

HORMONOTHÉRAPIE

Dans le traitement du cancer du sein

Dr Delphine GARBAY, Oncologue médicale
Clinique TIVOLI, Bordeaux



INTRODUCTION - PRINCIPES GÉNÉRAUX

INTRODUCTION - DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

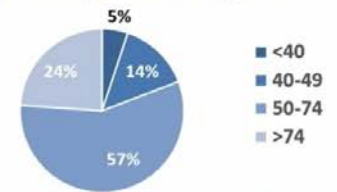
- ✓ **61214 nouveaux cas cancer du sein estimés en France en 2023, 12000 décès**
- ✓ **33% des cancers de la femme**
- ✓ **Age médian au diagnostic 64 ans**
- ✓ **France parmi les pays au plus fort taux d'incidence avec d'autres pays européens, USA et Australie**
- ✓ **Augmentation de l'incidence des cancers du sein entre 1990 (30000) et 2023 (61000), mortalité stable, ralentissement de la hausse depuis 2010:**

En nombre, en particulier pour +âgées: évolution démographique accroissement et vieillissement de la population

En taux d'incidence lié évolution aux FR (hormonaux/reproductifs, environnementaux/ comportementaux) +/- modification de diagnostic (DO/DI)

- ✓ **Augmentation continue pour les plus jeunes et les plus âgées, hétérogène pour classe 50-70 ans**
- ✓ **Survie globale 88% à 5 ans et 76% à 10 ans (variation importante selon stade, âge ...)**

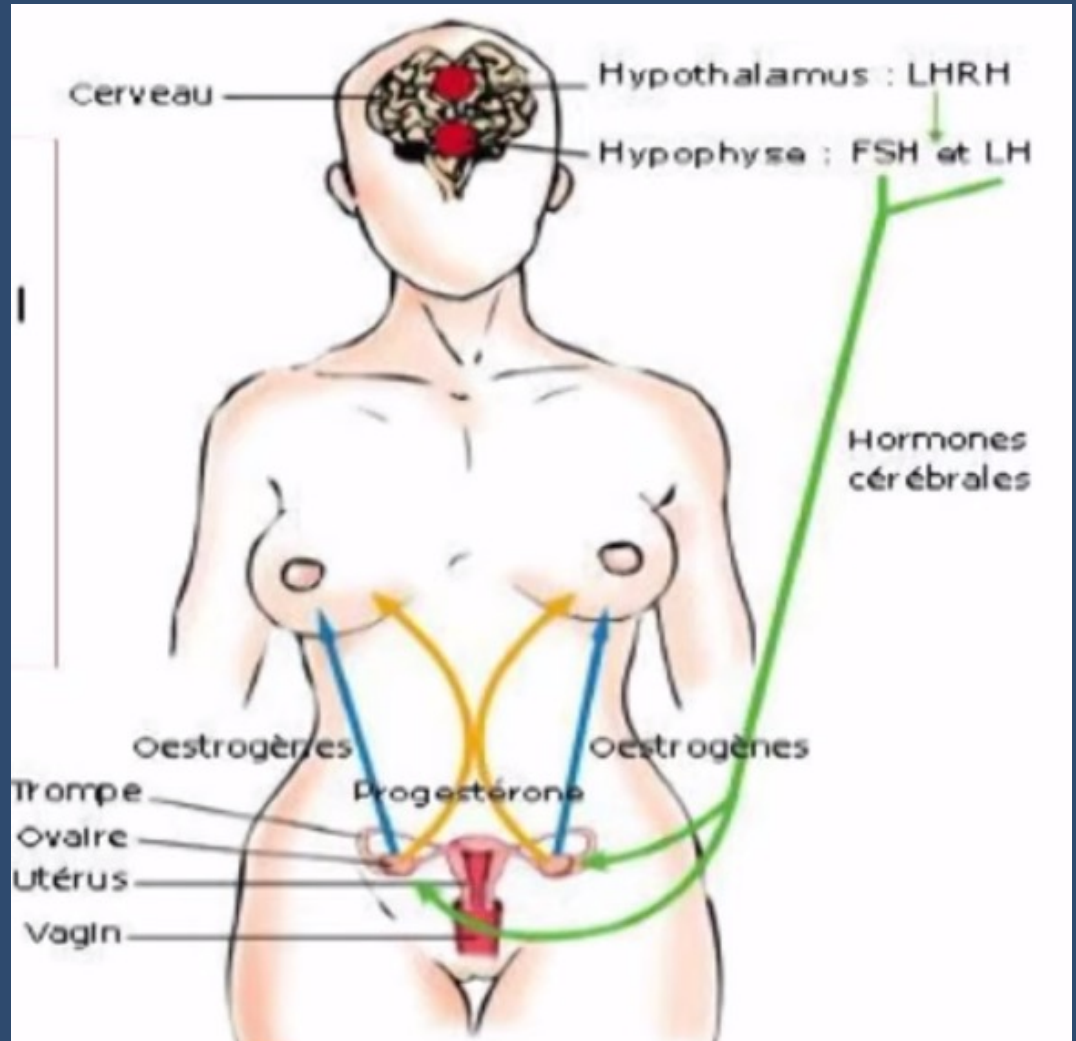
Répartition par classes d'âge 2023



Introduction : axe gonadotrope

« HORMONO-THERAPIE »

Traitement anti-hormonal
qui cible les voies hormones
sexuelles féminines
(oestradiol et progestérone)



Introduction : action des œstrogènes

- Cerveau:

- Aident à réguler la température corporelle

- Sein:

- Stimulent le développement de la puberté et préparent les glandes mammaires à la production de lait maternelle

- Ovaires:

- Stimulent la maturation et déclenchent le cycle menstruel

- Utérus:

- Stimulent la maturation et préparent l'utérus au développement du fœtus

- Vagin:

- Stimulent la maturation et contribuent au maintien de la lubrification et de l'épaisseur de la muqueuse vaginale

- Cœur et foie:

Régulent la

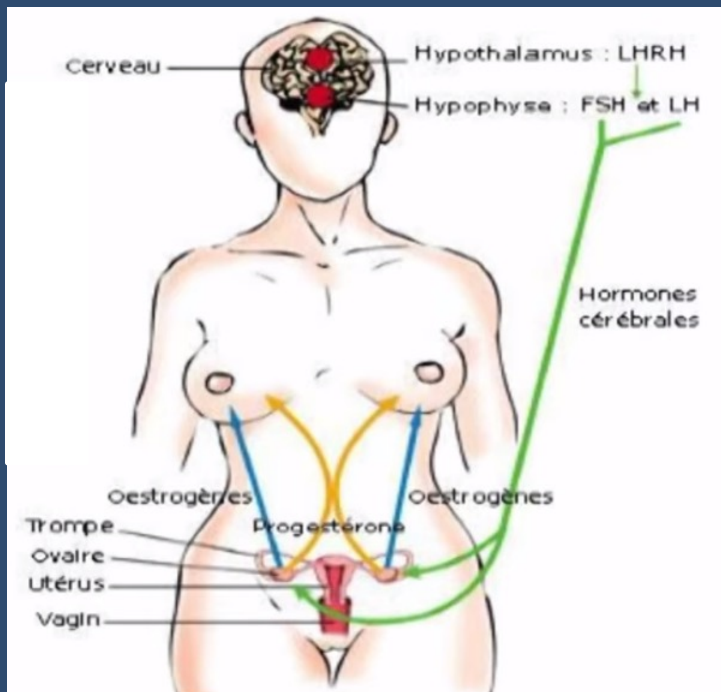
synthèse de

- cholestérol : diminution plaque athéromateuse

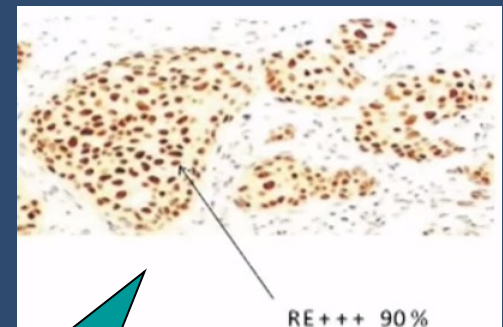


- Os:

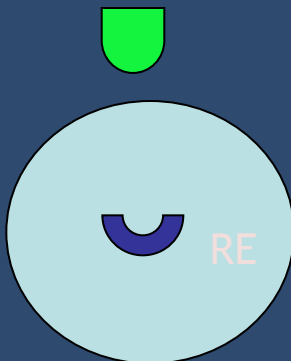
Contribuent au maintien de la densité minérale osseuse



Détermination laboratoire sur biopsie expression RE et RP au niveau des cellules cancéreuse par immuno histo chimie : $\geq 10\%$ des cellules marquées

