

L'hormonothérapie néo-adjuvante n'a pas de place chez les femmes non-ménopausées ?

Olivier TREDAN



Liens d'intérêt

- Honoraires en tant que consultant pour :
Astra-Zeneca, Roche, Novartis, Lilly, Pfizer, Amgen, Celldex

Principes

- traiter la maladie micrométastatique
 - évaluer l'hormonosensibilité
 - réaliser une chirurgie conservatrice
 - réaliser des associations de traitements innovantes (essais cliniques)
-
- tout en évitant la toxicité de la chimio !

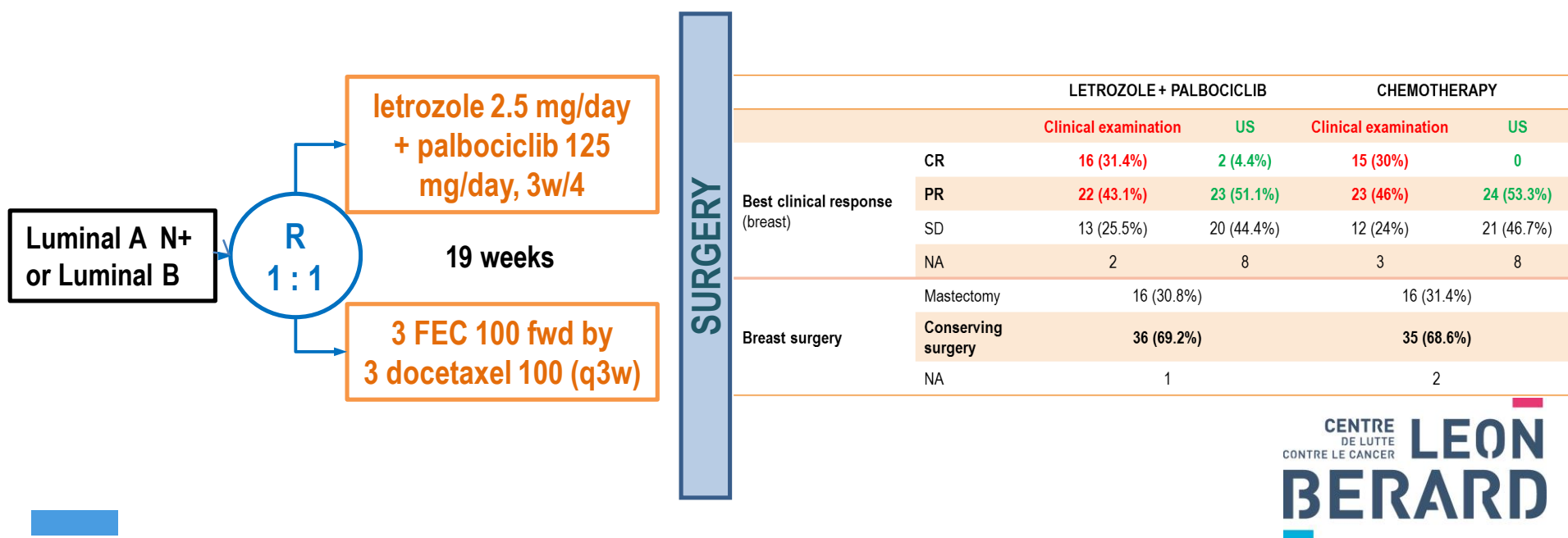


Historique

- 1984 : tamoxifène néoadjuvant
- 2000 : inh. d'aromatase néoadjuvant
- 2017 : NEOPAL (P. Cottu, ESMO)

Historique

- 1984 : tamoxifène néoadjuvant
- 2000 : inh. d'aromatase néoadjuvant
- 2017 : NEOPAL (P. Cottu, ESMO)



Plan

- place de l'hormonothérapie néoadj. ?
- quelle hormonothérapie ?
- combien de temps ?

