



Risque de rechute chez des patientes présentant un cancer du sein sous inhibiteurs de l'aromatase et recevant un traitement par bisphosphonate pour une ostéoporose

Alexis Boutourlinsky

06 Octobre 2018

Mémoire de DES de rhumatologie

Le cancer du sein

- Problème de santé publique majeur
- Amélioration du pronostic
- Rhumatologie et cancer du sein

Le cancer du sein

- Problème de santé publique majeur
- Amélioration du pronostic
- Rhumatologie et cancer du sein
 - Perte osseuse et inhibiteurs de l'aromatase

Le cancer du sein

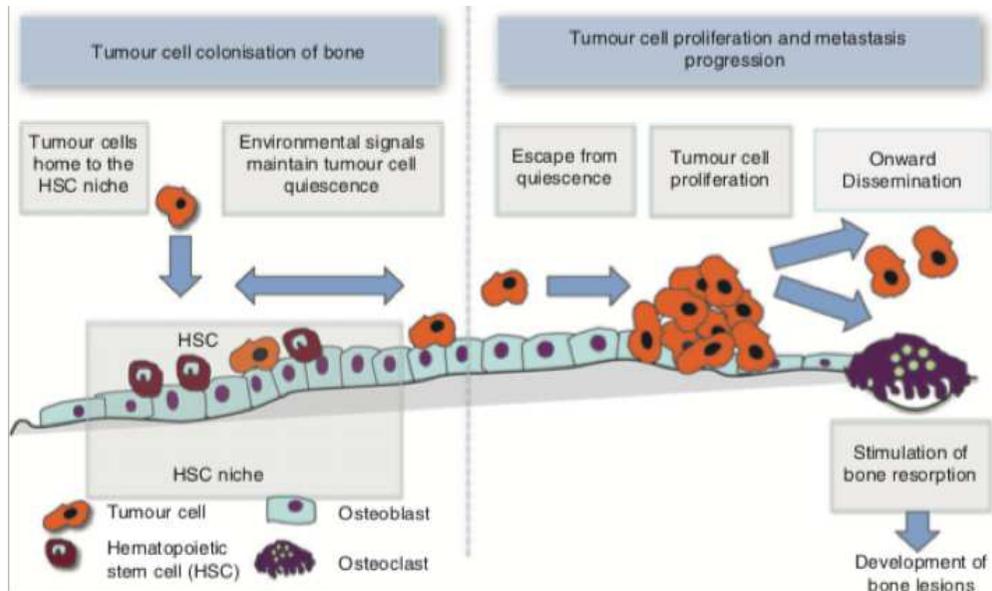
- Problème de santé publique majeur
- Amélioration du pronostic
- Rhumatologie et cancer du sein
 - Perte osseuse et inhibiteurs de l'aromatase
 - Prise en charge des métastases osseuses

Le cancer du sein

- Problème de santé publique majeur
- Amélioration du pronostic
- Rhumatologie et cancer du sein
 - Perte osseuse et inhibiteurs de l'aromatase
 - Prise en charge des métastases osseuses
 - **Bisphosphonates en traitement adjuvant ?**

