

# Bisphosphonates et cancer du sein

XV<sup>es</sup> JOURNÉES DE  
Sénologie Interactive 2012

Florence Coussy

CCA CMS

21/09/2012

# Plan

---

- Classification
- Mode d'action des bisphosphonates
  - Etudes en adjuvant
- intérêt en phase métastatique
  - denosumab

# Introduction

## Classification:

1) Aminobisphosphonates:

pamidronate, alendronate

*3<sup>eme</sup> génération( CH3= activité ostéoclastique)*

ibandronate, acide zoledronique

risedronate

Inhibent la voie du mevalonate (farnesyl pyrophosphate synthétase)

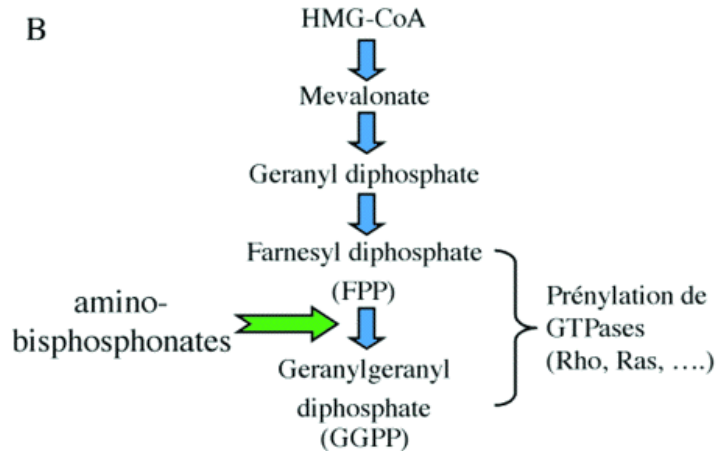
Interruption de la prénylation de protéines GTPase

impliquées dans la survie cellulaire



Favorise apoptose cellulaire (des ostéoclastes)

Tropisme quasi exclusif : matrice extra-cellulaire osseuse



## Classification (2):

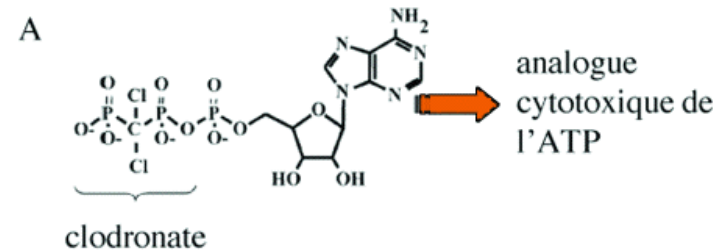
### 2) bisphosphonates non aminés

etidronate, clodronate, tiludronate

Incorporés dans ADN: formation d'analogues non hydrolysables

→ mort cellulaire

Faible absorption intestinale



# Puissance des bisphosphonates

= activité anti-osteoclastique

1	Etidronate	Didronel
10	Clodronate	Clastoban
100	Pamidronate	Aredia
1000	Alendronate	Fosamax
5000	Risedronate	Actonel
10000	Ibandronate	Bondronat
10000	Zolédronate	Zométa

# Actions des bisphosphonates (1)

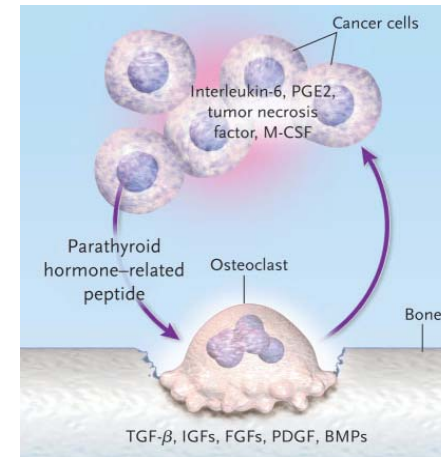
---

Préviennent la perte osseuse par réduction de la  
résorption osseuse (apoptose des ostéoclastes)

Action sur la survenue de complication osseuse,  
hypercalcémie

Action anti tumorale?