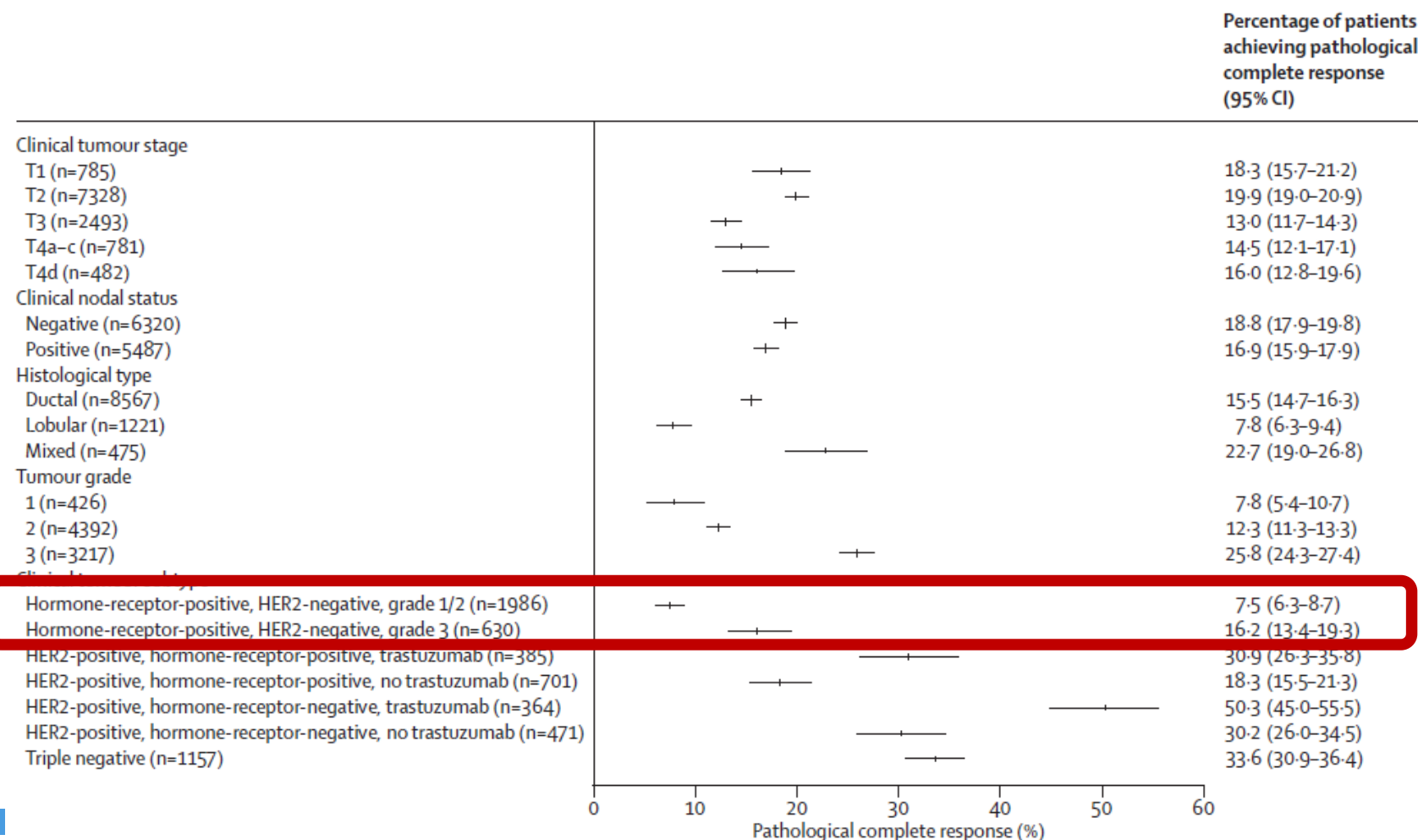
Plan

- place de l'hormonothérapie néoadj. ?
- quelle hormonothérapie ?
- combien de temps ?

Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis



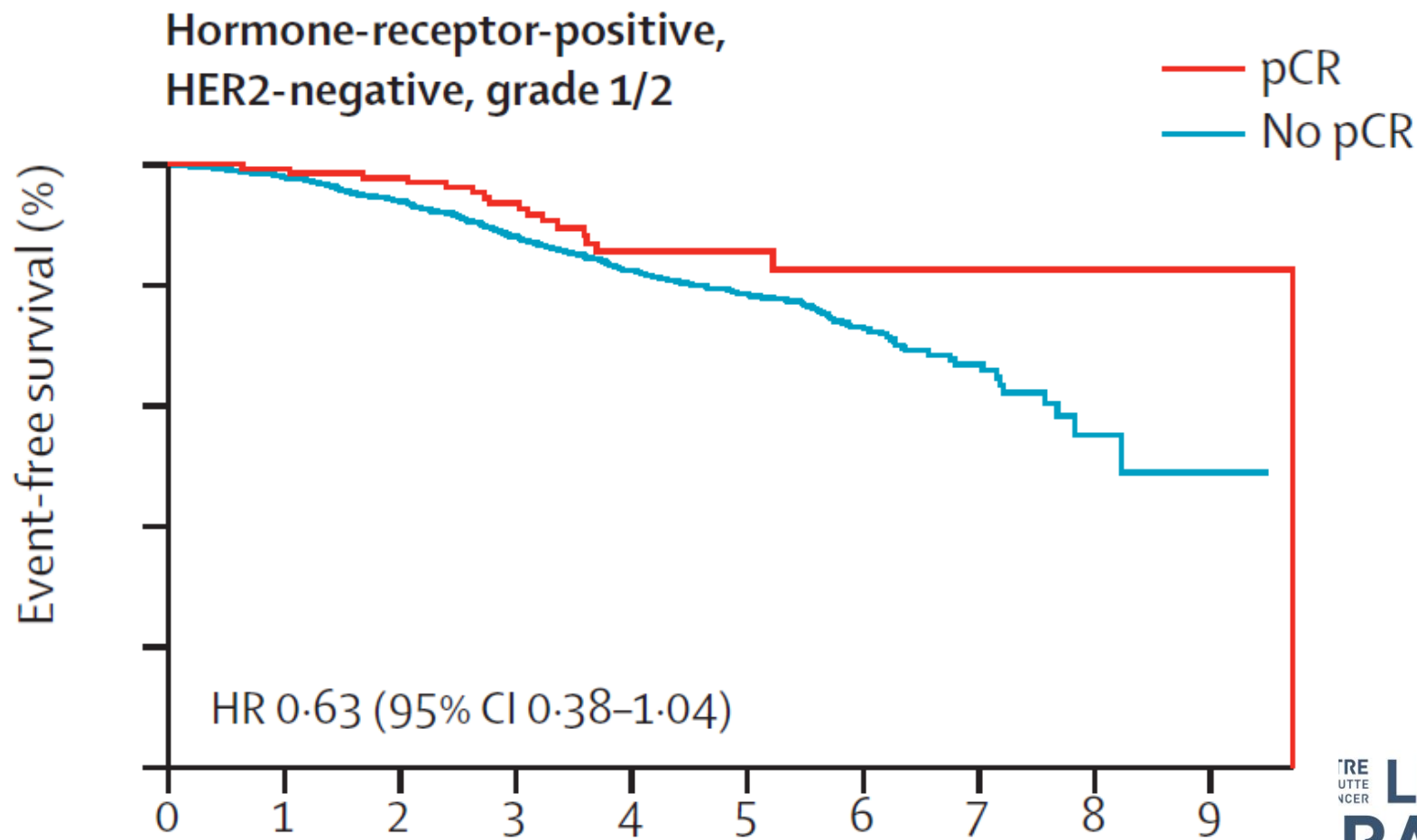
Patricia Cortazar, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M Swain, Tatiana Prowell, Sibylle Loibl, D Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglazov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E Geyer Jr, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, Gunter von Minckwitz



Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis

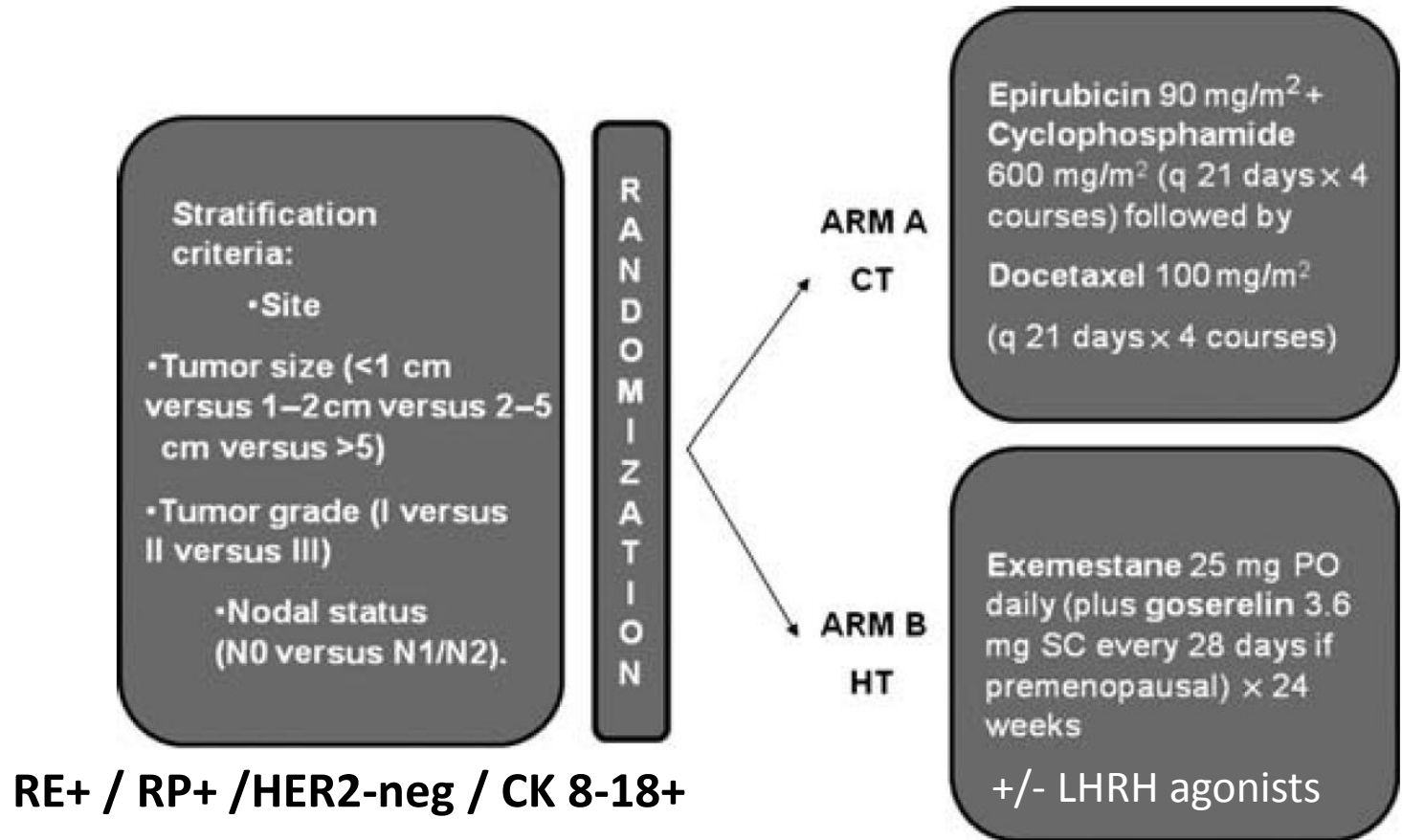


Patricia Cortazar, Lijun Zhang, Michael Untch, Keyur Mehta, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, Hervé Bonnefoi, David Cameron, Luca Gianni, Pinuccia Valagussa, Sandra M Swain, Tatiana Prowell, Sibylle Loibl, D Lawrence Wickerham, Jan Bogaerts, Jose Baselga, Charles Perou, Gideon Blumenthal, Jens Blohmer, Eleftherios P Mamounas, Jonas Bergh, Vladimir Semiglazov, Robert Justice, Holger Eidtmann, Soonmyung Paik, Martine Piccart, Rajeshwari Sridhara, Peter A Fasching, Leen Slaets, Shenghui Tang, Bernd Gerber, Charles E Geyer Jr, Richard Pazdur, Nina Ditsch, Priya Rastogi, Wolfgang Eiermann, Gunter von Minckwitz



Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study

E. Alba^{1*}, L. Calvo², J. Albanell³, J. R. De la Haba⁴, A. Arcusa Lanza⁵, J. I. Chacon⁶, P. Sanchez-Rovira⁷, A. Plazaola⁸, J. A. Lopez Garcia-Asenjo⁹, B. Bermejo¹⁰, E. Carrasco¹¹, & A. Lluch¹⁰
on behalf of GEICAM