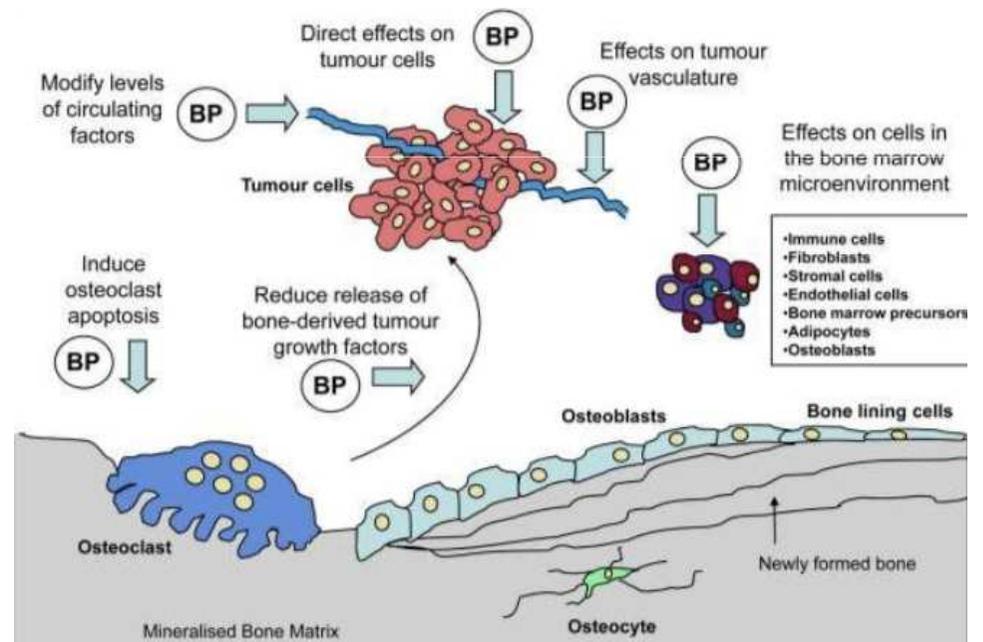
Bisphosphonate adjuvant

➤ Cellules dormantes



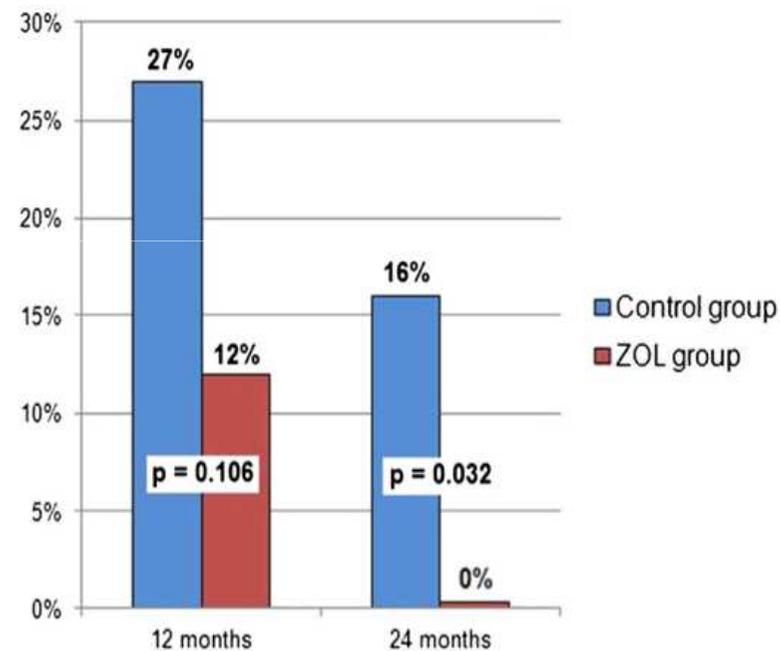
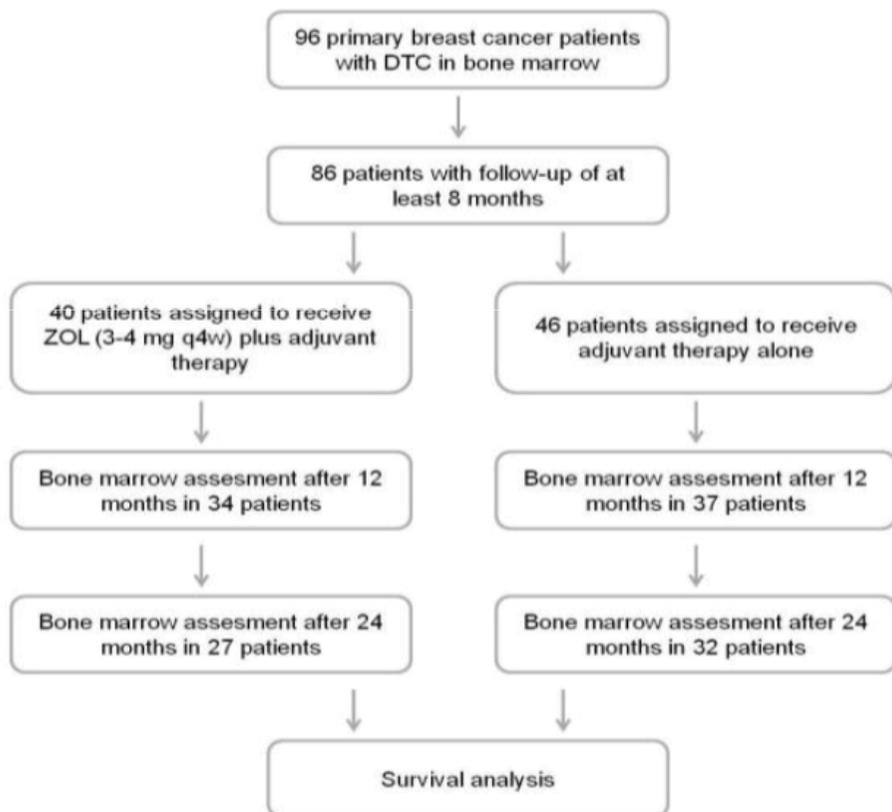
Coleman Breast Edinb Scotl 2013