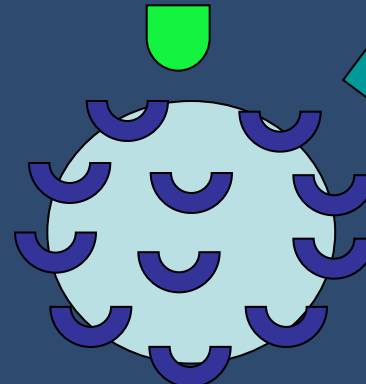


ESTRADIOL



Cellule normale

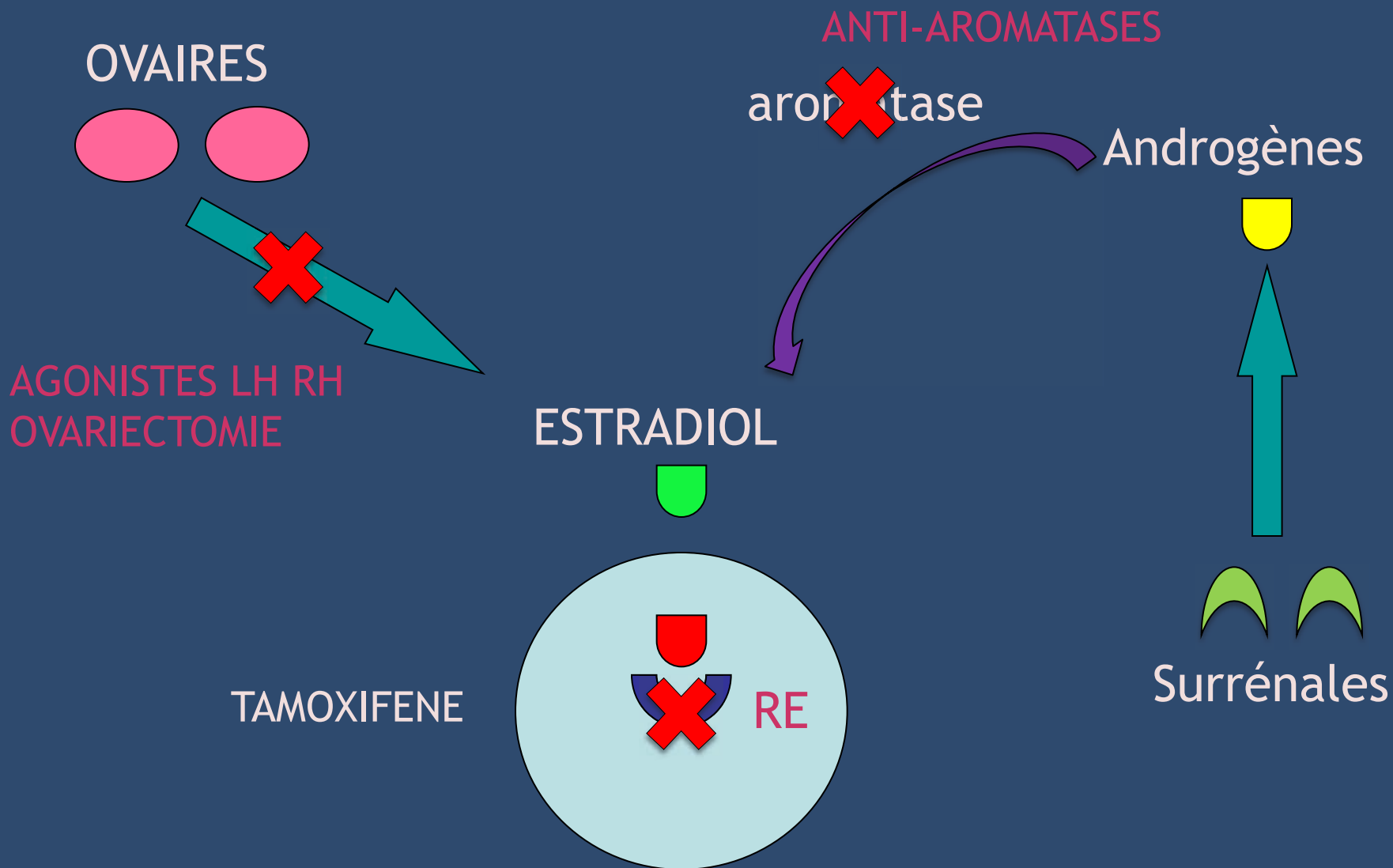
ESTRADIOL



Cellule cancéreuse

Environ 75% des cancers du sein expriment RE et/ou RP

Stimulation croissance cellulaire



Hormonothérapie and Co pour traiter le cancer du sein

- ✓ **Classes médicamenteuses de traitements anti-hormonaux:**
 - ✓ **ANTI-AROMATASES** : Anastrozole, Létrozole, Exesmetane
 - ✓ **ANTI-OESTROGENES** : Tamoxifène (SERM), Fulvestrant (SERD)
 - ✓ **AGONISTES** de la LR RH : Triptoréline, Goséréline

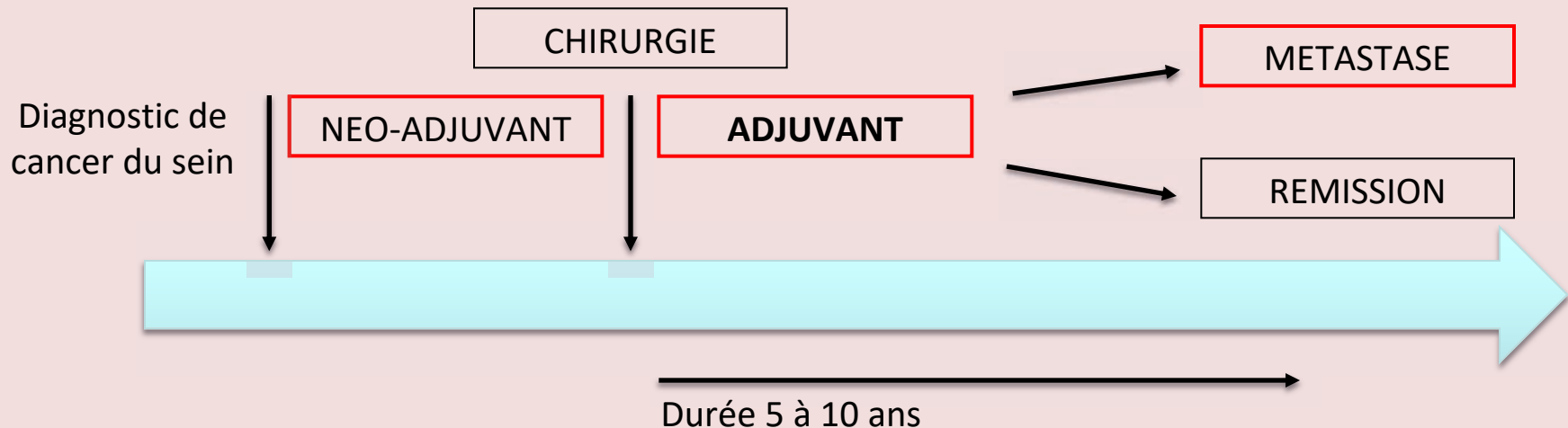
- ✓ **Traitements éventuellement associés à l'hormonothérapie (potentialiser hormonothérapie ou en réverser un échappement) :**
 - ✓ **ANTI CDK 4/6** : Palbociclib (Ibrance), Ribociclib (Kisqali), Abémaciclib (Verzénios)
 - ✓ **ANTI mTOR**: Evérolimus (Afinitor)

Indications des traitements anti-hormonaux

Traitement Néo adjuvant

Traitement Adjuvant

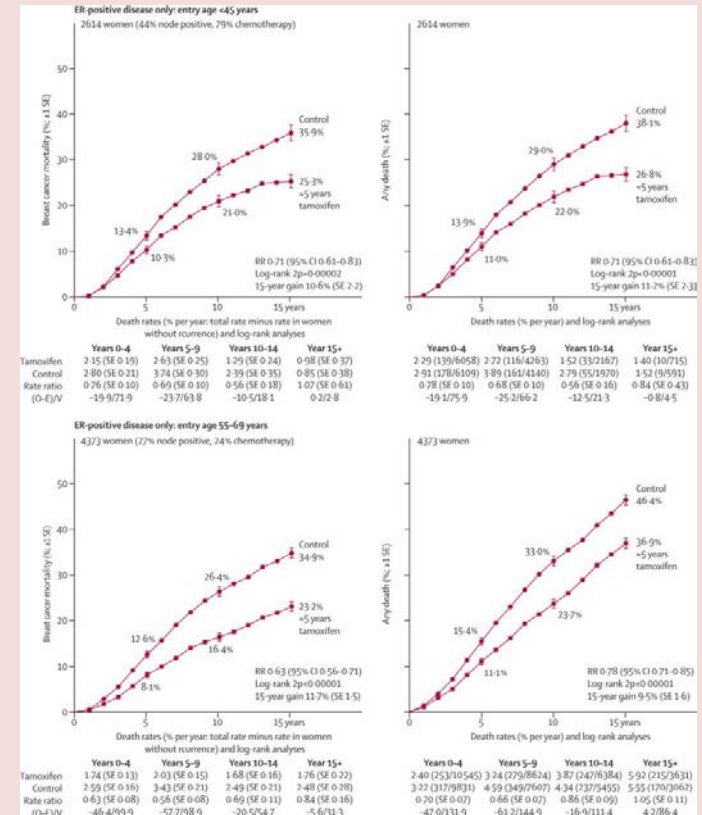
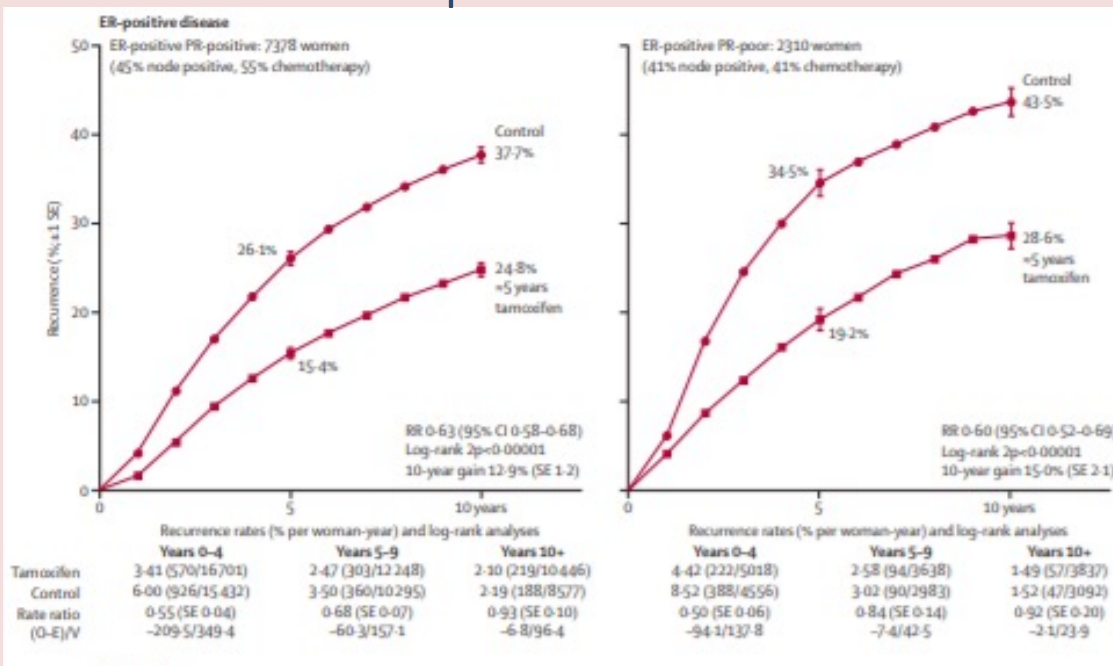
Traitement de la récurrence métastatique ou de la maladie métastatique d'emblée



Les études cliniques: TAMOXIFENE adjuvant

Des preuves majeures d'efficacité majeure

48310 patientes

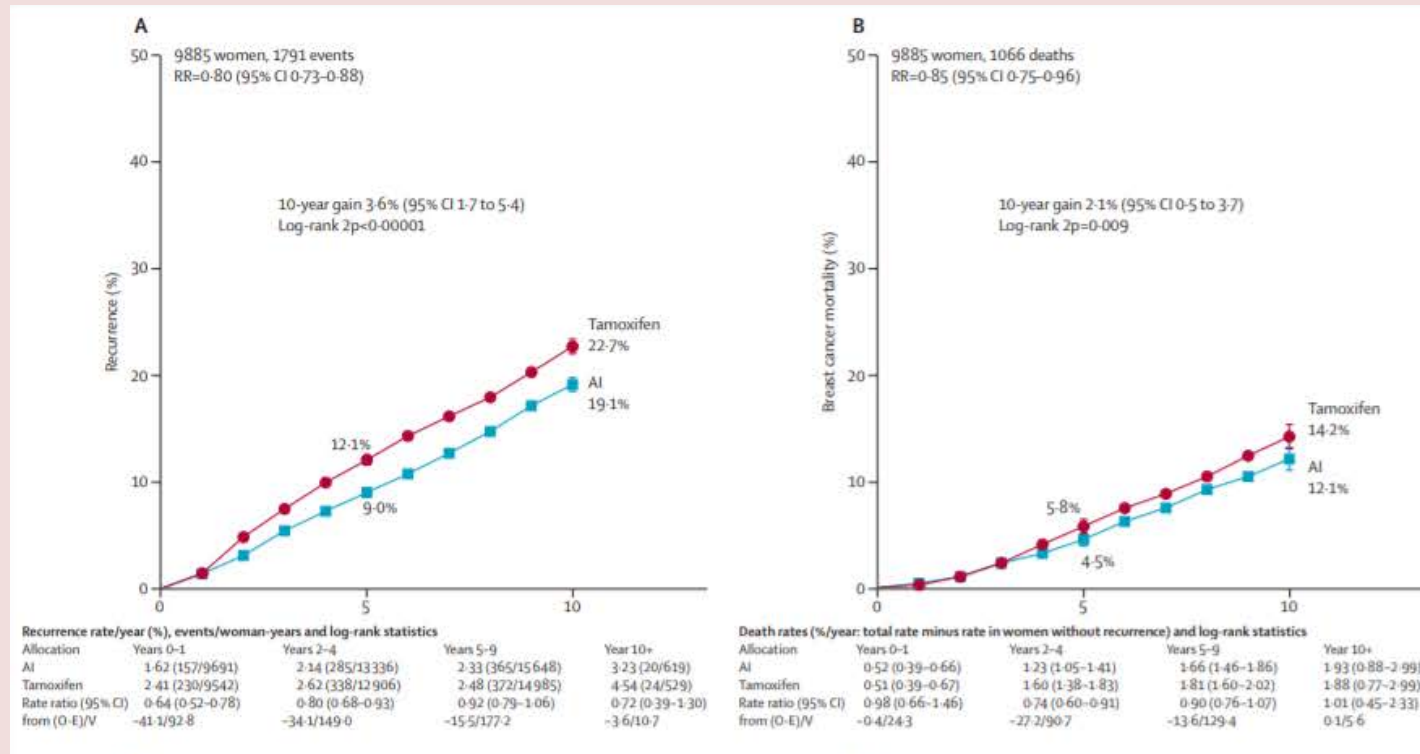


A 15 ans de recul :