## Inter-relation entre cellules tumorales et osteoclastes:



## Intérêt du biphosphate: rôle sur cellules tumorale et osteoclastes/osteoblastes

### Ostéoclastes:

apoptose

Inhibition du recrutement

### Ostéoblastes:

diminution du recrutement

**Bisphosphonates**

### Action anti-tumorale directe:

Diminution invasion cellulaire

Diminution adhésion cellulaire

Diminution prolifération cellulaire

Augmentation de l'apoptose cellulaire

### Cellules tumorale

### Action anti-tumorale indirecte:

Diminution de l'activité anti-angiogénique

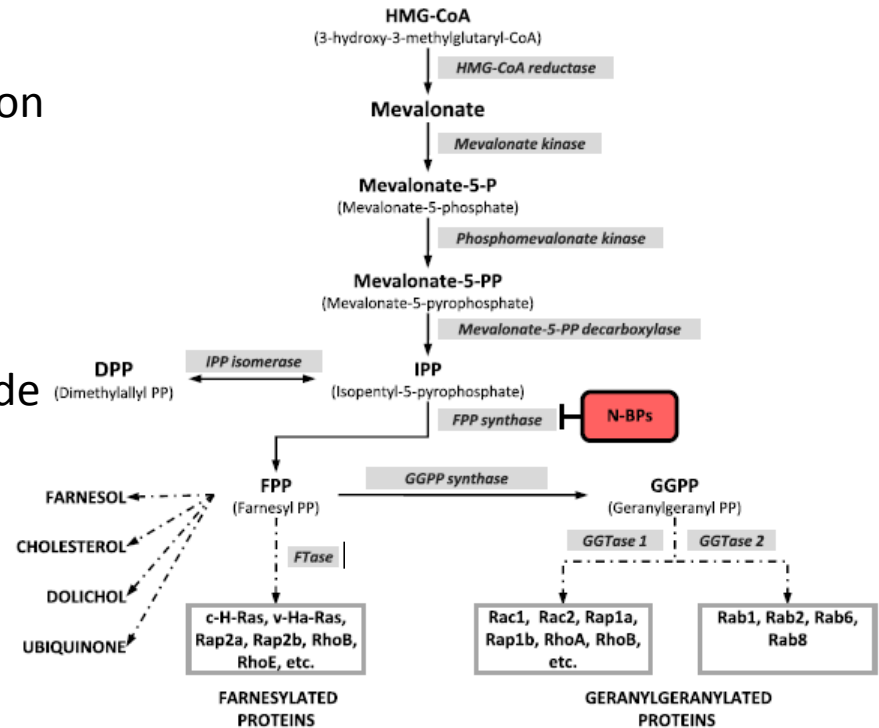
Stimulation immunitaire

# Actions anti-tumorale (2)

**Voie du mevalonate:** L'AZ bloque la FPPS (farnesyl pyrophosphate synthetase), bloquant ainsi la prénylation des protéines G (RAS, RHO), accumulation IPP (isopentényl-pyrophosphate)

**RAS, RHO:** interviennent dans différentes voies de signalisation régulant : **adhésion, migration, invasion et prolifération cellulaires**

**Accumulation d'IPP:** **apoptose** des cellules tumorales



Stresing. Biphosphonate in cancer therapy. Cancer lett 2007.257:16-35

Mitrofan. The level of APT analog and isopentenyl pyrophosphate correlates with zoledronic acid in cancer cells in vitro. Bone. 2009.45:1153-60



# Actions des bisphosphonates (2)

## Activité anti-angiogénique

- Clodronate et pamidronate: favorisent ubiquitination et dégradation de HIF dans les cellules tumorales, **bloquant ainsi la production de VEGF**