➤ Action anti-tumorale des BP



Coleman Breast Cancer Res 2010

Bisphosphonate adjuvant



Bisphosphonate adjuvant

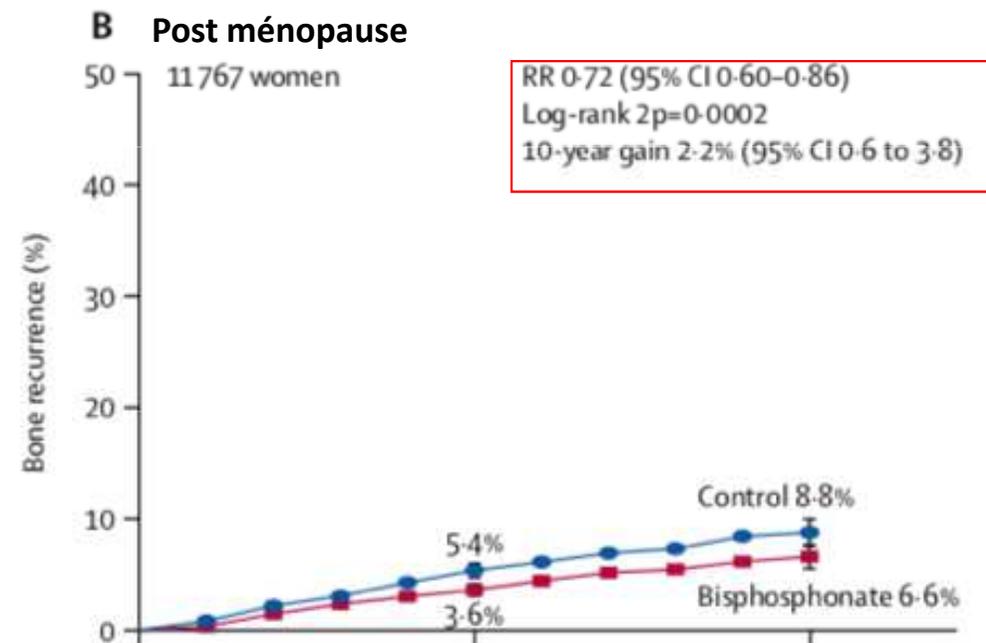
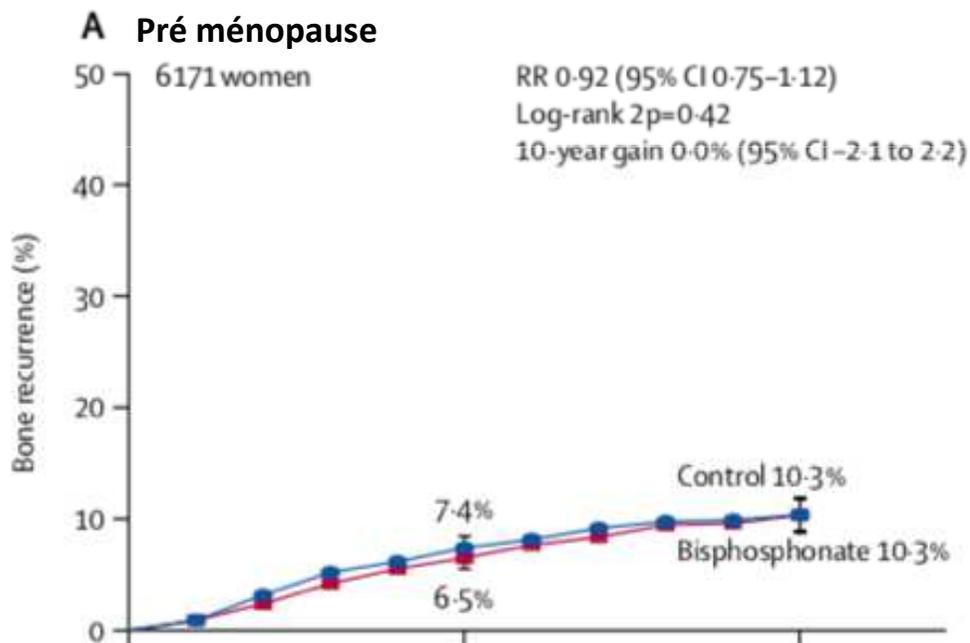
Méta analyse à l'échelon individuel

➤ **EBCTG Lancet 2015**

- 18766 femmes
- 2 à 5 ans de bisphosphonates en traitement adjuvant
- Clodronate, Pamidronate, Acide Zoledronique, Ibandronate
- Suivi médian 5,6 ans
- 3453 rechutes, 2106 décès
- Pas d'impact des BP en pré-ménopause

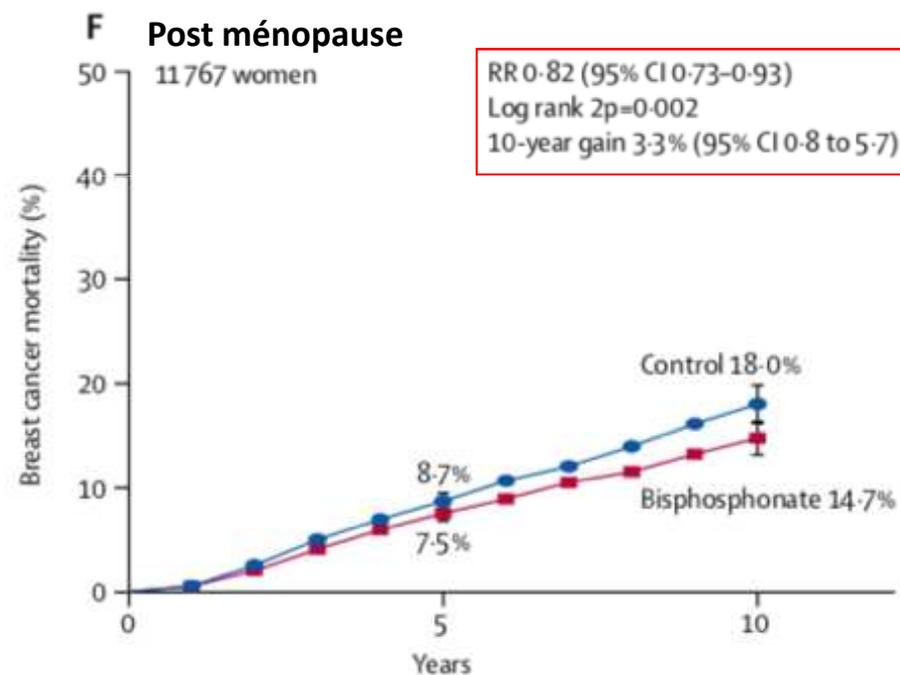
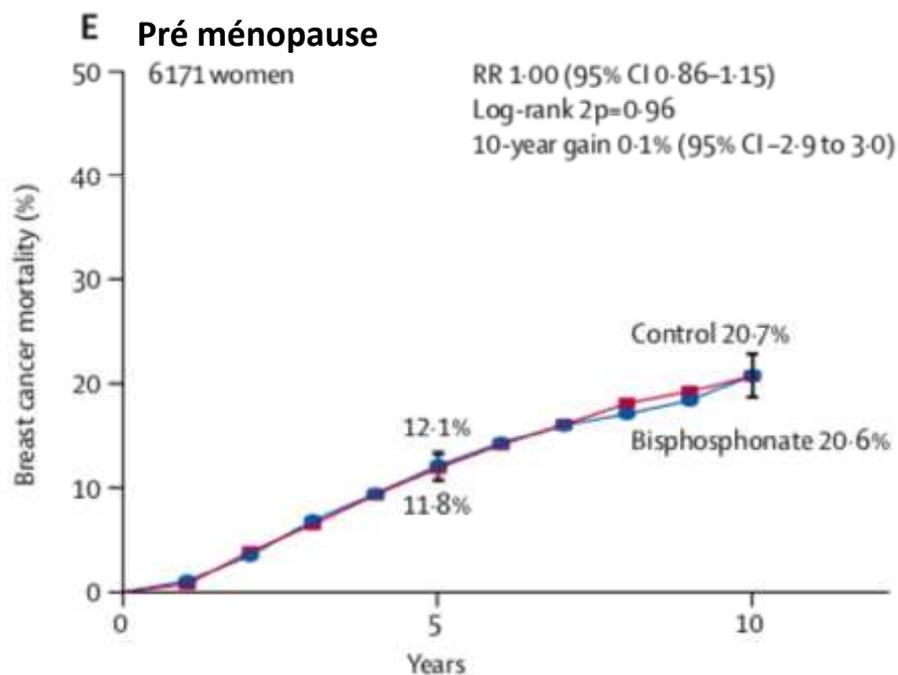
Bisphosphonate adjuvant