- Diminution du risque annuel de rechute 41%
- Diminution du risque annuel de décès de 34 %

Les études cliniques: ANTI-AROMATASES après ménopause

Hormonothérapie adjuvante par TAMOXIFENE vs ANTI-AROMATASES pendant 5 ans chez femmes ménopausée

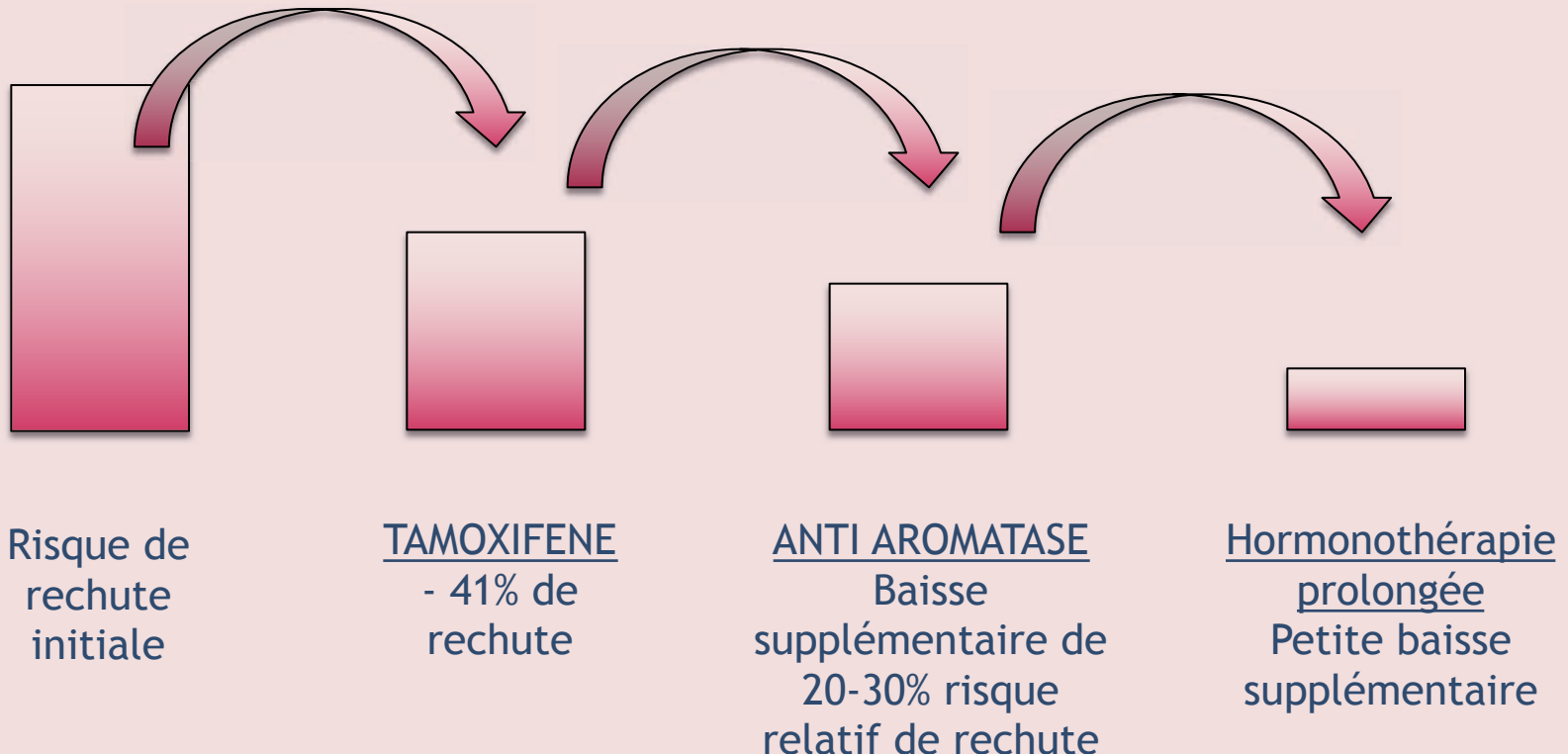


Réduction relative de rechute 20-30%

But des traitements anti-hormonaux adjuvants

Diminuer les risques de rechute localement ou à distance après le traitement local d'un cancer du sein RH+

Plus de guérisons!



QUELLE MOLÉCULE? POUR QUI?

Indications traitements anti-hormonaux adjuvants

Après le traitement local d'un cancer du sein RH+ (RE et/ou RP $\geq$ 10%), HER2 positif ou non, > 2mm

- ✓ Les médicaments sont utilisés dans le cadre de leur AMM, à savoir :
 - * Tamoxifène : 20 mg par jour
 - * Inhibiteurs de l'aromatase (IA) : Anastrozole, Letrozole, Exemestane
- ✓ Adjonction suppression ovarienne :
 - * agoniste de la LH-RH ou ovariectomie bilatérale par coelioscopie peut être discutée
- ✓ **Femme ménopausée: ANTI-AROMATASE durant 5 ans (voire 10 ans)**
Options: 2,5 ans Tamoxifène et 2,5 ans IA
- ✓ **Femme non ménopausée: TAMOXIFENE durant 5 ans (à 10 ans)**
Options : SUPPRESSION FONCTION OVARIENNE EN ASSOCIATION au Tamoxifène ou IA

Choix du traitement anti-hormonal

- ✓ Dépend du **statut ménopausique**:
 - une aménorrhée spontanée d'une durée minimale de un an,
 - une aménorrhée chimio-induite d'une durée minimale de deux ans.
- ✓ **De la patiente** (ATCD de thrombose veineuse, ostéoporose...)
- ✓ De la **tolérance** du traitement anti-hormonal
- ✓ Des facteurs **pronostiques**
- ✓ Avenir: signatures moléculaires, nouveaux outils : ADNt circulant...

Pourquoi le traitement anti-hormonal fait-il aussi peur...

- ✓ Effets secondaires potentiels
- ✓ Traitement adjuvant d'une maladie invisible voire virtuelle: d'un risque!
- ✓ Effets bénéfiques non mesurables
- ✓ Rappel au quotidien de la maladie
- ✓ Mauvaise réputation !!...

Principaux effets secondaires: Tamoxifène

- ✓ **Troubles gynécologiques:** pertes gynécologiques blanches, kystes ovariens, cycles irréguliers avant la ménopause
- ✓ Risque de prise de poids
- ✓ Bouffées de chaleur après la ménopause
- ✓ Rare: minime baisse de globules, nausées
- ✓ Rare: **risque de thrombose veineuse profonde:** rechercher notion de ATCD personnel ou familiale, mesures préventives ++ (bas de contention pour voyages...)
- ✓ Exceptionnel: risque **cancer endomètre** (surveillance gynécologique)
- ✓ **absence d'effet contraceptif** et risque **tératogène** du tamoxifène
- ✓ Interactions médicamenteuses (**antidépresseurs:** fluoxétine et paroxétine)

Principaux effets secondaires: Anti-aromatases

- ✓ **Douleurs articulaires**, musculaires, tendinites, canal carpien ... (60%)
- ✓ Bouffées de chaleur
- ✓ Fatigue, troubles du sommeil
- ✓ Sécheresse vaginale, troubles de la sexualité
- ✓ Majoration risque **ostéoporose – risque fracturaire**:
 - ✓ DMO en début de traitement, et renouvelée en fonction du T score initial.
 - ✓ biphosphonates cas d'ostéoporose. En cas d'ostéopénie, contrôle DMO à deux ans.
- ✓ Risque majorée de **dyslipidémie**
 - ✓ Pas d'augmentation démontrée de risque cardio-vasculaire, surveillance biologique selon FR
- ✓ perturbations des tests hépatiques
- ✓ Perte minime de cheveux (10%)

- ✓ En cas de problème de tolérance, contacter médecin, un changement de traitement sera privilégié par rapport à un arrêt d'hormonothérapie : passage à autre IA ou relais par tamoxifène.

Optimiser la prise en charge : MULTI DISCIPLINARITE

Tout mettre en œuvre pour l'adhésion et l'observance

Etude CANTO (pour CANcer Toxicities) *Ann Oncol 2019*

- ✓ Évaluation qualité de vie au diagnostic, 1 an puis 2 ans de 4 262 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé (stade I à III)
- ✓ dégradation globale de la qualité de vie deux ans après le diagnostic, mais **plus importante chez les patientes ayant reçu de l'hormonothérapie**, surtout après la ménopause. A contrario, l'impact de la chimiothérapie est plus important sur la qualité de vie des femmes non-ménopausées, particulièrement sur la détérioration des fonctions cognitives
- ✓ Démonstration pour la première fois que **les traitements antihormonaux n'ont pas un impact plus faible** que la chimiothérapie sur la qualité de vie des femmes: la détérioration qui se déclare au diagnostic, **persiste deux ans après alors que l'impact de la chimiothérapie est plus transitoire**

Optimiser réussite traitement anti-hormonal

✓ INFORMER +++ :

- ✓ modalités, effets secondaires, durée, effets bénéfiques non mesurables, rassurer

✓ PREVENIR SOUTENIR+++ :

- ✓ rôle primordial de la kinésithérapie, de l'activité physique
- ✓ régime équilibré, stop tabac
- ✓ homéopathie, acupuncture, sophrologie
- ✓ psychologue, thérapies cognitivo-comportementales,
- ✓ médecin traitant, spécialistes (gynéco, rhumato, chir-reconstruction, sexo),
- ✓ aider à retrouver confiance/estime de soi,
- ✓ aide réinsertion socio professionnel si nécessaire
- ✓ Bouffées de chaleur: sport, arrêt tabac, homéopathie, acupuncture, ou parfois intervention médicamenteuse

✓ ACCOMPAGNER +++ :

- ✓ suivi onco, gynéco, kiné, médecin traitant, chirurgien, rhumato, IDE de coordination, programmes d'éducation thérapeutique...
- ✓ Associations (LISA-parcours de soins, ligue,...)