Characteristic	CT (N = 47)	HT (N = 48)
Age, median (range)	51 (32–74)	50.5 (33–72)
ECOG, <i>n</i> (%)		
0	43 (91)	47 (98)
1	4 (9)	1 (2)
Menopausal status, <i>n</i> (%)		
Premenopausal	24 (51)	27 (56)
Postmenopausal	23 (49)	21 (44)
Histologic type, <i>n</i> (%)		
Ductal	38 (81)	39 (81)
Lobular	4 (8)	5 (11)
Other	5 (11)	4 (8)
Histological grade, <i>n</i> (%)		
1	11 (23)	11 (23)
2	30 (64)	27 (56)
3	6 (13)	10 (21)
Tumor size, <i>n</i> (%)		
T1	1 (2)	1 (2)
T2	36 (77)	34 (71)
T3	10 (21)	13 (27)
Median size by MRI, cm (range)	4 (0.8–9.9)	4 (1.2–10)
Nodal status, <i>n</i> (%)		
N0	24 (51)	28 (58)
N1	22 (47)	19 (40)
N2	1 (2)	1 (2)
ER Allred score, <i>n</i> (%)		
3–6	10 (21)	14 (29)
7–8	37 (79)	34 (71)

taux de réponse (RECIST par IRM)

groupes	chimio	hormono	p
TOTAL	66 % [52 – 79]	48 % [34 – 62]	0,075
non-ménopausées (n=51)	75 %	44 %	0,03
ménopausées (n=44)	57 %	52 %	0,8
score d'Allred			
3-6 (n=24)	60 %	69 %	0,6
7-8 (n=71 dont 61 % avec Ki67 > 10 %)	68 %	41 %	0,03
grade			
1-2 (n=79)	68 %	50 %	0,1
3 (n=16)	50 %	40 %	0,7

Plan

- place de l'hormonothérapie néoadj. ?
- quelle hormonothérapie ?
- combien de temps ?

Tamoxifène en néoadjuvant

Phase II de 1985 à 1996

1584 femmes de 50 à 70 ans

T0, T1, T2, T3, T4 a-b-c, N0, N1, N2, N3, M0

chirurgie : **1218**

mastectomie
ou chirurgie
conservatrice

hormono néoadjuvant : 202

tamoxifène : n = 199

T2 T3 > 3 cm : n = **97**

T4 : n = **102**

chimio néoadjuvante
n = 164

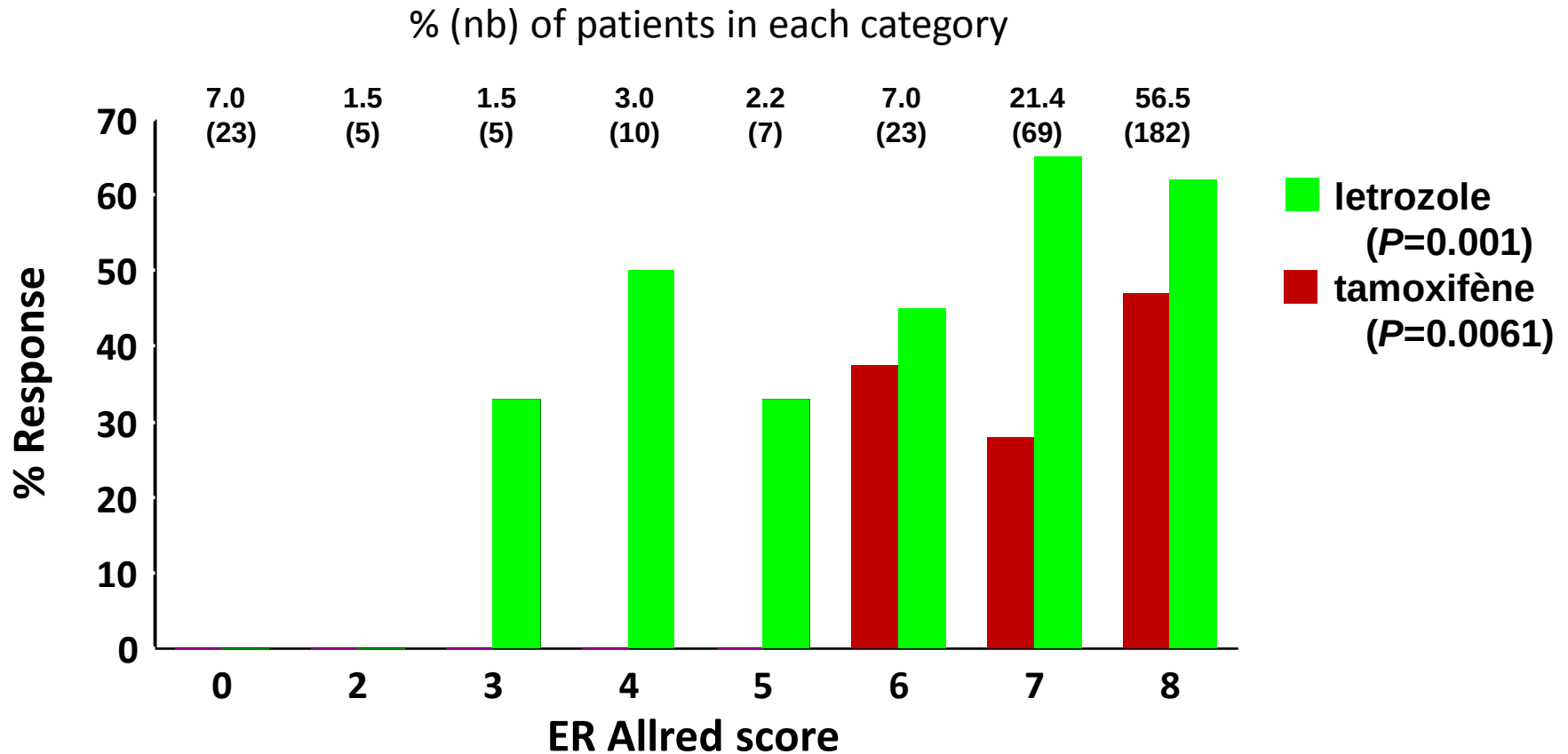
Tamoxifène en néoadjuvant

	<u>T2 – T3</u>	<u>T4</u>
<u>Local treatment</u>	(n = 89/97)	(n = 92/102)
• Conserving surgery	38	19
• Modified radical mastectomy	37	37
• Exclusive irradiation	14	24
• Irradiation + surgery	–	13
		} Conserving surgery : 2
Conserving treatment rate	52 (53.6%)	45 (44%)