➤ Métastases osseuses



Bisphosphonate adjuvant

➤ Mortalité par cancer du sein



EBCTG Lancet 2015

Bisphosphonate adjuvant

- Majorité de patientes sans ostéoporose
- Schéma et posologie utilisée en règle plus élevées que dans l'ostéoporose
- Peu de données sur Alendronate et Risédronate

Objectif de l'étude

- Etudier le devenir du cancer du sein en fonction de la prescription de bisphosphonates dans le cadre de l'ostéoporose chez des patientes présentant un cancer du sein localisé et débutant un traitement par inhibiteur de l'aromatase

Type d'étude

- Etude observationnelle longitudinale
- Rétrospective
- CHU de Poitiers entre Janvier 2004 et Janvier 2016
- Services d'oncologie et de rhumatologie

Patientes et méthodes

➤ Critères d'inclusions

- Patientes atteintes de cancer du sein
- Ménopausées
- Débutant IA
- Evaluation osseuse (ODM)

➤ Critères d'exclusion

- Tumeurs n'exprimant pas les récepteurs aux œstrogènes
- Métastases au diagnostic ou avant l'évaluation osseuse

Patientes et méthodes

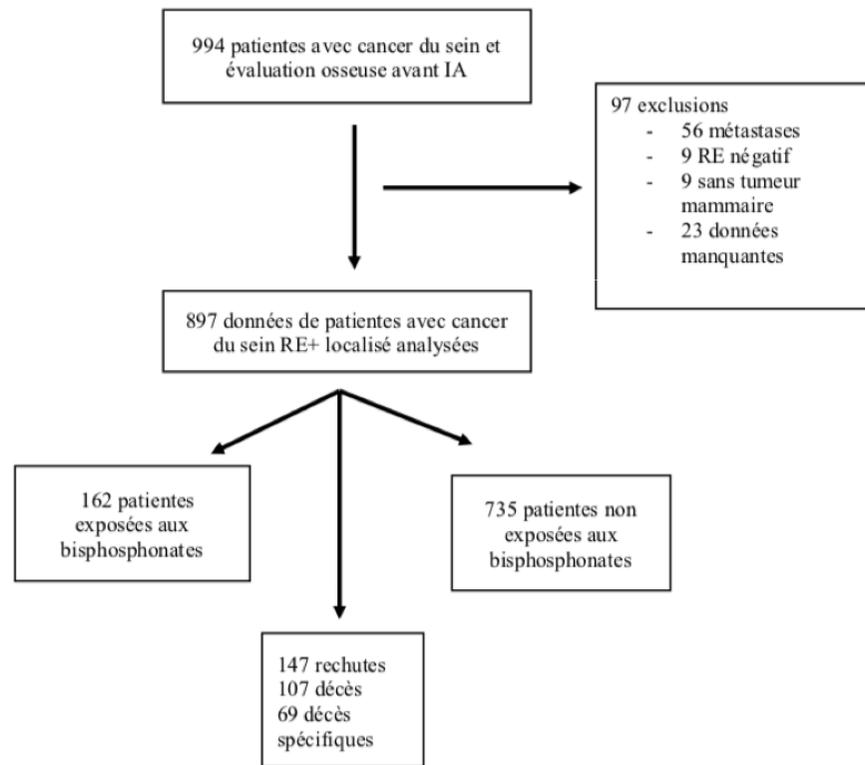
➤ Recueil de données oncologiques

- Caractéristiques tumorales (Taille, N, RP, grade histologique, statut HER2)
- Traitements reçus (Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, tamoxifène)
- Survenue d'une rechute ou d'un décès