Optimiser la prise en charge : MULTI DISCIPLINARITE

Tout mettre en œuvre pour l'adhésion et l'observance

✓ INFORMER +++ :

- ✓ modalités, effets secondaires, durée,
- ✓ effets bénéfiques non mesurables,
- ✓ rassurer (effets secondaires fréquents mais très exceptionnellement graves)

✓ PREVENIR +++ :

- ✓ rôle primordial de la kinésithérapie, de l'activité physique
- ✓ régime équilibré (fruits et légumes, laitages, limiter viandes rouges et boissons alcoolisées), stop tabac
- ✓ ETP

✓ ACCOMPAGNER +++ :

- ✓ suivi onco, gynéco, kiné, médecin traitant, chirurgien, rhumato, IDE de coordination
- ✓ relais/liens entre praticiens
- ✓ Associations (LISA-parcours de soins, ligue,...)

Optimiser la prise en charge : MULTI DISCIPLINARITE

Tout mettre en œuvre pour l'adhésion et l'observance

✓ ECOUTER +++ :

- ✓ être attentif aux toxicités, ne pas les sous-estimer, ni leur impact dans la qualité de vie,
- ✓ craintes (perte féminité, rappel au quotidien du cancer)

✓ SOUTENIR +++ :

- ✓ Rôle primordial des soignants: médecin traitant, kinésithérapeutes, spécialistes (gynéco, rhumato, chir-reconstruction, sexo),
- ✓ rôle primordial des soins de support: activité physique, homéopathie, acupuncture, sophrologie,
- ✓ psychologue, thérapies cognitivo-comportementales, aider à retrouver confiance/estime de soi
- ✓ Bouffées de chaleur: sport, arrêt tabac, homéo, acupuncture, ou parfois intervention médicamenteuse (séréllys, effexor, oxybutinine)

✓ Aider RESINSERTION SOCIO PROFESSIONNELLE si nécessaire

CHOIX ET OPTIMISATION DE L'HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE?



FEMMES NON MÉNOPAUSÉES

Le type d'hormonothérapie dépend des facteurs de risque de rechute: le choix de l'HT pourra être discuté avec la patiente selon le bénéfice escompté et l'acceptation des différents effets indésirables.

Les trois principaux facteurs de risque: $N+ \geq 4$, âge < 35 ans, grade II ou III.

- ✓ **Risque faible ou modéré: standard est le tamoxifène pendant 5 ans.**
 - ✓ suppression ovarienne (sans IA) peut être discutée en cas de contre-indication au tamoxifène (antécédents thrombo-emboliques, obésité morbide). Equivalence non démontrée.
 - ✓ Option : Passage tamoxifène vers IA chez une patiente qui devient ménopausée en cours de traitement, pour une durée totale de l'hormonothérapie de 5 ans

- ✓ **Risque élevé : suppression ovarienne + tamoxifène ou suppression ovarienne + exemestane**
 - ✓ suppression ovarienne et exemestane ++ en cas de $N+ \geq 4$
 - ✓ Remarque : effets indésirables méconnus à long terme de ces associations.

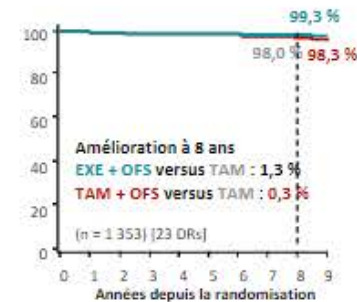
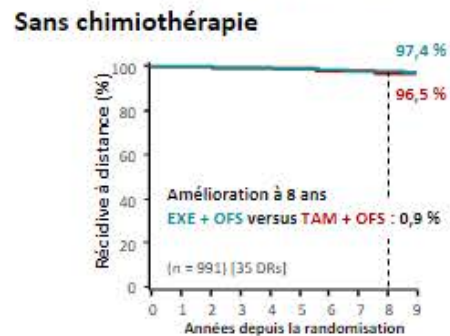
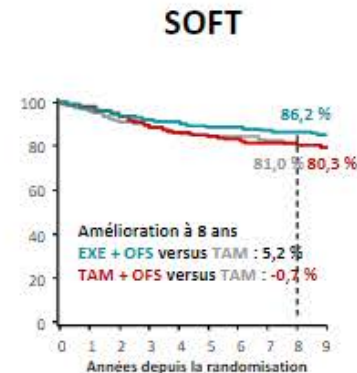
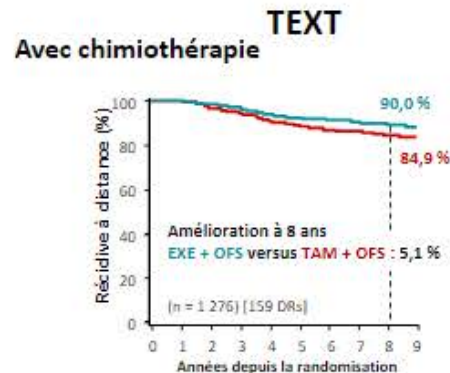
FEMMES NON MÉNOPAUSÉES

HT adjuvante femme non ménopausées: ETUDES TEXT et SOFT Amélioration survie sans récurrence

Ménopause induite+IA
> Tam
mais...
pas d'amélioration en
SG à 8ans

- < 35 ans
- ≥ 4 ganglions N+
- Post-chimiothérapie
- Signature moléculaire à haut risque???

Analyse de la récurrence à distance à 8 ans





FEMMES MÉNOPAUSÉES

HT adjuvante femme non ménopausées: ETUDES TEXT et SOFT

Tolérance de la suppression de la fonction ovarienne

- ✓ **Majoration des effets secondaires liés à la ménopause induite**
 - ✓ Bouffées de chaleur,
 - ✓ Insomnie, dépression
 - ✓ Troubles sexuels avec baisse de la libido, sécheresse vaginale, dyspareunie
- ✓ **Si IA : 31,4% d'effets indésirables de grade 3 ou 4 vs 23% tam**
 - ✓ Douleurs musculo-squelettiques
 - ✓ Altération densité osseuse
- ✓ **Altération de l'observance:**
 - ✓ Arrêt de traitement 24,9% à 4 ans dans le bras avec suppression de la fonction ovarienne
- ✓ **Implications ultérieures?**
 - ✓ HTA? Diabète? Ostéoporose?



FEMMES MÉNOPAUSÉES

Le traitement anti-hormonal standard doit comporter un IA soit seul, ou selon un schéma séquentiel avec le tamoxifène.

- ✓ Un traitement par un IA d'emblée doit être préféré chez les patientes ayant des facteurs de risque de rechute précoce (N+, embolies, grade III, RP-, Her2 +) [Mauriac, 2007].
- ✓ Un traitement par tamoxifène seul demeure une option chez les patientes dont la tumeur est de bon pronostic (pT1 N0 et grade I ou II et RP> 20%), ou en cas de mauvaise tolérance des IA.

QUELLE DURÉE?

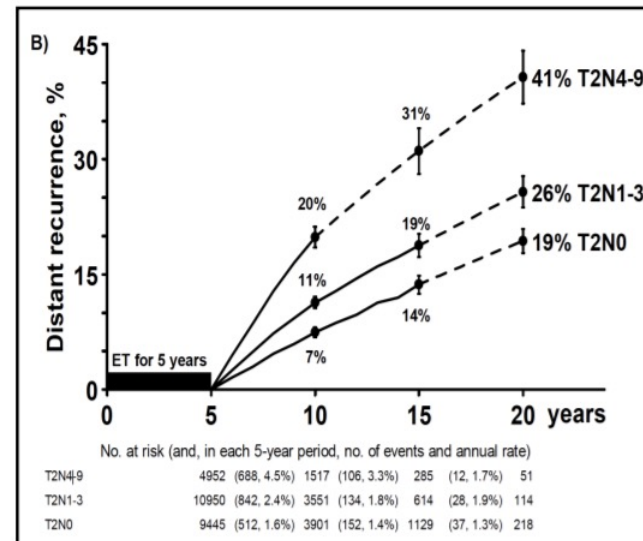
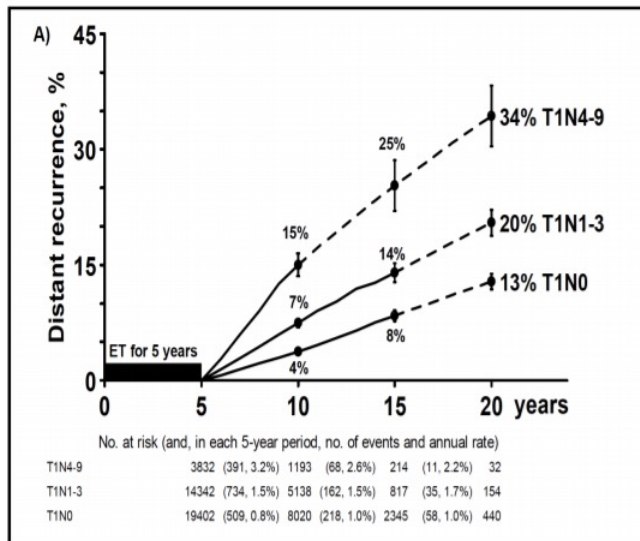
DURÉE DU TRAITEMENT ANTI-HORMONAL

La durée standard de traitement est de 5 ans.

- ✓ La prolongation de l'hormonothérapie au-delà de cinq est à discuter avec la patiente en cas de facteurs de risque de rechute tardive:
 - ✓ avant tout l'atteinte ganglionnaire (risque proportionnel au nombre de ganglions atteints)
 - ✓ En cas d'atteinte ganglionnaire limitée seront considérés un grade II ou III, l'âge jeune, la taille tumorale.
- ✓ **Un traitement prolongé (7 à 10 ans max)**
 - ✓ Est à privilégier si pN ≥ 4
 - ✓ peut être discuté en cas d'atteinte de 1-3 ganglions axillaires, en particulier chez la femme jeune (< 40 ans au diagnostic)
 - ✓ **Est toujours à DISCUTER AVEC LA PATIENTE +++**, son profil de tolérance, ses comorbidités
- ✓ En cas d'administration d'un Ag LHRH, il n'y a pas d'étude ayant évalué sa durée. Une durée de 5 ans est recommandée sur la base de l'étude SOFT.