IA en néoadjuvant

études	schéma	durée	caractéristiques	réponses	obtention d'un conservation mammaire
P024	phase IIb/III létrozole vs tamoxifène	4 mois	RE et/ou RP ≥ 10 % n = 162 n = 175	clinique 55 % 36 %	45 % 35 %
IMPACT	phase III anastrozole vs tamoxifène vs tam + anastrozole	3 mois	RE ≥ 1 % n = 113 n = 108 n = 109	clinique 37 % 36 % 39 %	44 % 31 % 24 %
PROACT	phase III exemestane vs tamoxifène	3 mois	RE et/ou RP + n = 228 n = 223	écho 39 % 35 %	43 % 31 %
étude russe	phase IIb exemestane vs tamoxifène	3 mois	RE et/ou RP + n = 76 n = 75	clinique 76 % 40 %	37 % 20 %

IA en néoadjuvant





IA en néoadjuvant

Cancer Chemother Pharmacol (2009) 63:261–266
DOI 10.1007/s00280-008-0735-5

ORIGINAL ARTICLE

Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer

Jae Hong Seo · Yeul Hong Kim · Jun Suk Kim

Study	Arms	No. of patients		Duration of treatment	Reference
P024	Letrozole versus tamoxifen	Letrozole	162	For 4 months	Eiermann et al. [17]
		Tamoxifen	175		
IMPACT	Anastrozole versus tamoxifen	Anastrozole	113	For 12 weeks	Smith et al. [18]
		Tamoxifen	108		
PROACT	Anastrozole versus tamoxifen	Anastrozole	228	For 3 months	Cataliotti et al. [16]
		Tamoxifen	223		
Exemestane	Exemestane versus tamoxifen	Exemestane	76	For 3 months	Semiglazov et al. [19]
		Tamoxifen	75		



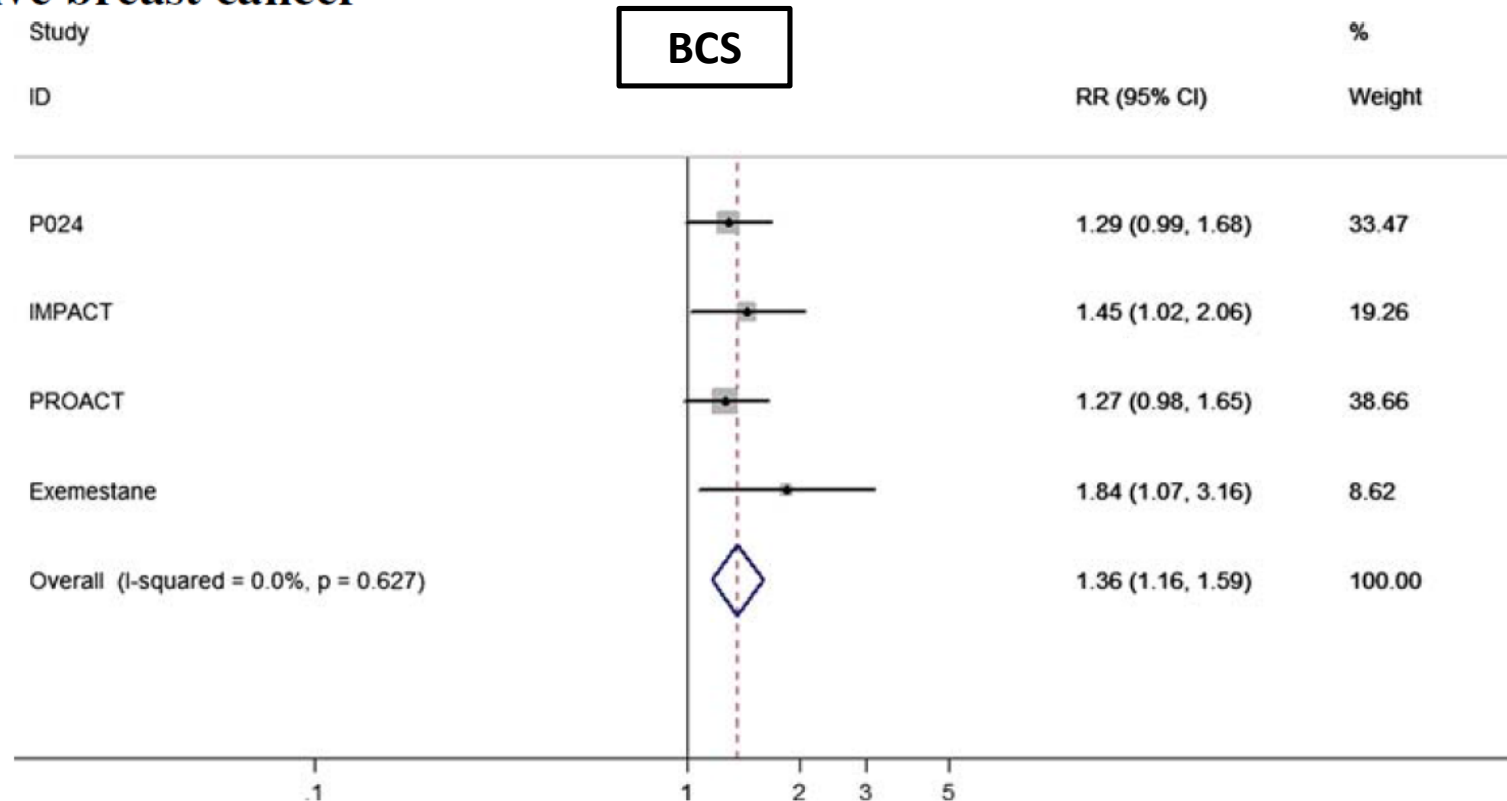
IA en néoadjuvant

Cancer Chemother Pharmacol (2009) 63:261–266
DOI 10.1007/s00280-008-0735-5

ORIGINAL ARTICLE

Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer

Jae Hong Seo · Yeul I



No. at Risk							
Exemestane– OS	2346	2217	2128	1848	1517	1289	866
Tamoxifen– OS	2344	2247	2148	1845	1486	1261	834