• Recueil de données osseuses

- Résultats de l'ostéodensitométrie
- Traitement par bisphosphonate pour ostéoporose (molécule, voie, posologie, durée de prescription, effets indésirables)

Résultats : Flow chart



Résultats : Caractéristiques oncologiques

Tableau 3 : Caractéristiques générales et oncologiques de la population

Variables	Population générale n=897	BP n=162	Pas de BP n=735
	Moyenne +/- DS	Moyenne +/- DS	Moyenne +/- DS
Age au diagnostic	62.43 +/- 10.16	64.1 +/- 10.2	62,1 +/- 10.1
IMC	27.45 +/- 6.12	25.1 +/- 6.1	27,9 +/- 6.1
Age de la ménopause	50.47 +/- 4.62	50.4 +/- 4.6	50,2 +/- 4.6
	n (%)	n (%)	n (%)
Taille tumorale			
T1	554 (61.8)	96 (59.3)	458 (62.3)
T2	272 (30.3)	55 (34)	217 (29.6)
T3	45 (5)	8 (4.9)	37 (5)
T4	26 (2.9)	3 (1.8)	23 (3.1)
>T1	343 (38.2)	66 (40.7)	277 (37.7)
Statut ganglionnaire			
N0	470 (52.4)	84 (51.9)	386 (52.5)
N1	298 (33.2)	56 (34.6)	242 (32.9)
N2	89 (10)	17 (10.5)	72 (9.8)
N3	37 (4.1)	4 (2.4)	33 (4.5)
Nx	3 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.3)
N+	424 (47.2)	77 (47.5)	347 (47.2)
Grade tumoral			
Grade 1	221 (24.6)	42 (25.9)	179 (24.4)
Grade 2	508 (56.7)	94 (58)	414 (56.3)
Grade 3	155 (17.3)	25 (15.5)	130 (17.7)
Manquant	13 (1.4)	1 (0.6)	12 (1.6)
Statut RP			
Positif	674 (75.1)	115 (70.9)	559 (76.1)
Négatif	201 (22.4)	42 (25.9)	159 (21.6)
Manquant	22 (2.5)	5 (3.2)	17 (2.3)
Statut HER			
Oui	75 (8.4)	12 (7.4)	63 (8.6)
Non	633 (70.5)	110 (67.9)	523 (71.1)
Manquant	189 (21.1)	40 (24.7)	149 (20.3)
Chimiothérapie préalable			
Oui	461 (51.4)	69 (42.6)	392 (53.3)
Non	436 (48.6)	93 (57.4)	343 (46.7)

- Suivi moyen 5,98 ans, identique chez patientes traitées ou non par BP
- 47% patientes N+
- 74% patientes grade 2 ou 3
- 51 % chimiothérapie adjuvante
- Moins de chimiothérapie chez les patientes BP+

Résultats : caractéristiques osseuses

Tableau 4 : Caractéristiques osseuses de la population

	n (%)
T-Score \leq -2,5 à au moins 1 site	144 (16)
Antécédent de fracture ostéoporotique	127 (14.1)
Prescription bisphosphonates	162 (18)
Per os	139 (85.8)
Risédronate	103 (63.6)
Alendronate	30 (18.5)
Ibandronate	6 (3.7)
IV (Aclasta)	11 (6.8)
Per os puis IV	12 (7.4)

- Délai de prescription 0,95 an par rapport à l'évaluation osseuse initiale
- Durée moyenne d'exposition BP 3,53 ans
- Pas de cas d'ostéonécrose des maxillaires

Résultats : Facteurs oncologiques

Tableau 5 : Facteurs oncologiques associés au devenir du cancer

Caractéristiques du cancer	SSR			SSRO			SSP		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
> T1	1,82	(1,32-2,52)	0,0002	2,59	(1,66-4,04)	<0,0001	2,28	(1,41-3,68)	0,0007
N+	1,51	(1,08-2,1)	0,01	1,72	(1,09-2,70)	0,01	2,30	(1,36-3,88)	0,001
Grade tumoral (3 vs 1)	2,91	(1,78-4,75)	<0,0001	2,50	(1,37-4,57)	0,001	2,93	(1,42-6,03)	0,009
PR négatif	1,38	(0,97-1,97)	0,007	1,43	(0,90-2,29)	0,12	1,75	(1,07-2,87)	0,02
HER+	0,96	(0,50-1,84)	0,90	0,74	(0,29-1,87)	0,53	0,90	(0,36-2,25)	0,83
IMC élevé	1,03	(1,00-1,05)	0,01	1,04	(1,00-1,07)	0,01	1,02	(0,98-1,06)	0,30
Age au diagnostic	1,00	(0,99-1,02)	0,55	1,00	(0,98-1,02)	0,67	1,00	(0,98-1,03)	0,49
Chimiothérapie non vs oui	1,85	(1,31-2,61)	0,005	2,53	(1,53-4,18)	0,003	2,08	(1,21-3,56)	0,007

Abréviations : SSR survie sans rechute, SSRO survie sans rechute osseuse, SSP survie spécifique