## Immunothérapie

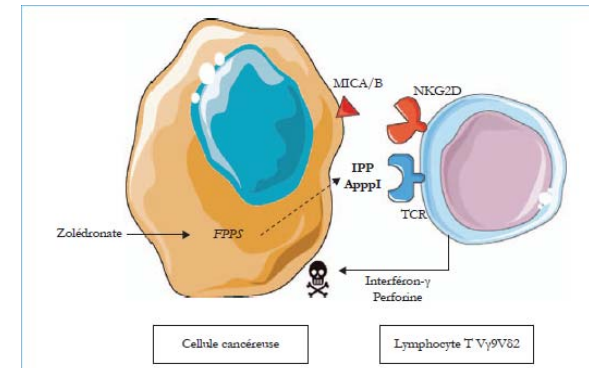
L'AZ peut activer une sous population de LT produisant des facteurs cytotoxiques pour la cellule tumorale



**Modèles expérimentaux**

**In vitro +/- in vivo**

**Non retrouvé sur toutes les lignées cellulaires**



# Les effets secondaires des BP

- Osteonécrose aseptique de la mâchoire
- Syndrome pseudo grippal
- Algie osseuse, nausée, fatigue, fièvre
- Hypocalcémie
- Au long cours : os gelé (ostéopétrose) avec effet paradoxal d'augmentation du risque de fracture



## Insuffisance rénale

Adaptation de dose du zometa: > 60ml/min : 4,0 mg

50- 60: 3,5 mg 40-49 3,3 mg 30-39 3,0 mg

Adaptation de dose du clastoban

# Les essais en adjuvant dans le sein

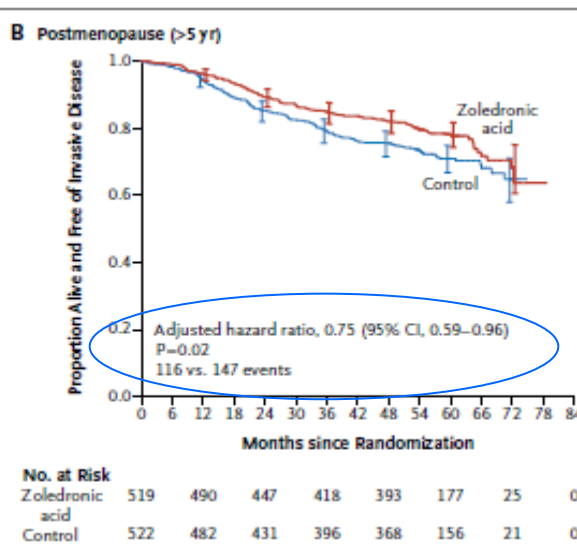
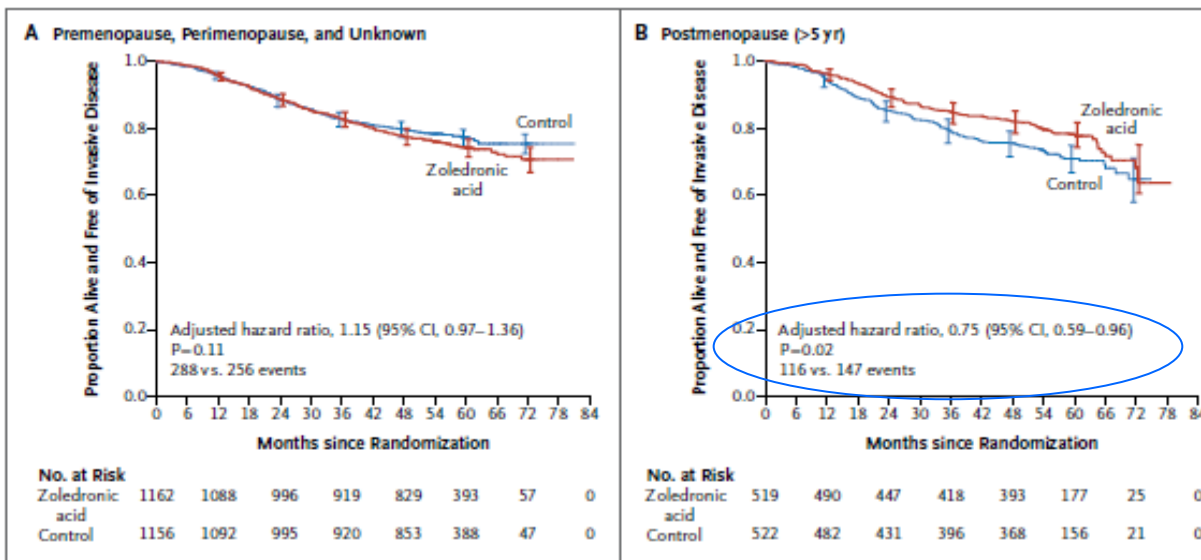
# Essai adjuvant : clodronate (PO)