étude STAGE

Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial

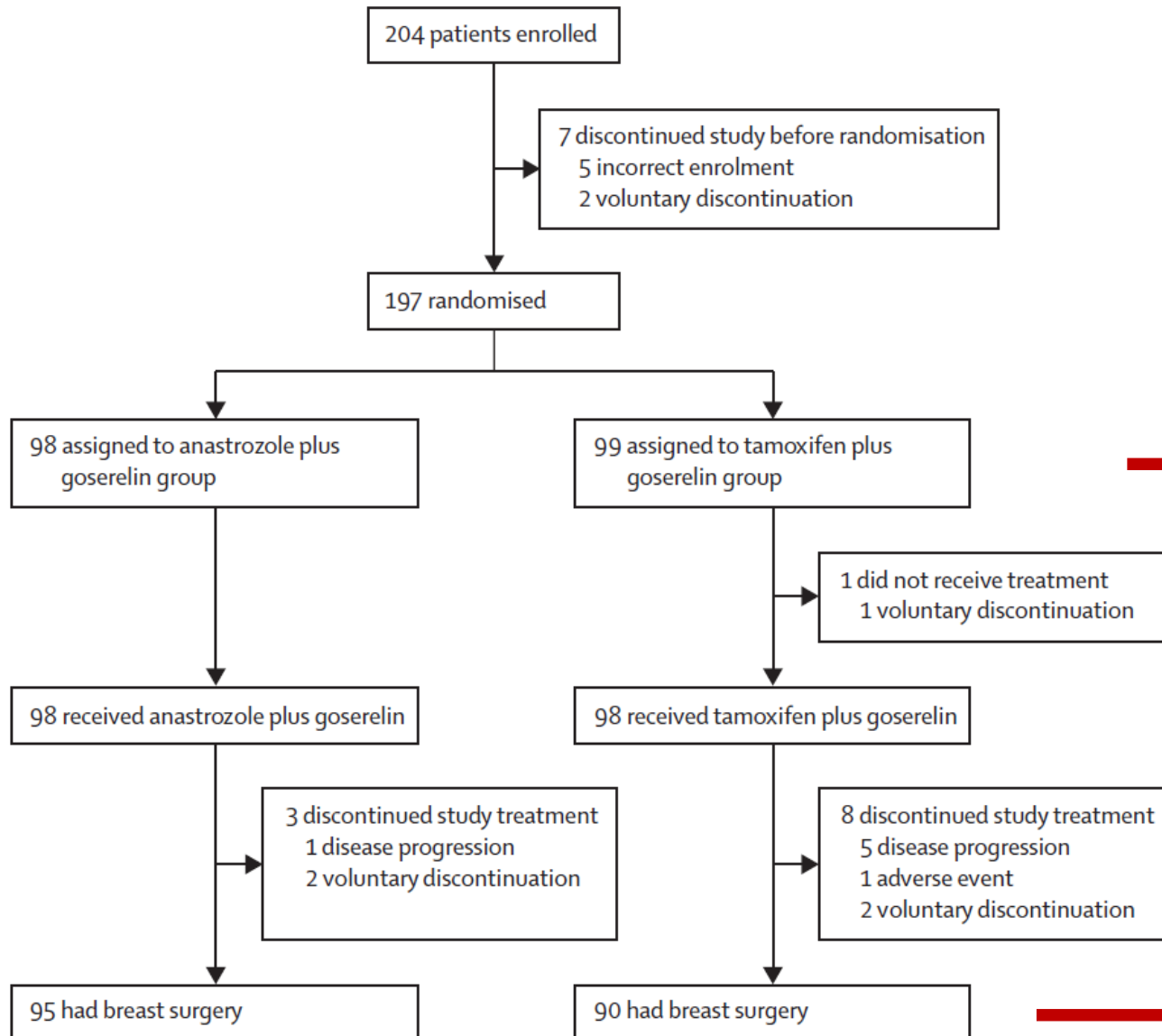


Norikazu Masuda, Yasuaki Sagara, Takayuki Kinoshita, Hiroji Iwata, Seigo Nakamura, Yasuhiro Yanagita, Reiki Nishimura, Hirotaka Iwase, Shunji Kamigaki, Hiroyuki Takei, Shinzaburo Noguchi

www.thelancet.com/oncology Vol 13 April 2012

	Anastrozole plus goserelin (n=98)	Tamoxifen plus goserelin (n=99)
Age group at baseline (years)		
20–29	2 (2%)	0
30–39	21 (21%)	20 (20%)
40–49	65 (66%)	68 (69%)
50–59	10 (10%)	11 (11%)
Hormone-receptor status		
ER-positive	98 (100%)	99 (100%)
PgR-positive	93 (95%)	87 (88%)
HER2 status		
Negative	98 (100%)	99 (100%)