DURÉE DU TRAITEMENT ANTI-HORMONAL

Risque à long terme

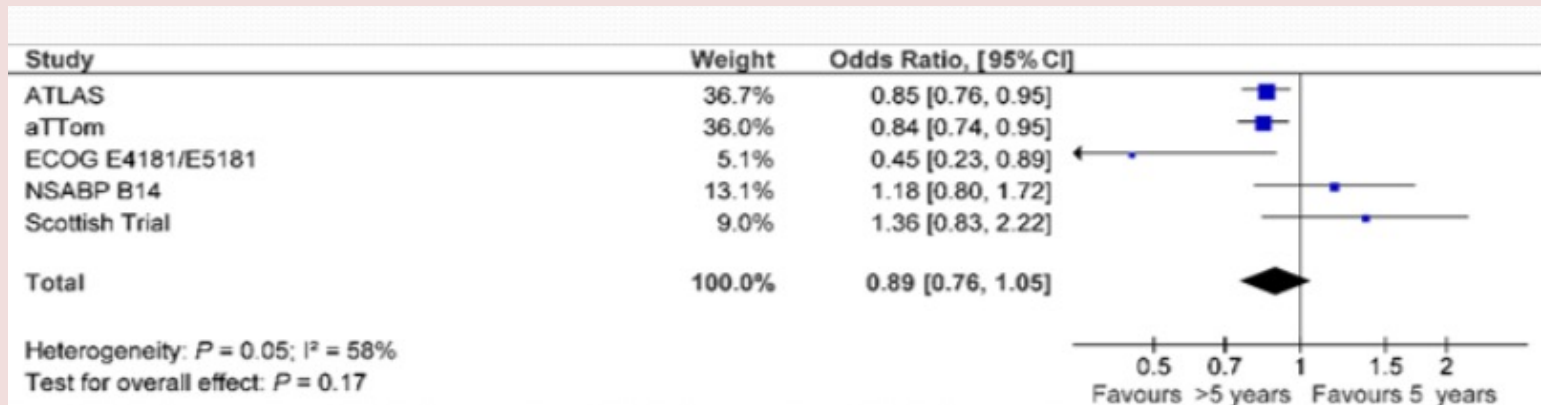


Hongchao Pan et al. NEJ, 2017; 377: 1836-46

TNM	% de rechute à 20 ans
T1N0	13%
T1N1-3	20%
T1N4-9	34%
T2N0	19%
T2N1-3	26%
T2N4-9	41%

DURÉE DU TRAITEMENT ANTI-HORMONAL

Prolonger traitement par TAMOXIFENE



Five trials comprising 21,554 patients were included. Extended adjuvant tamoxifen was not associated with a significant reduction in the risk of recurrence (OR:0.89, 95% CI 0.76–1.05, $p = 0.17$). There was no association between extended adjuvant tamoxifen and all-cause death (OR:0.99, 95% CI 0.84–1.16, $p = 0.88$). There was an apparent reduction in risk of recurrence occurring after completion of extended adjuvant tamoxifen with little evidence of effect during therapy, however, this difference was not significant (p for difference 0.10). **Subgroup analysis suggested that a greater effect size among lymph node positive patients compared with those who are lymph node negative (NNT: 25 vs. 49).** There was no apparent difference in the effect between pre- and post-menopausal patients. Endometrial carcinoma was substantially more frequent with extended adjuvant tamoxifen (OR:2.06, 95% CI 1.65–2.58, $p < 0.001$, number needed to harm:89).

DURÉE DU TRAITEMENT ANTI-HORMONAL

Prolonger traitement par ANTI AROMATASE

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 4-8, 2018

Extended aromatase inhibitor treatment following 5 or more years of endocrine therapy: a meta-analysis of 22,192 women in 11 randomized trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

Postmenopausal women with ER-positive (99%) or ER-unknown (1%) tumors in trials of:

Any third-generation AI (exemestane, anastrozole, letrozole) vs no further adjuvant therapy following:

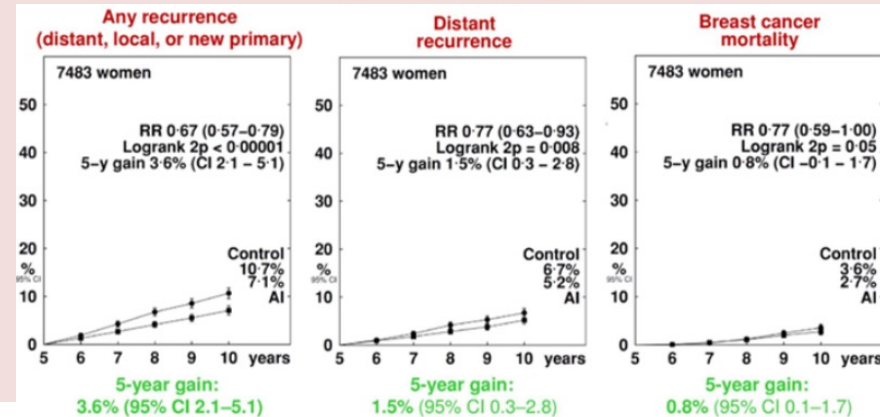
- a) **≈ 5 years of tamoxifen alone** (n=7,500)
- b) **≈ 5-10 years of tamoxifen then AI** (n=12,600)
- c) **≈ 5 years of AI alone** (n=4,800)

Gray SABCS 2018

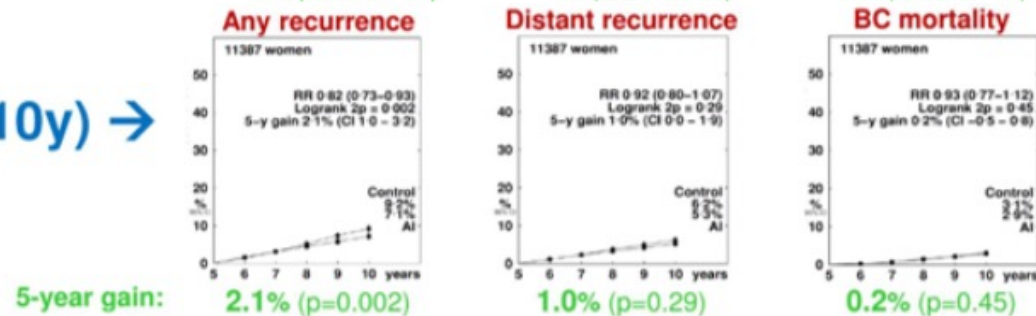
DURÉE DU TRAITEMENT ANTI-HORMONAL

Prolonger traitement par ANTI AROMATASE

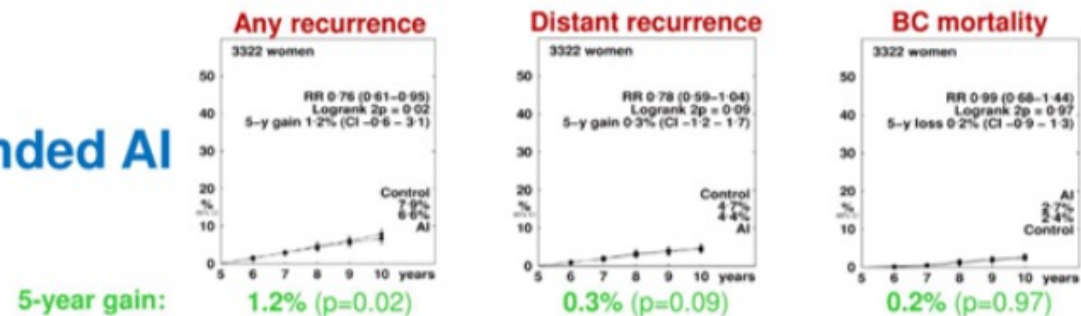
Tamoxifen → AI



Tam→AI (5-10y) →
extended AI



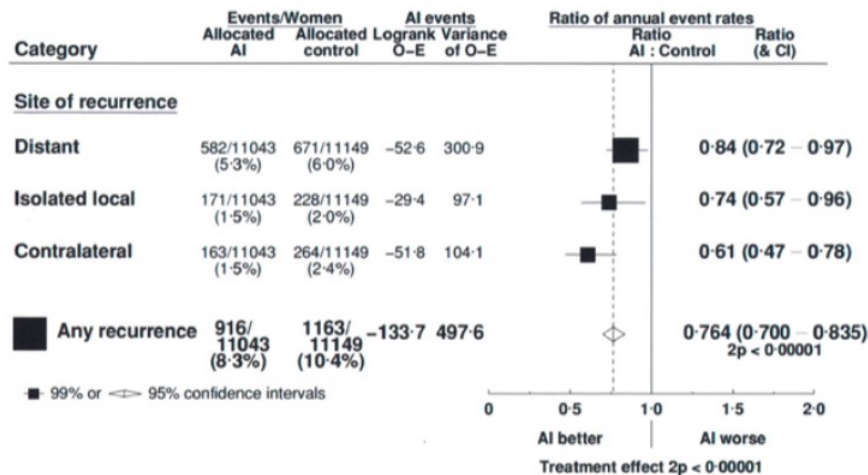
AI → extended AI



DURÉE DU TRAITEMENT ANTI-HORMONAL

Prolonger traitement par ANTI AROMATASE

Recurrence by site – combined results from all trials



San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 4-8, 2018

Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Hadar Goldvaser, Tristan A. Barnes, Boštjan Seruga, David W. Cui, Alberto Ocaña, Domen Ribnikar, Eitan Amir

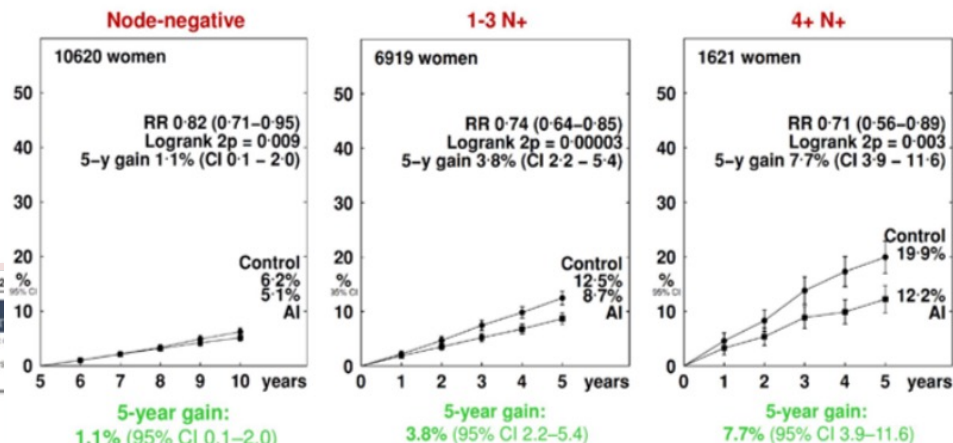
Pooled absolute risk of adverse event

Trial	Cardiovascular disease		Fractures		Treatment discontinuation for AE		Second cancers		Death without recurrence	
	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH	Absolute difference, %	NNH
ABCSG 6	+0.26	+385	-0.29	-345	+9.83	+11	NR	NR	+0.84	+120
MA.17	+0.21	+477	+0.71	+141	+1.29	+78	-0.27	-371	-0.19	-527
NSABP B-33	NR	NR	+1.01	+100	NR	NR	-0.01	-10 000	-0.64	+157
DATA	+0.58	+173	+2.35	+43	+8.57	+12	+0.61	164	NR	NR
IDEAL	+4.14	+25	+3.22	+32	+8.29	+13	NR	NR	NR	NR
MA.17R	+1.82	+55	+4.64	+22	+1.75	+58	NR	NR	+0.28	+358
NSABP B-42	+0.57	+176	+0.67	+150	+3.23	+31	-0.39	-257	+0.67	+150
Weighted pooled effect	+0.82	+122	+1.39	+72	+4.82	+21	-0.16	-625	+0.27	+371

Goldvaser et al JNCI 2018

Recurrence by nodal status – all trials

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 4-8, 2018

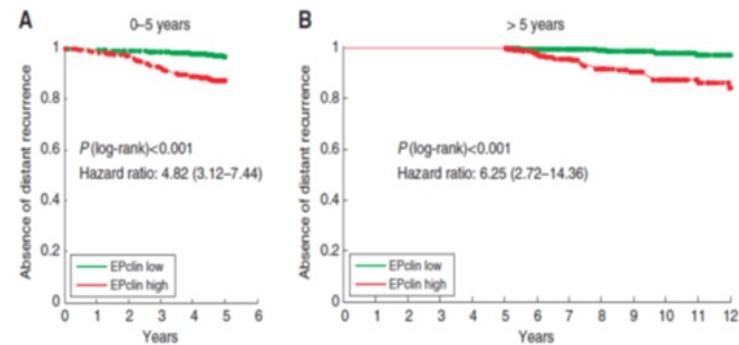


DURÉE DU TRAITEMENT ANTI-HORMONAL

Identifier les bonnes candidates

- ✓ Signature moléculaire?
- ✓ Score Histo-pronostic?
- ✓ ADN tumoral circulant?
- ✓ Observance: décline avec le temps...

