)	–
<b>Bouffées de chaleur</b>	<b>22%</b> (13)	–	<b>17%</b> (10)	<b>5%</b> (3)
<b>Asthénie</b>	<b>10%</b> (6)	–	<b>29%</b> (17)	–
<b>Réaction au point d'injection</b>	–	–	<b>15%</b> (9)	–

# RESULTATS (N = 108)

	Bras A (anastrozole) n = 56 % (n)	Bras B (fulvestrant) n = 52 % (n)
<b>Taux de réponse objective</b>	<b>59 % (33)</b>	<b>54 % (28)</b>
<b>Taux de conservation mammaire</b>	<b>59 % (33)</b>	<b>50 % (26)</b>
<b>↓ Ki67 (↓ &gt; 5% val. abs.):</b> Ensemble (n=73) Pts avec Ki 67 initial > 14% (n=36)	59 % (39) 89 % (18)	53 % (34) 78 % (18)
<b>Réponse histologique :</b> TB (≥ 50%) NA-NB (N0)	43 % (24) 34 % (19)	25 % (13) 27 % (14)

## Expression des récepteurs hormonaux selon le traitement



*\*Une forte diminution d'expression des RP dans les 2 bras*



# Résultat du PEPI score (N = 77)

(taille, atteinte ggl, score d'Allred, Ki67)

	<b>Bras A (anastrozole) 44 ptes % (n)</b>	<b>Bras B (fulvestrant) 33 ptes % (n)</b>
<b>0</b>	<b>14 % (6)</b>	<b>18 % (6)</b>
<b>1-3</b>	<b>45 % (20)</b>	<b>45 % (15)</b>
<b>&gt; 3</b>	<b>41 % (18)</b>	<b>36 % (12)</b>

*Matthew J. Ellis, JNCI 2008; 100(19): 1380-1388*

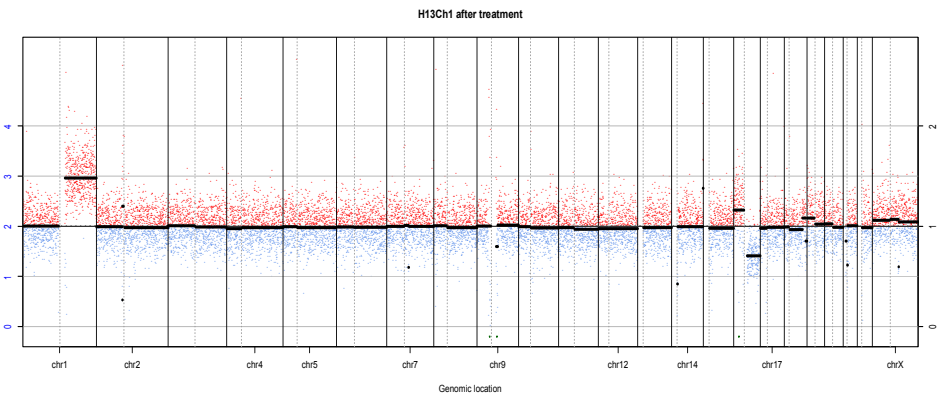
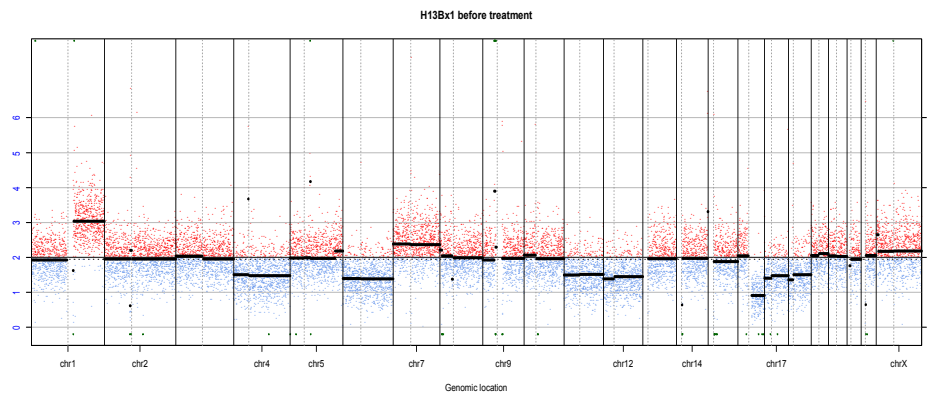
*Risque de rechute : 0 : 10%, 1-3 : 23 %, >3 : 48 %*