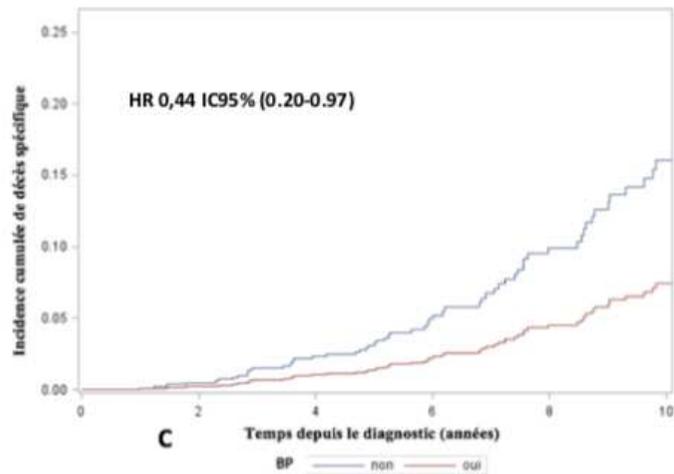
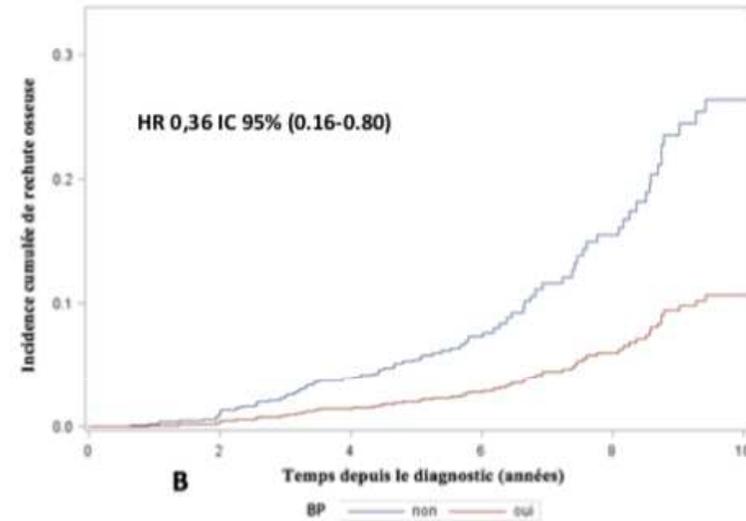
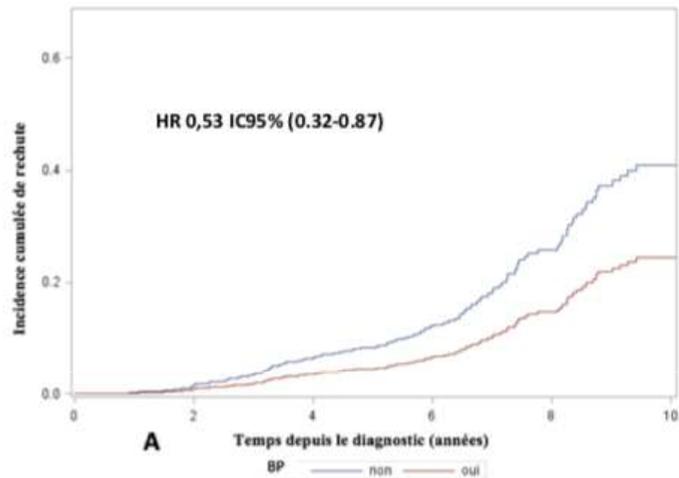
Résultats : Facteurs oncologiques

Tableau 5 : Facteurs oncologiques associés au devenir du cancer

Caractéristiques du cancer	SSR			SSRO			SSP		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
> T1	1,82	(1,32-2,52)	0,0002	2,59	(1,66-4,04)	<0,0001	2,28	(1,41-3,68)	0,0007
N+	1,51	(1,08-2,1)	0,01	1,72	(1,09-2,70)	0,01	2,30	(1,36-3,88)	0,001
Grade tumoral (3 vs 1)	2,91	(1,78-4,75)	<0,0001	2,50	(1,37-4,57)	0,001	2,93	(1,42-6,03)	0,009
PR négatif	1,38	(0,97-1,97)	0,007	1,43	(0,90-2,29)	0,12	1,75	(1,07-2,87)	0,02
HER+	0,96	(0,50-1,84)	0,90	0,74	(0,29-1,87)	0,53	0,90	(0,36-2,25)	0,83
IMC élevé	1,03	(1,00-1,05)	0,01	1,04	(1,00-1,07)	0,01	1,02	(0,98-1,06)	0,30
Age au diagnostic	1,00	(0,99-1,02)	0,55	1,00	(0,98-1,02)	0,67	1,00	(0,98-1,03)	0,49
Chimiothérapie non vs oui	1,85	(1,31-2,61)	0,005	2,53	(1,53-4,18)	0,003	2,08	(1,21-3,56)	0,007

Abréviations : SSR survie sans rechute, SSRO survie sans rechute osseuse, SSP survie spécifique