EPclin et rechutes tardives



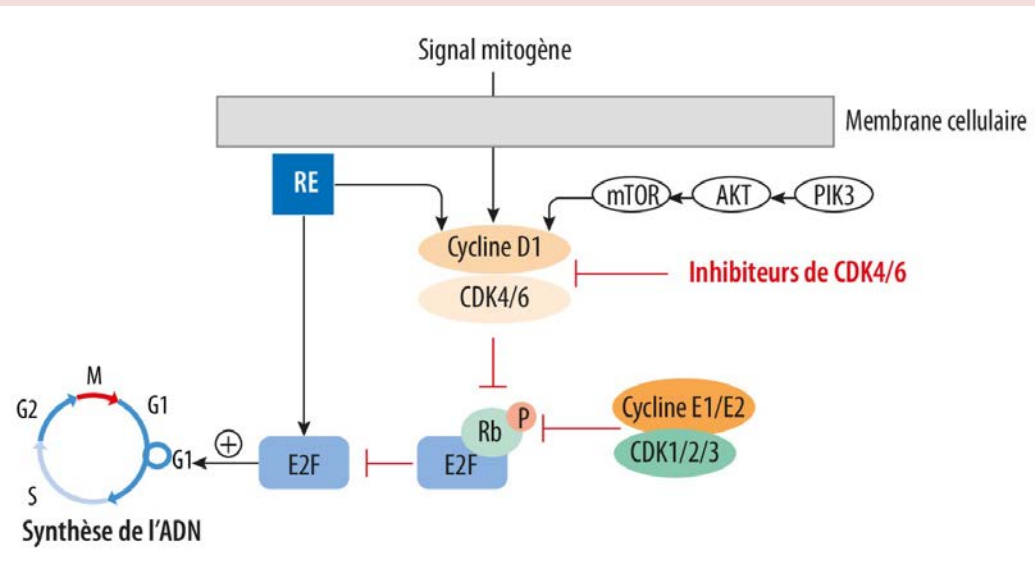
A 10 ans de suivi, 98,2% de survie sans métastase dans le groupe Epclin « low » versus 87,69%

**LA MEILLEURE HORMONOTHÉRAPIE EST CELLE À
LAQUELLE LA PATIENTE ADHÈRE ET QU'ELLE PREND!...**

QUEL AVENIR? L'AVENIR, C'EST AUJOURD'HUI!

Optimiser l'hormonothérapie pour les patientes à risque élevé

Associer des inhibiteurs du cycle cellulaire: inhibiteurs de Cycline Dependante Kinase



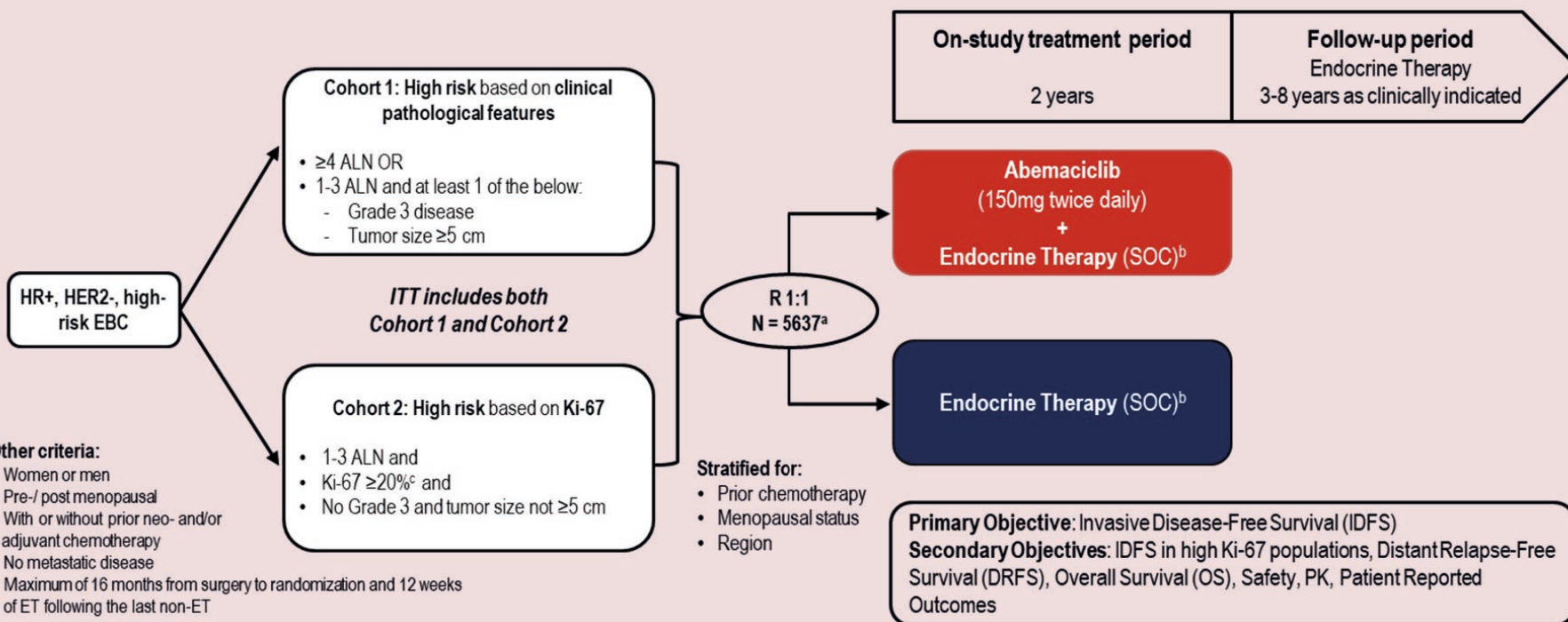
- ✓ Le complexe CDK4/6-cycline D permet le passage de la phase G1 à la phase S.
- ✓ Surexpression de la cycline D est un mécanisme de résistance à l'hormonothérapie dans les cancers du sein RH+ HER2-.
- ✓ Les inhibiteurs de CDK4/6 sont de nouvelles molécules hautement sélectives et biodisponibles par voie orale.
- ✓ 3 anti CDK4/6 mis au point et testés en association avec l'hormonothérapie : le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib.

Optimiser l'hormonothérapie pour les patientes à risque élevé

Traitement anti-hormonal et anti-CDK 4/6



Essai MonarchE : abémaciclib 3 ans



^aRecruitment from July 2017 to August 2019; ^bEndocrine therapy of physician's choice [e.g. aromatase inhibitors, tamoxifen, LHRH agonist]; ^cKi-67 expression centrally assessed in all patients from both cohorts with suitable untreated breast tissue using Ki-67 immunohistochemistry Assay by Dako/Agilent

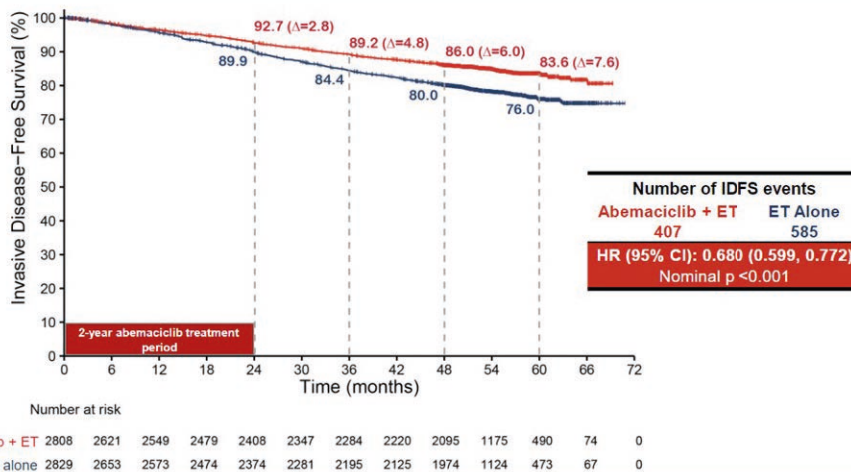
Abbreviations: ALN = positive axillary lymph nodes; CPF = clinicopathological features; HER2 = human epidermal receptor 2; HR = hormone receptor; ITT = intent-to-treat population; N = number of patients in the ITT population; R = randomized; SOC = standard of care

Optimiser l'hormonothérapie pour les patientes à risque élevé

Traitement anti-hormonal et anti-CDK 4/6

Essai MonarchE : abémaciclib 3 ans

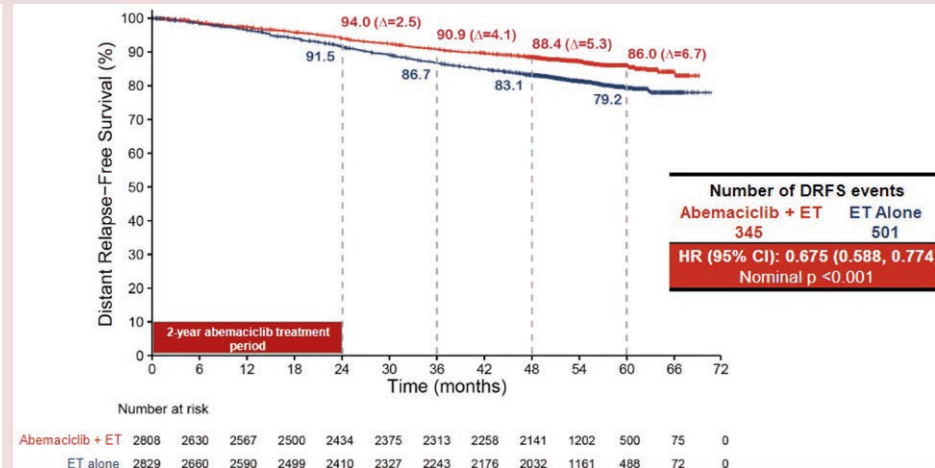
iDFS



32% reduction in the risk of developing an iDFS event.