auteur	année	traitement	Meta os	Survie globale	patientes
<b>Diel</b>	1998	Clodronate 2 ans vs placebo	8,5 ans: 23% VS 26% p=0,77	P=0,045 (décès : 32% VS 59%)	302
<b>Saarto</b>	2001	Clodronate 3 ans vs placebo	NS	NS	299
<b>Powles</b>	2006	Clodronate 2 ans vs placebo	2.3% VS 5.2% (OR:0.44 IC:0.22-0.86) p=0.016	5ans:82.9% VS 79.3% p=0.047	1609
<b>Paterson NSABP34</b>	2012	Clodronate 3 ans vs placebo	NS	NS	3311

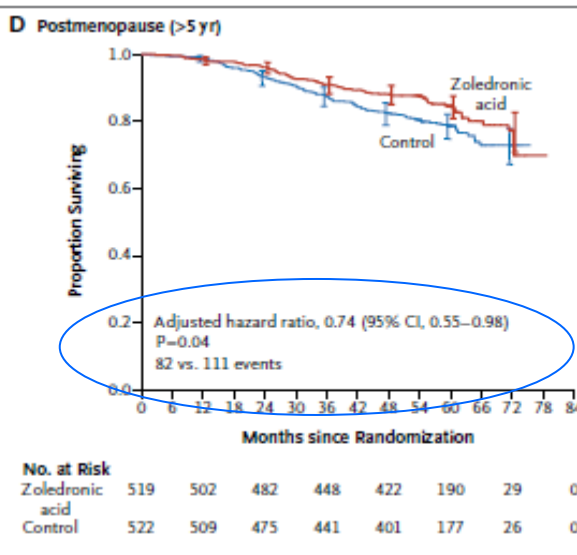
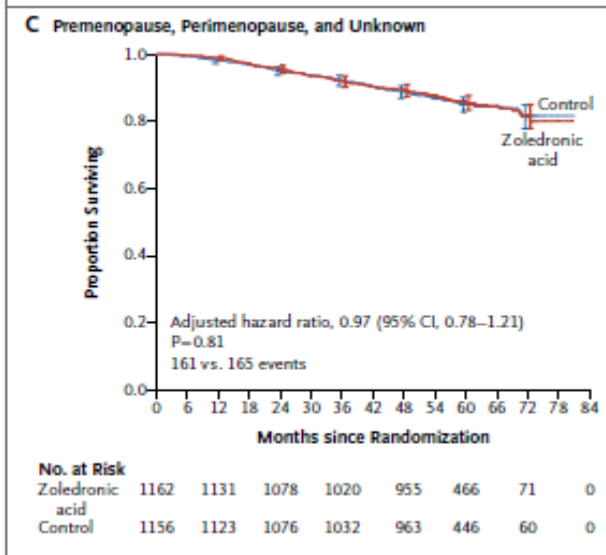
# Essai adjuvant: zoledronate: IV

essai	Objectif premier	traitement	Survie	patientes
<b>ABCSG-12</b>	SSR	Zometa vs rien 4mg/6 mois pdt 3 ans	meilleure SSR si tt par AZ (HR:064, p=0.011)	1803 non ménopausées
<b>Zofast</b>	Densité osseuse	AZ ( 4mg/6 mois pdt 5 ans): immédiat ou si apparition ostéopénie	36 mois: SSR supérieure si AZ immédiat (HR:0.588, p=0.0314)	1065 ménopausées
<b>Azure</b>	SSR	AZ (4 mg/3-4 semaines ( 6) puis /3 mois (8)puis/6 mois (5) VS placebo	AZ: 76.9% Placebo:77% p=0.79 IC=0.85-1.13	3360 ménopausées et non ménopausées