Résultats : Bisphosphonates



Comparaison des courbes par test de Gray (A) p 0,01 ; (B) p 0,01 ; (C) p 0,04

Résultats : analyse multivariée

Tableau 6 : Facteurs pronostiques en analyse multivariée

Caractéristiques du cancer	SSR			SSRO			SSP		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
> T1	1,51	(1,07-2,12)	0,01	2,12	(1,34-3,36)	0,001	2,09	(1,29-3,39)	0,002
N+	NS			NS			2,13	(1,26-3,58)	0,004
Grade tumoral (3 vs 1)	2,09	(1,23-3,54)	0,005	NS			NS		
PR négatif	NS			NS			1,68	(1,01-2,79)	0,04
HER+	NS			NS			NS		
IMC élevé	1,03	(1,00-1,05)	0,03	1,03	(1,00-1,07)	0,03	NS		
Age au diagnostic	NS			NS			NS		
Chimiothérapie non vs oui	1,52	(2,04-2,23)	0,03	2,17	(1,24-3,79)	0,006	NS		
Prescription BP oui vs non	0,66	(0,40-1,18)	0,12	0,46	(0,20-1,01)	0,055	0,42	(0,19-0,92)	0,03

Abréviations : SSR survie sans rechute, SSRO survie sans rechute osseuse, SSP survie spécifique

Résultats : analyse multivariée

Tableau 6 : Facteurs pronostiques en analyse multivariée

Caractéristiques du cancer	SSR			SSRO			SSP		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
> T1	1,51	(1,07-2,12)	0,01	2,12	(1,34-3,36)	0,001	2,09	(1,29-3,39)	0,002
N+	NS			NS			2,13	(1,26-3,58)	0,004
Grade tumoral (3 vs 1)	2,09	(1,23-3,54)	0,005	NS			NS		
PR négatif	NS			NS			1,68	(1,01-2,79)	0,04
HER+	NS			NS			NS		
IMC élevé	1,03	(1,00-1,05)	0,03	1,03	(1,00-1,07)	0,03	NS		
Age au diagnostic	NS			NS			NS		
Chimiothérapie non vs oui	1,52	(2,04-2,23)	0,03	2,17	(1,24-3,79)	0,006	NS		
Prescription BP oui vs non	0,66	(0,40-1,18)	0,12	0,46	(0,20-1,01)	0,055	0,42	(0,19-0,92)	0,03

Abréviations : SSR survie sans rechute, SSRO survie sans rechute osseuse, SSP survie spécifique

Discussion

➤ Notre étude

Amélioration significative de la survie spécifique et tendance à la diminution des métastases osseuse à la limite de la significativité statistique

Discussion

➤ Littérature

Rouach et al 2018

- 297 patientes avec ostéoporose et cancer du sein
- 145 patientes recevant Alendronate avant le diagnostic de cancer
- Suivi médian 5,6 ans
- Survenue de 9 métastases osseuses

Hazard ratio for bone metastases adjusted for tumor stage.

	HR	CI lower limit	CI upper limit	p value
Age at diagnosis (per year)	1.108	0.998	1.231	0.057
BMI (per 1 Kg/m ²)	0.919	0.702	1.202	0.536
Tumor size>3 cm	0.414	0.051	3.327	0.407
Lymph nodes positive	7.429	1.347	40.988	0.021
Estrogen receptor positive	0.532	0.071	3.987	0.539
Bisphosphonate exposure	0.032	0.004	0.451	0.009

Discussion

➤ Littérature

Rouach et al 2018

- 297 patientes avec ostéoporose et cancer du sein
- 145 patientes recevant Alendronate avant le diagnostic de cancer
- Suivi médian 5,6 ans
- Survenue de 9 métastases osseuses

Hazard ratio for bone metastases adjusted for tumor stage.

	HR	CI lower limit	CI upper limit	p value
Age at diagnosis (per year)	1.108	0.998	1.231	0.057
BMI (per 1 Kg/m ²)	0.919	0.702	1.202	0.536
Tumor size>3 cm	0.414	0.051	3.327	0.407
Lymph nodes positive	7.429	1.347	40.988	0.021
Estrogen receptor positive	0.532	0.071	3.987	0.539
Bisphosphonate exposure	0.032	0.004	0.451	0.009

Discussion

➤ Littérature

Bouvard et al 2018

- 450 patientes ménopausées avec cancer du sein RE + et évaluation osseuse avant IA
- 159 patientes BP + Vitamine D pendant 5 ans
- Risedronate, Alendronate, Ac zoledronique
- Suivi moyen 10 ans
- 75 rechutes, 79 décès

Multivariate survival analysis for prognostic factors of breast cancer.

Characteristics	Breast cancer–free survival			Overall survival		
	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>P</i>
Age at diagnosis (years)	1.03	0.99–1.05	0.05	1.07	1.04–1.10	<0.01
Tumour size (cm)	1.32	1.13–1.54	<0.01	1.12	0.94–1.33	0.21
Nodal involvement (n)	1.07	1.01–1.13	0.03	1.07	1.00–1.14	0.05
Positive PR	0.77	0.40–1.47	0.42	0.58	0.32–1.05	0.07
BMI (kg/m ²)	1.02	0.98–1.07	0.34	0.98	0.93–1.03	0.37
Bisphosphonates	0.51	0.27–0.95	0.03	0.46	0.25–0.84	0.01
25(OH)vitamin D deficiency	1.37	0.69–2.73	0.37	1.85	1.01–3.38	0.04

Discussion

➤ Littérature

Bouvard et al 2018

- 450 patientes ménopausées avec cancer du sein RE + et évaluation osseuse avant IA
- 159 patientes BP + Vitamine D pendant 5 ans
- Risedronate, Alendronate, Ac zoledronique
- Suivi moyen 10 ans
- 75 rechutes, 79 décès