The KM curves continue to separate and the absolute difference in iDFS rates between arms was 7.6% at 5 years

DRFS



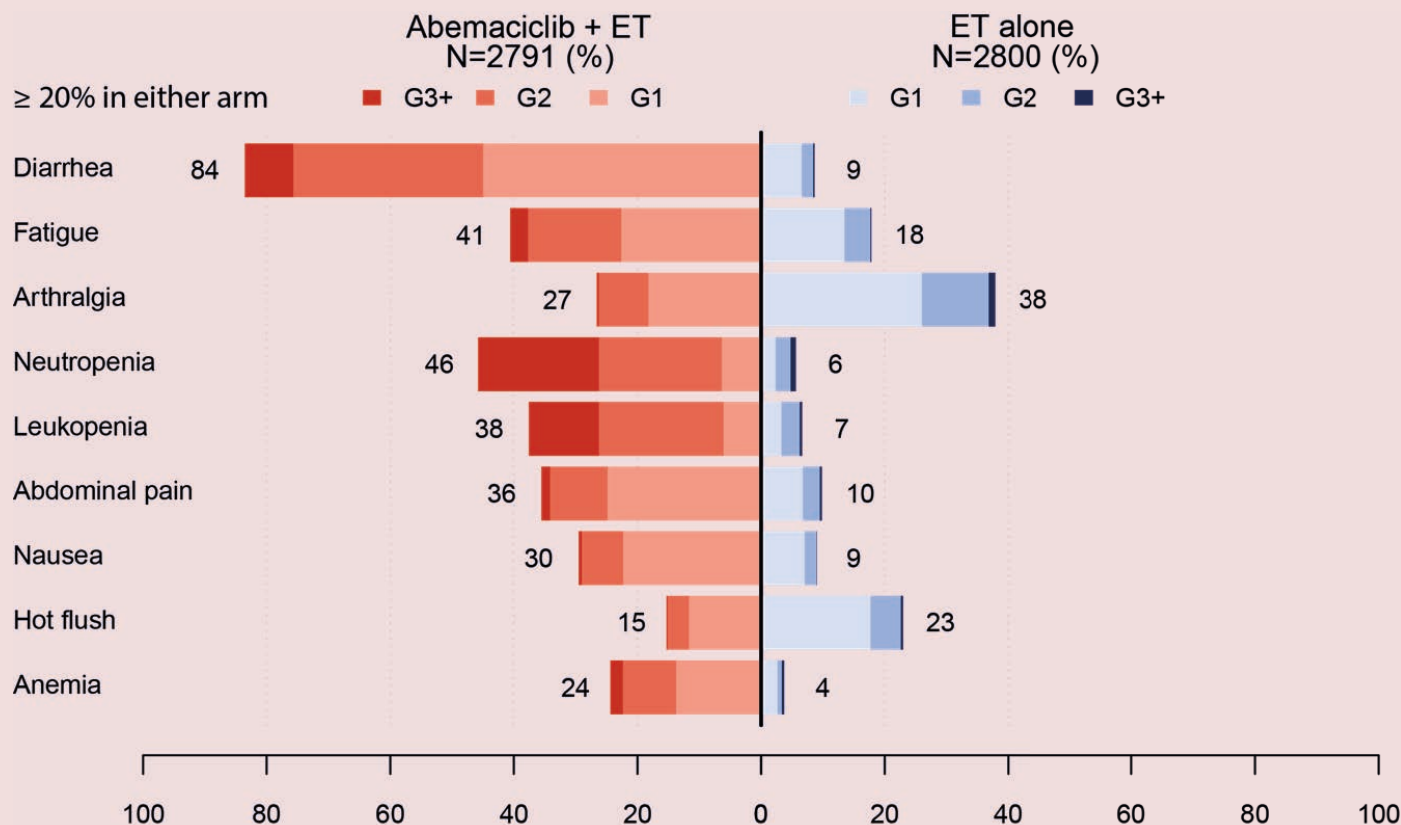
32.5% reduction in the risk of developing a DRFS event.

The KM curves continue to separate and the absolute difference in DRFS rates between arms was 6.7% at 5 years

Optimiser l'hormonothérapie pour les patientes à risque élevé

Traitement anti-hormonal et anti-CDK 4/6

Essai MonarchE : abémaciclib 3 ans



Optimiser l'hormonothérapie pour les patientes à risque élevé

Traitement anti-hormonal et anti-CDK 4/6

Suivi des patientes sous Verzénios adjuvant

ONCOLOGUE	INFIRMIER	SOINS DE SUPPORT
Consultation d’initiation-prescription	Initiation – orientation soins support – option : système suivi télésurveillance	Orientation vers spécialistes et/ou soins de support à tout moment si nécessaire:
	Appel à J15 + Bio	- LISA, coordinatrice de parcours, patiente partenaire, IDE de coordination - kiné - Psychologue - assistante sociale - APA - shiatsu - LIGUE - ...
Consultation à 1 mois (ex clin +bio)		
	Appel à M2 + Bio	
Consultation à 3 mois (ex clin +bio)	Appel(s) intermédiaire (s) suivi - Diarrhée - Bio intermédiaire si nécessaire - Observance - Ré orientation soins de support	
Consultation à 6 mois (ex clin +bio+écho-mammo)		
Consultation à 12 mois (ex clin +bio)		
Consultation à 18 mois (ex clin +bio+écho-mammo)		
Consultation à 24 mois (ex clin +bio)		

Optimiser l'hormonothérapie pour les patientes à risque élevé

AMM Traitement anti-hormonal et anti-CDK 4/6 (Verzénios) adjuvant

Verzenios en association avec une hormonothérapie est indiqué chez les patients adultes en traitement adjuvant:

- ✓ Du cancer du sein précoce avec RH positifs (France, >10 %), Her2 négatifs (score 0,1+,2+ FISH non amplifiée),
- ✓ avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute:
 - ✓ **N2 soit ≥ 4 N+ ganglions lymphatiques axillaires positifs**
 - ✓ **N1 soit 1-3 N+ et au moins l'un des critères suivants : taille de la tumeur ≥ 5 cm ou de grade 3**
- ✓ - Chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par IA comme hormonothérapie doit être associé à un agoniste de la LHRH)

Optimiser l'hormonothérapie pour les patientes à risque élevé

Traitement anti-hormonal et anti-CDK 4/6

Essai Natalee : Ribociclib 3 ans

- HR+/HER2– EBC
- Pre/postmenopausal women, men
- **Anatomic stage II^a**
- **Anatomic stage III**
- N = 5101

R 1:1

Ribociclib

400 mg/day
3 weeks on/1 week off for 36 months

+ NSA

+ **goserelin** in premenopausal women and men

NSA

+ **goserelin** in premenopausal women and men

Primary end point

- iDFS using STEEP criteria

Secondary end points

- Recurrence-free survival
- Distant disease-free survival
- OS
- PROs
- Safety and tolerability
- PK parameters

Exploratory end points

- Gene expression and alterations in tumor ctDNA/ctRNA samples

Randomization stratification

Anatomic stage: II vs III

Menopausal status: men & premenopausal women vs postmenopausal women

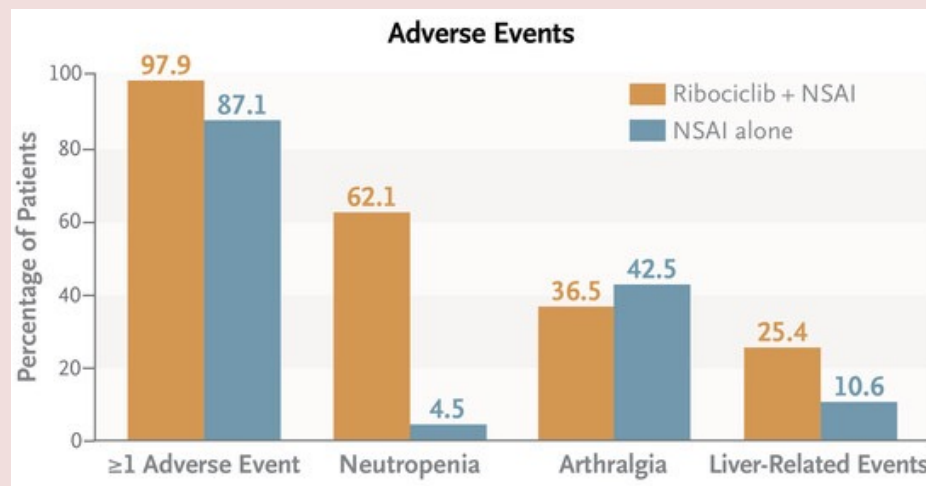
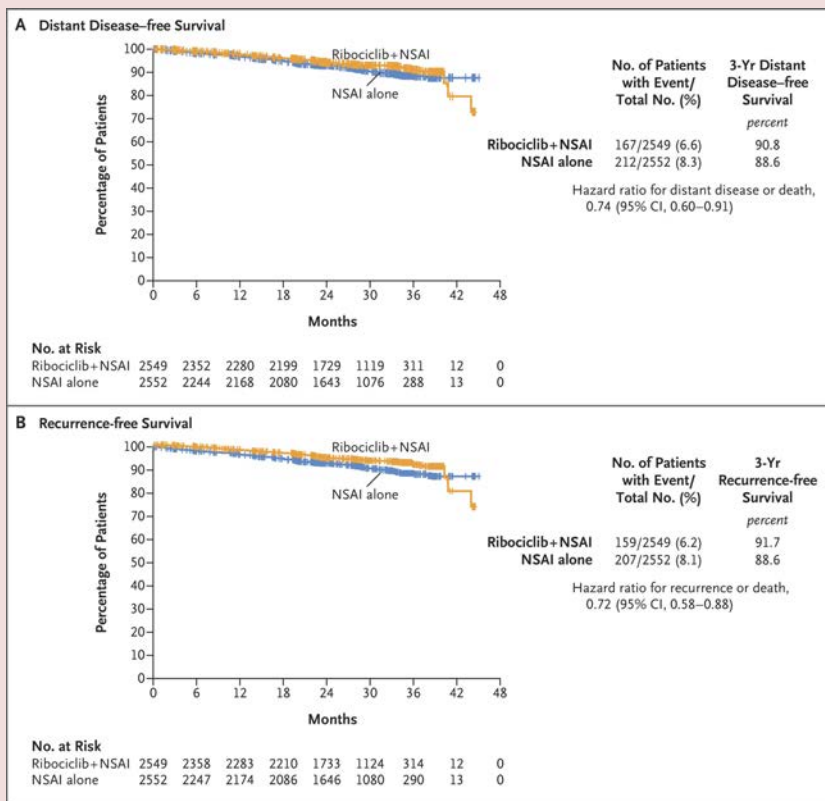
Receipt of prior chemotherapy: yes/no