étude STAGE



**24 semaines de
traitement**

**Objectif principal:
réponse clinique**

taux de réponse

groupes	tamoxifène + goséréline	anastrozole + goséréline	p
pied à coulisse	50,5 %	70,4 %	0,004
échographie	42,4 %	58,2 %	0,027
IRM	37,4 %	64,3 %	0,0002
histologique complète importante	0 9,1 %	1 12,2 %	

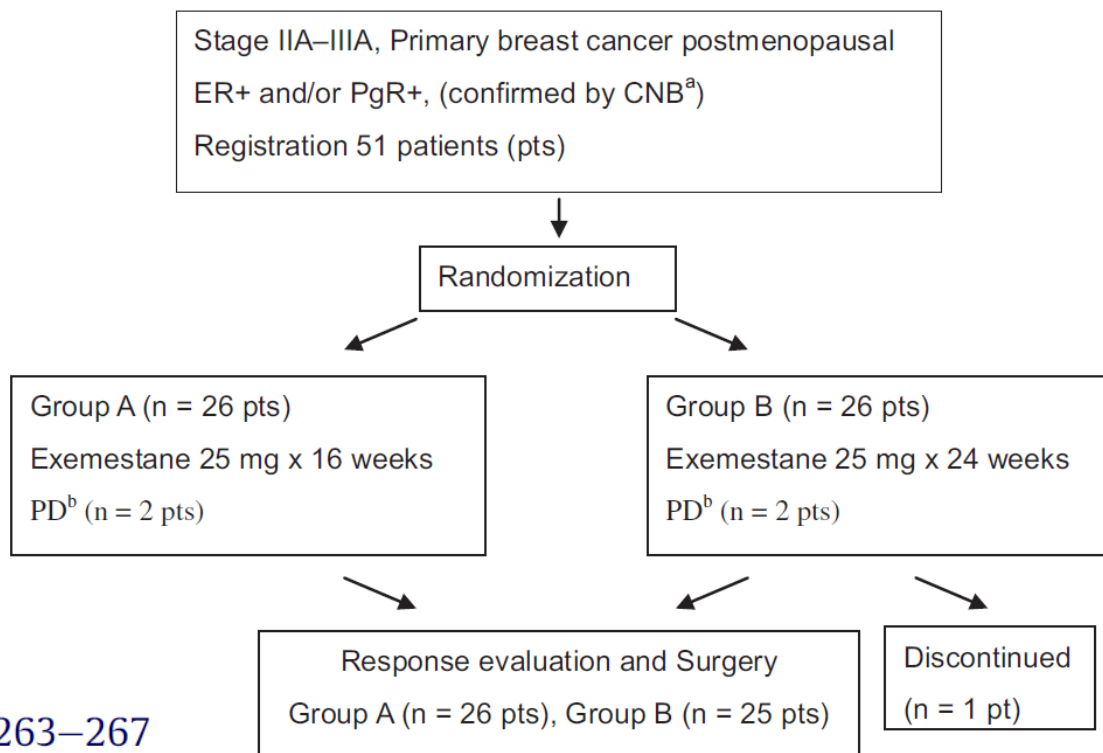
Plan

- place de l'hormonothérapie néoadj. ?
- quelle hormonothérapie ?
- combien de temps ?

Original article

Use of the neo-adjuvant exemestane in post-menopausal estrogen receptor-positive breast cancer: A randomized phase II trial (PTEX46) to investigate the optimal duration of preoperative endocrine therapy

Takashi Hojo^{a,*}, Takayuki Kinoshita^a, Shigeru Imoto^b, Chikako Shimizu^c, Hirotsugu Isaka^b, Hiroki Ito^b, Kentaro Imi^b, Noriaki Wada^d, Masashi Ando^c, Yasuhiro Fujiwara^c



Original article

Use of the neo-adjuvant exemestane in post-menopausal estrogen receptor-positive breast cancer: A randomized phase II trial (PTEX46) to investigate the optimal duration of preoperative endocrine therapy

Takashi Hojo^{a,*}, Takayuki Kinoshita^a, Shigeru Imoto^b, Chikako Shimizu^c, Hirotsugu Isaka^b, Hiroki Ito^b, Kentaro Imi^b, Noriaki Wada^d, Masashi Ando^c, Yasuhiro Fujiwara^c

Clinical response (caliper).

Response ^a	Group A (4 months) number (26)		Group B (6 months) number (25)	
	8 weeks	16 weeks	8 weeks	24 weeks
CR	0	1	0	2
PR	7	10	5	10
SD	17	13	20	11
PD	2	2	0	2
Clinical ORR (CR or PR)	26.9%	42.3%	20.0%	48.0%

Keywords: pathological complete response; neoadjuvant; letrozole

Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer

G Allevi¹, C Strina¹, D Andreis¹, V Zanoni¹, F Gussago¹, S Aguggini¹, R Giardini², M I and D Generali^{*,1}

Table 3. Distribution of clinical disease response (absolute and percentage value) according to months of treatment

	Month 4	Month 8	Month 12
No. of patients	117	75	40
NA	3	5	0
Progressive disease	5 (4.3)	1 (1.3)	0
Stable disease	54 (46.2)	10 (13.4)	2 (5.0%)
Partial response	37 (31.6)	33 (44.0)	15 (37.5%)
Complete response	21 (17.9)	31 (41.3)	23 (57.5)
Overall response rate	49.6%	85.3%	95.0%
95% CI	40.2–59.0	75.3–92.4	83.1–99.4



CONCLUSIONS

L'hormonothérapie néo-adjuvante n'a pas de place chez les femmes non-ménopausées ?