# Résultats: Azure: sous groupe non et ménopausées



IDFS a 5 ans chez  
femme ménopausées:  
AZ:78.2%  
Placebo:71%  
P=0,02



OS a 5 ans chez femme  
ménopausées:  
AZ:84.6%  
Placebo:78.7%  
P=0,04

# Les études adjuvants AZ

---

- Différence entre:

## Le type de population

ABCSG-12: maladie de meilleure pronostic (peu de chimiothérapie)  
Azure :95% des pré-ménopausées reçoivent de la CT

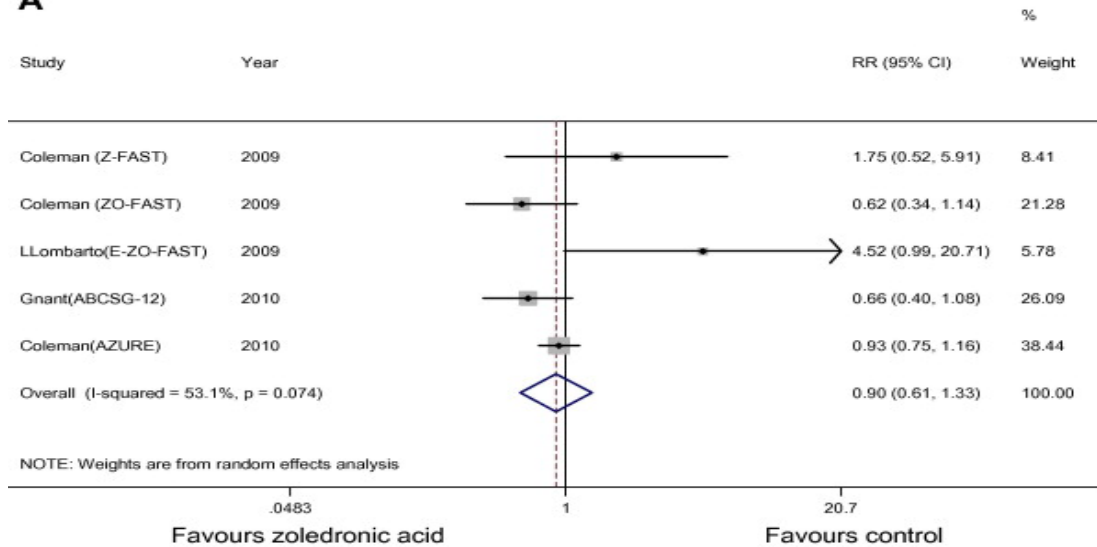
## Les doses d'AZ

- Pas de bénéfice de l'AZ en adjuvant:
- sélection de patientes?
- Possible bénéfice chez patientes ménopausées  $\geq 5$  ans?

Importance de l'imprégnation oestrogénique: un environnement avec peu d'œstrogène favoriserait l'activité anti-tumorale des biphosphonates