# Etudes translationnelles NGS (ADN)

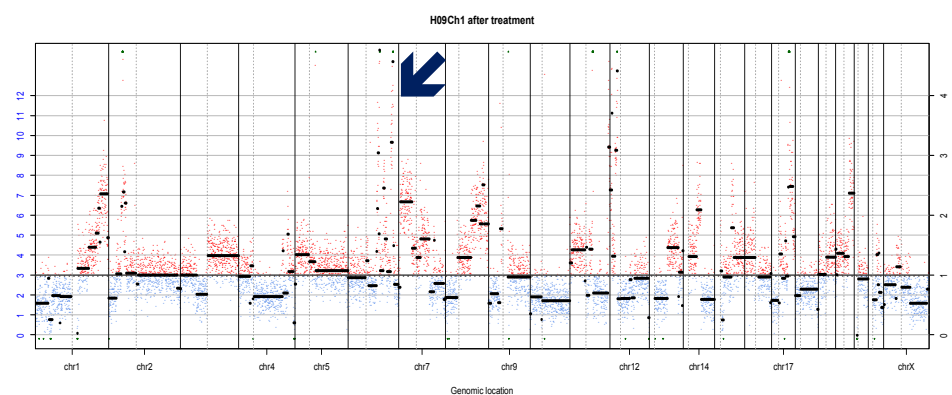
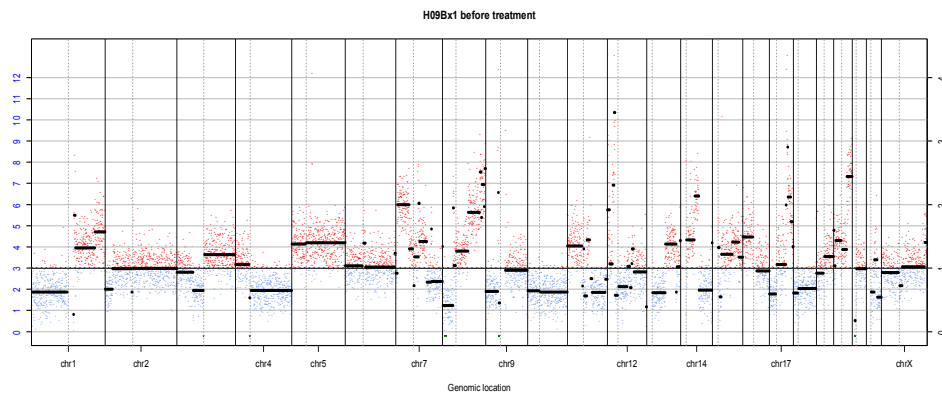
## Avant traitement

## Après traitement

### Patient 1



### Patient 2



# Conclusions (1)

- ✓ **L'anastrozole et le fulvestrant sont efficaces et bien tolérés en phase néoadjuvante**
- ✓ **Le taux de conversion chirurgicale est de 55 %.**
- ✓ **Le taux de réponse histologique est plus élevé sous anastrozole (43 % vs 25%), mais..**
  - ✓ **Le design de l'étude ne permet pas de comparaisons statistiques**
  - ✓ **La réponse histologique n'est sans doute pas un très bon surrogat marqueur de l'efficacité à long terme pour les tumeurs lumorales**
  - ✓ **Le score PEPI n'est pas meilleur sous anastrozole**
- ✓ **Les analyses génomiques montrent une simplification du génome tumoral (sélection clonale ? )**
- ✓ **Pour certaines tumeurs, on observe une amplification du gène codant pour le RE, probable marqueur d'hormonorésistance**

# De la part de Nathalie, Merci à ...

## Toutes les patientes ayant participé à l'étude



- ✓ Dr Louis Mauriac, Dr Marc Debled, Pr Hervé Bonnefoi, Dr Nicolas Madranges, Dr Florence Dalenc, Dr Thomas Bachelot, Dr Barbara Lortal, Dr Christine Tunon de Lara, Dr Gaétan McGrogan Pr Richard Iggo, Marina Pulido, Patricia Campo, Dorothée Quincy, Ioune Iriondo, Cecile Mannina, Natalie Jones, Françoise Bonnet.
- ✓ ASTRAZENECA