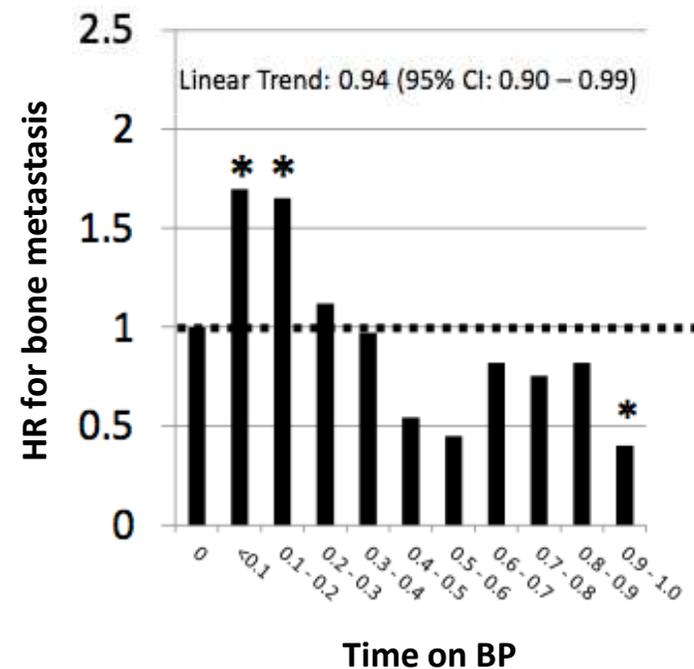
Multivariate survival analysis for prognostic factors of breast cancer.

Characteristics	Breast cancer–free survival			Overall survival		
	HR	95% CI	<i>P</i>	HR	95% CI	<i>P</i>
Age at diagnosis (years)	1.03	0.99–1.05	0.05	1.07	1.04–1.10	<0.01
Tumour size (cm)	1.32	1.13–1.54	<0.01	1.12	0.94–1.33	0.21
Nodal involvement (n)	1.07	1.01–1.13	0.03	1.07	1.00–1.14	0.05
Positive PR	0.77	0.40–1.47	0.42	0.58	0.32–1.05	0.07
BMI (kg/m ²)	1.02	0.98–1.07	0.34	0.98	0.93–1.03	0.37
Bisphosphonates	0.51	0.27–0.95	0.03	0.46	0.25–0.84	0.01
25(OH)vitamin D deficiency	1.37	0.69–2.73	0.37	1.85	1.01–3.38	0.04

Discussion

➤ Exposition aux bisphosphonates

- **Notre étude** : pas de stratification en fonction de la durée d'exposition
- **Kremer et al 2014**
 - 21664 patientes avec cancer du sein
 - Majoritairement ménopausées
 - 25% BP oraux pour ostéoporose
 - 1437 métastases osseuses, 4355 décès
 - Diminution risque méta os et mortalité
 - Effet dose des BP



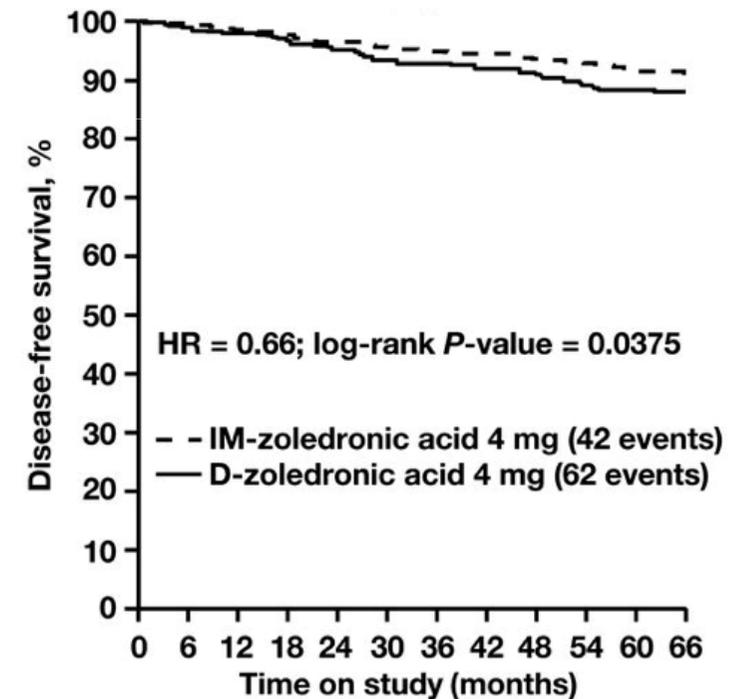
Discussion

➤ Exposition aux bisphosphonates

- **Notre étude** : délai de prescription 0,95 ans après bilan initial

- **ZO-Fast** :

- 1065 patientes ménopausées sous IA
- Zoledronate immédiat ou retardé (11,8 mois)
- Durée de suivi 5 ans
- 104 rechutes



Discussion

➤ Limites

- Recueil rétrospectif des données
- Durées de suivi hétérogènes
- Analyse ODM et vitamine D en cours

Conclusions

- Notre étude : Amélioration significative de la survie spécifique et tendance à la diminution des métastases osseuse
- Intérêt d'un traitement par inhibiteur de la résorption pour diminuer le risque de métastases osseuses chez les patientes ayant un cancer du sein ?
 - Plusieurs études en faveur d'un traitement par bisphosphate
 - Publications en cours sur le traitement par denosumab (ABCSSG-18, D-CARE)