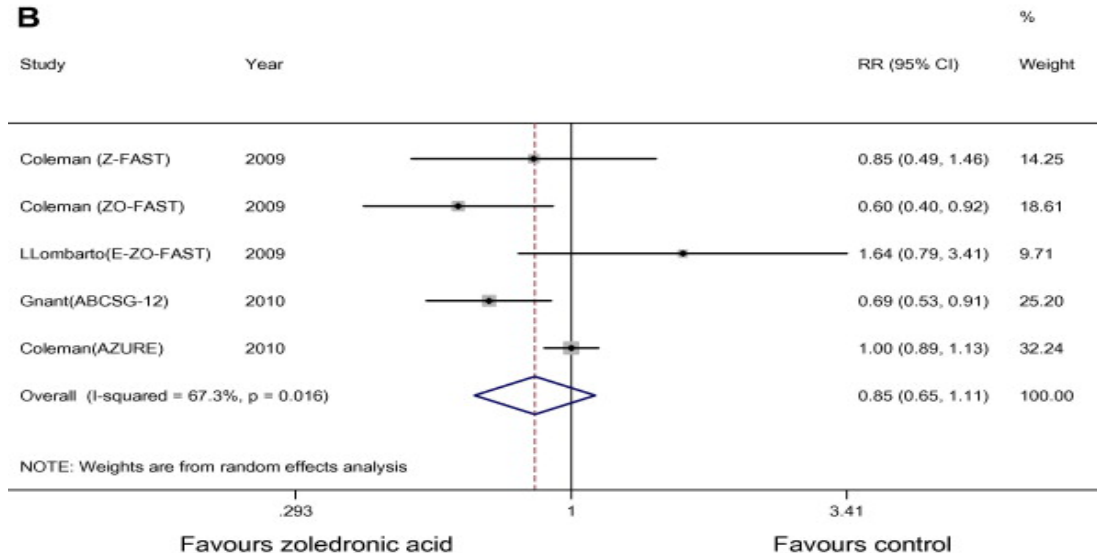
# Meta analyse des essais sur AZ en adjuvant

**A**



**Survie globale**  
RR:0.9 IC=0.6-1.3 , p=0.6

**B**



**Survie sans récurrence**  
RR=0.8 IC+0.6-1.1, p=0.2



# Chez les patientes ménopausées

---

- 2 méta –analyses en poster à l'ASCO 2012
- Gain en SSR de 24% (95% CI 11%-35%) avec l'AZ (J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 513 )
- Meilleure DFS dans le groupe AZ :HR 0.81(0.69-0.95). Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 548)

# Utilisation en métastatique

---

**70 à 85%** des patientes métastatiques ont des métastases osseuses

**Risques:** fractures, complications neurologiques, hypercalcémie, douleurs

L'efficacité des BP est basée sur :

- L'incidence des événements osseux (EVO)
- La qualité de vie
- La douleur

Un **EVO** est défini comme la survenue d'une fracture pathologique, d'une compression médullaire, d'une hypercalcémie maligne (HCM), la nécessité de recourir à une radiothérapie osseuse ou une chirurgie osseuse

# Les BP en métastatique: Cochrane, 2012, Wong, Pavlakis

- 34 études :
- Evénements osseux: (SRE)

BP versus placebo: ↓ des SRE de 15%(RR=0.85, IC=0.77-0.94,p=0.001)

## Bénéfice plus important lors de l'IV:

AZ: RR=0.59 IC=0.42-0.82

Pamidronate: RR=0.77 IC=0.69-0.87

Ibandronate: RR=0.80 IC=0.67-0.96

BP oral RR= 0.84 [0.76, 0.93]

## Quel BP?:

1 étude compare: AZ et pamidronate IV: équivalence

1 étude (comparant Pamidronate ou clodronate IV au clodronate PO) montre une supériorité de la voie IV

# Meta-analyse des essais adjuvants

Cochrane, 2012, Wong, Pavlakis

- Incidence des métastases osseuses:

BP VS placebo RR= 0.94 [0.82, 1.07]

AZ i.v. : RR= 0.86 [0.68, 1.08]

Clodronate oral: RR=0.91 [0.74, 1.11]

- Incidence des métastases viscérales:

BP VS placebo: RR=1.03 [0.84, 1.27]

- Survie globale

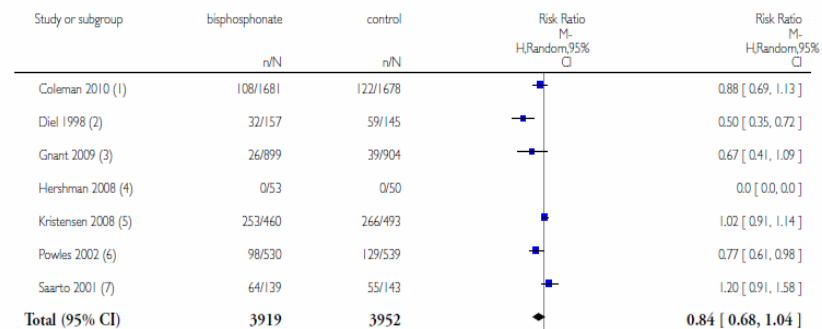
BP VS placebo RR= 0.84 [0.68, 1.04]