- OK personnellement, je n'en ai jamais fait...
- les données de la littérature montrent que cela est faisable et pertinent
- 50 % de taux de réponse avec analogues + IA
- pCR aussi rare que pour la chimio (< 10 %) dans les sous-groupes *luminal* peu proliférant

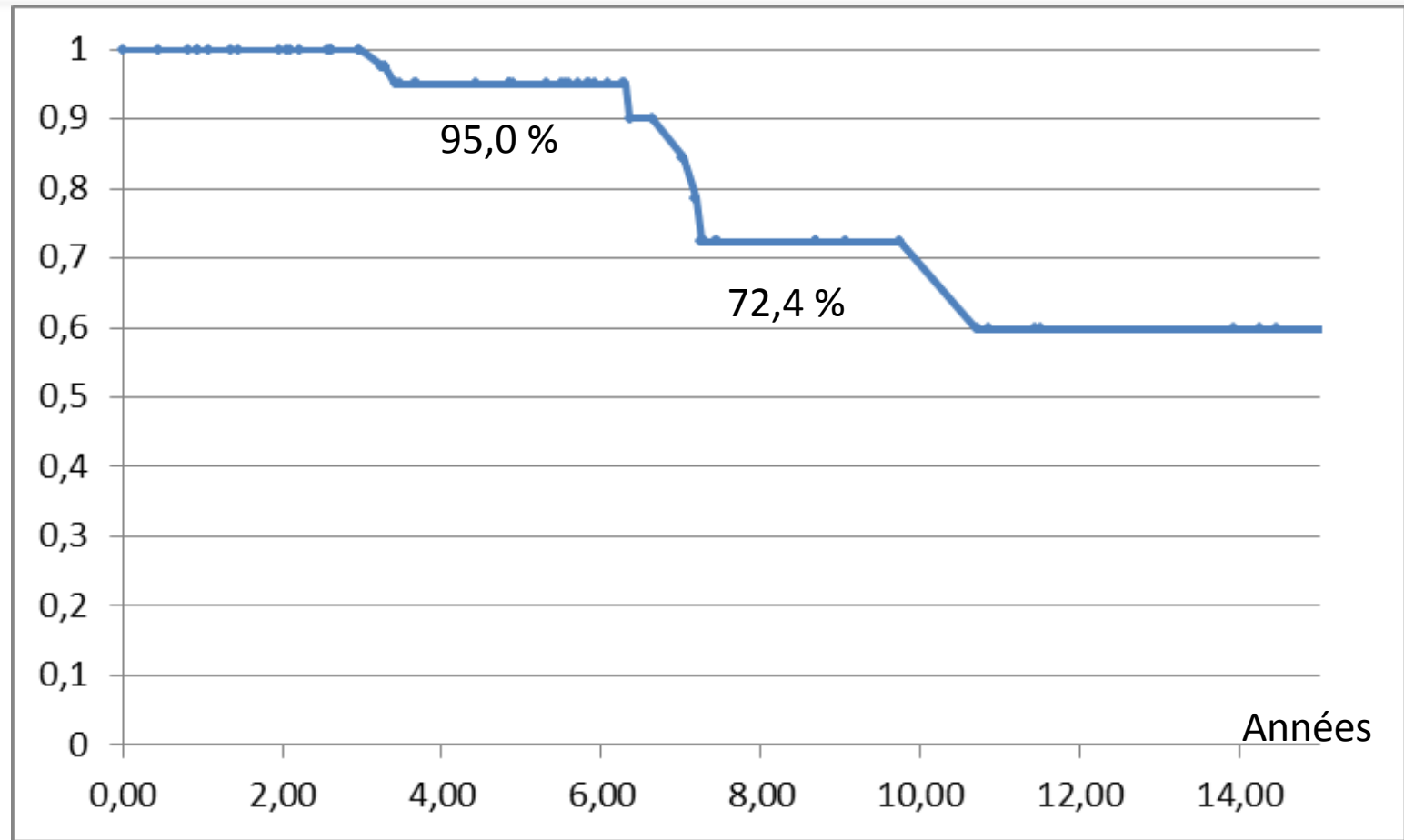
expérience de Bergonié (M. Debled)

	hormonothérapie n = 59	chimiothérapie n = 182
Age		
≤ 40	9,8 % (n = 7)	29 % (n = 53)
41-49	41,0 % (n = 24)	55,0 % (n = 100)
≥ 50	49,2 % (n = 28)	16 % (n = 29)
Taille tumorale		
< 30	6,5 % (n = 4)	5 % (n = 10)
30-50	56,5 % (n = 37)	65 % (n = 118)
> 50	37,1 % (n = 18)	27 % (n = 50)
NP	0	4
T0	0	1
T1c	1	3
T2	32	108
T3	15	39
T4a	2	1
T4b	5	25
T4c	4	5
T4d		
N0	37	84
N1	21	92
N2	0	6

expérience de Bergonié (M. Debled)

	hormonothérapie n = 59	chimiothérapie n = 182
Age		
≤ 40	9,8 % (n = 7)	29 % (n = 53)
41-49	41,0 % (n = 24)	55,0 % (n = 100)
≥ 50	49,2 % (n = 28)	16 % (n = 29)
Taille tumorale		
< 30	6,5 % (n = 4)	5 % (n = 10)
30-50	56,5 % (n = 37)	65 % (n = 118)
> 50	37,1 % (n = 18)	27 % (n = 50)
NP	0	4
Mitoses		
1	51	113
2	4	55
3	0	0
NP	4	14
Ki67		
≤ 14	21	18
14-20	5	18
> 20	0	23
NP	33	123

expérience de Bergonié (M. Debled)



Durée standard d'HT adjuvante : 5 ans

18 ptes traitées par HTNA ont reçu une CT adjuvante en post-opératoire

CONCLUSIONS

L'hormonothérapie néo-adjuvante n'a pas de place chez les femmes non-ménopausées ?

- si vous décidez de ne pas faire de chimiothérapie adjuvante à une patiente jeune avec une tumeur *luminal* > 30 mm
- alors oui,
il y a une place pour cette stratégie thérapeutique