Geographic location: North America/Western Europe/Oceania vs rest of world

Optimiser l'hormonothérapie pour les patientes à risque élevé

Traitement anti-hormonal et anti-CDK 4/6

Essai Natalee : Ribociclib 3 ans

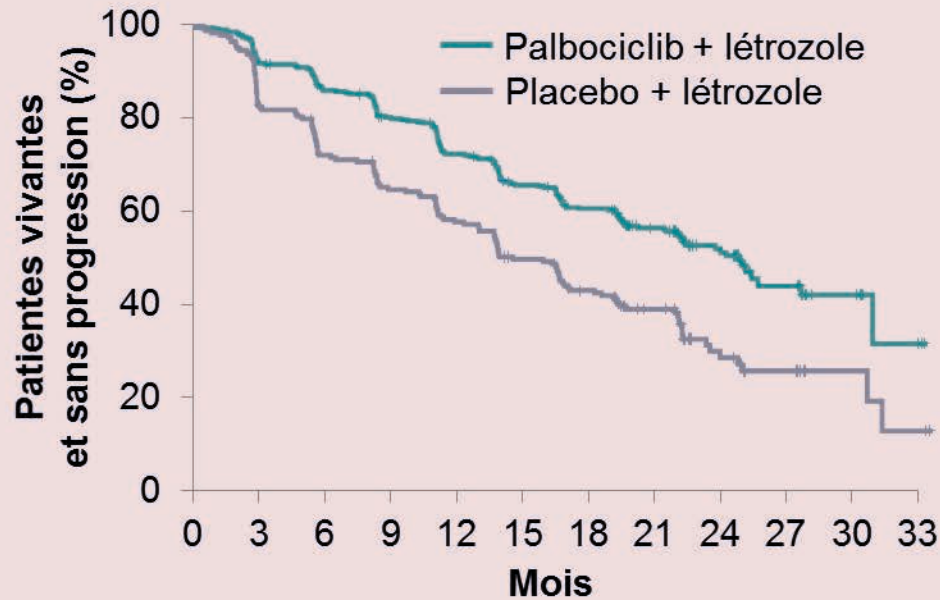


L'HORMONOTHÉRAPIE À LA PHASE MÉTASTATIQUE POUR LES CANCERS DU SEIN RH+ Her2-

Traitement de 1^{ère} ligne standard aujourd'hui

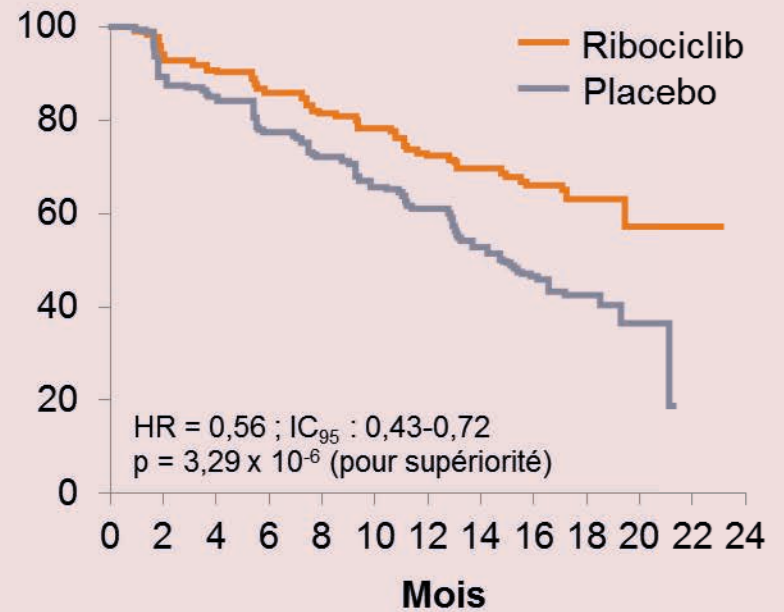
Hormonothérapie + anti CDK 4/6

PALOMA-2



Palbociclib	444	395	360	328	295	263	238	154	69	29	10	2
Placebo	222	171	148	131	116	98	81	54	22	12	4	2

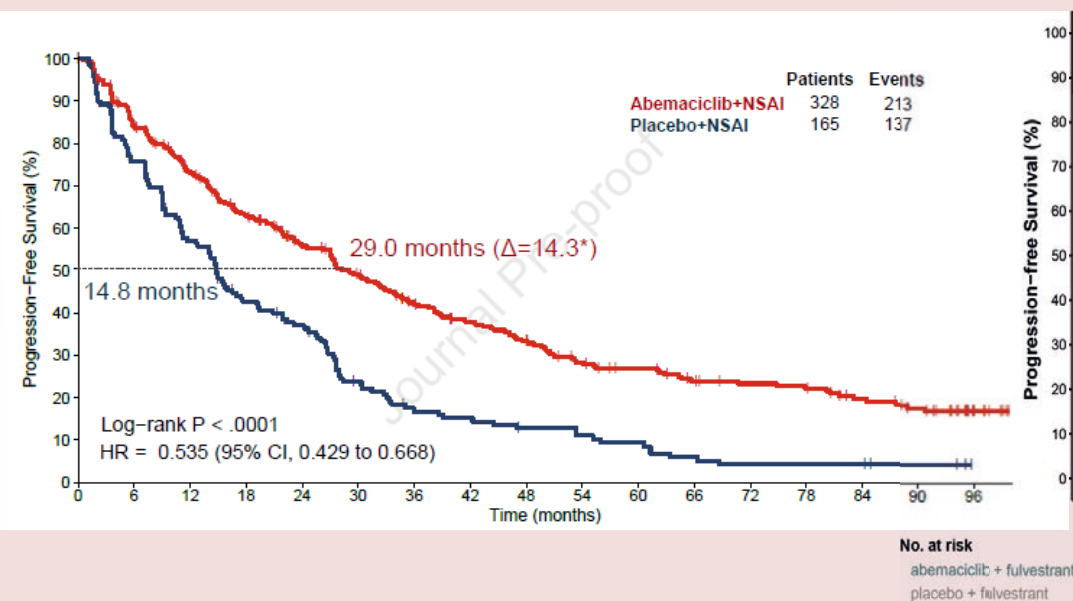
MONA-LEESA 2



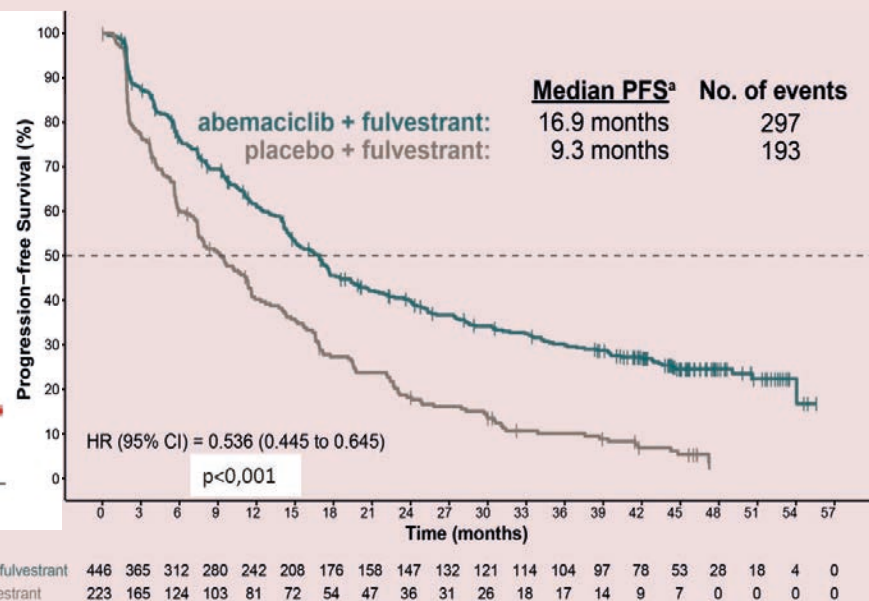
Traitement de 1^{ère} ligne standard aujourd'hui

Hormonothérapie + anti CDK 4/6

MONARCH 3



MONARCH 2

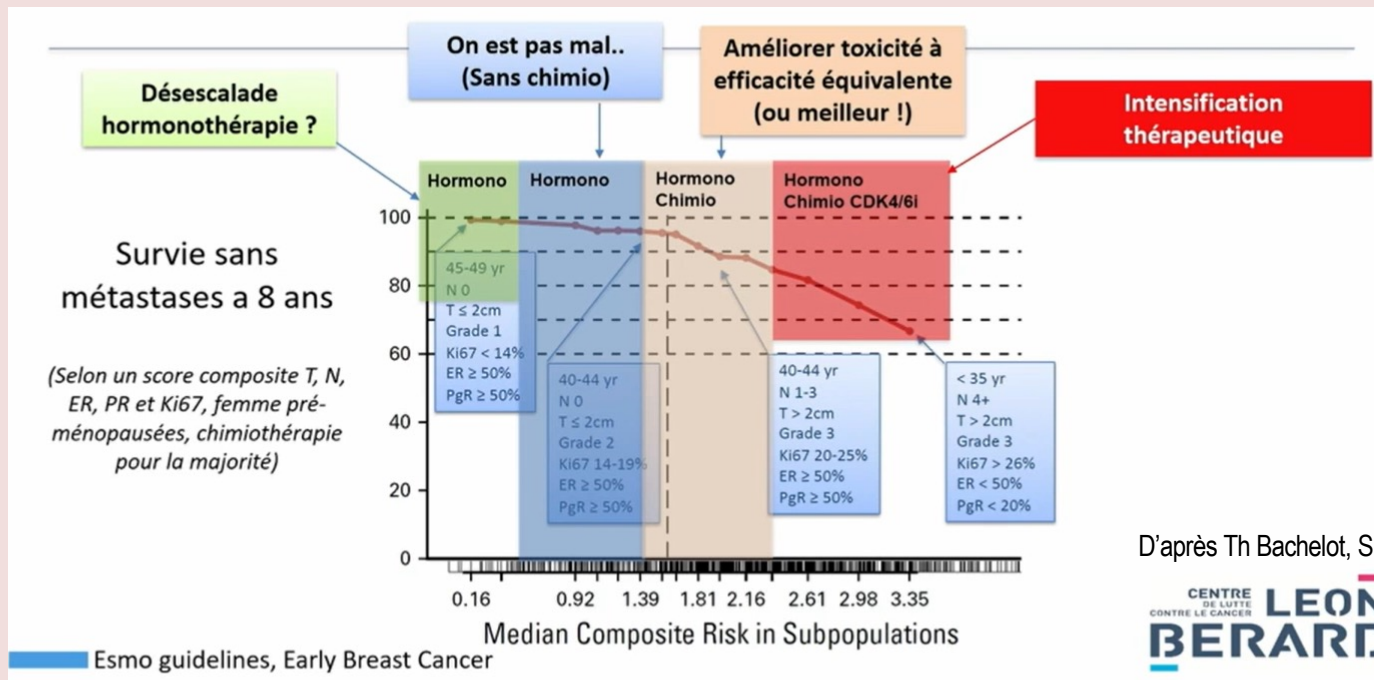


CONCLUSION

CONCLUSION

- ✓ HT : excellent traitement adjuvant avec balance bénéfices/risques tout à fait favorable
- ✓ HT : Traitement de référence en 1^{ère} intention en association à anti CDK 4/6 dans les cancers du sein métastatiques RH+ Her2 non surexprimé/non amplifié
- ✓ ATTENTION TRAITEMENT ANTI HORMONAL « INTENSIFIE » :
 - ✓ Modalités, durée, association à un anti CDK 4/6
 - ✓ indications, conséquences, observance
 - ✓ Ces modalités intensifiées doivent être réservées aux patientes à haut risque
 - ✓ Partenariat/discussion avec la patiente
- ✓ AVENIR:
 - ✓ prédire quelles femmes vont développer des symptômes sévères avec les traitements anti-hormonaux afin de pouvoir mieux les accompagner
 - ✓ parvenir à identifier avant traitement patientes à haut risque de rechute vs faible risque
 - ✓ Stratégie de désescalade/escalade

Hormonothérapie : la suite...



- ✓ Désescalade HT : petites tumeurs, faible prolifération, signature moléculaire « ultra low » risk (étude LESS, étude NoELA)
- ✓ Améliorer prise en charge patientes à risque intermédiaire : HT+anti CDK 4/6 vs HT+chimiothérapie+anti CDK 4/6 (étude NoLEETA)
- ✓ Améliorer prédiction pronostique et de l'efficacité (nouveaux outils de biologie moléculaire, étude OPTIMA – Young)

MERCI DE VOTRE ATTENTION