- Algies osseuse:

BP ( IV ou PO) VS Placebo : amélioration des douleurs sous BP dans 6 études/11

- Qualité de vie:

BP VS placebo: amélioration de la qualité de vie dans 2 des 5 études



# BP en métastatique: les questions

---

- Durée d'utilisation?

ASCO 2011: les BP doivent être continuer jusqu'à preuve de l'aggravation clinique du patients. Pas de donnée sur l'arrêt après 1 ou 2 événements osseuse sous BP

Etude en cours: zometa: mois vs /3 mois (NCT00424983)

- Les doses:

Acide zoledronique 4 mg en 15 min / 3-4 semaines

Pamidronate 90 mg en 2 heures

Clodronate: 1600mg/j

- Biomarqueurs de l'efficacité?

Non recommandé en routine

# Quelles utilisations?

---

Recommandations internationales existent:

**BASO** - Symptomatic bone metastases which have shown minimal or no benefit from systemic therapies

**NICE** - Bone metastases in breast cancer

**ASCO** - Evidence of bone destruction on plain radiographs : denosumab 120 mg/4 semaines ou pamidronate ou AZ

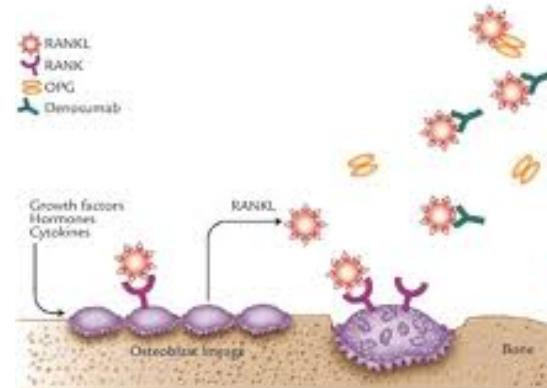
**Cochrane Review** - Advanced breast cancer and clinically evident bone metastases

**NCCN** - If bone metastasis present, expected survival 3 months, and creatinine OK

**Saint Paul**: instauration des que diagnostic de métastases osseuses (même si asymptomatique). Pas de supériorité d'un bisphosphonate

# Denosumab

- IgG monoclonal humanisé
- anticorps monoclonal dirigé contre le ligand RANK
- Prévient l'activation osteoclastique et inhibe la résorption osseuse
- 120 mg en SC / 4 semaines dans le haut du bras, le haut de la cuisse ou l'abdomen.



# Denosumab JCO, 2011, Stopeck

---

## Large essai randomisé en double aveugle:

Comparaison denosumab et l'acide zolédronique chez des patientes présentant un cancer du sein avec des métastases osseuses

Objectif principal : temps jusqu'à événement osseux (fracture pathologique, radiothérapie antalgique, chirurgie ou compression médullaire).

Résultat: Le denosumab est supérieur à l'acide zolédronique avec un *hazard ratio* de 0,82 ( $p = 0.01$ ).

La survie globale, la survie sans progression et les effets secondaires sont similaires dans les deux bras



# Conclusions

---

- **BP et adjuvant:**

pas d'intérêt actuellement mais...

Chez les femmes ménopausées: une niche?

- **BP et os métastatique:**

A instaurer dès le diagnostic de métastase osseuse

Quelle voie?: plutôt IV

Durée? Jusqu'à progression?

Supplémentation vitamino-calcique

- **Intérêt du denosumab**

Meilleure efficacité sur les SRE et toxicité comparable.

Facilité d'utilisation et pas d'adaptation de posologie

**Je vous remercie**