



Bisphosphonates et cancers

Erick Legrand
CHU et Université, Angers



Les traitements de l'ostéoporose

- Activité physique régulière 3 heures par semaine
- Correction des carences alimentaires en calcium
- Eviction stricte du tabac et de l'alcool
- Réduction ou arrêt de la corticothérapie
- Vitamine D
- Bisphosphonates
- Dénosumab
- Tériparatide

Activité physique régulière 3 heures par semaine

- Réduction du risque de cancer colique et sein
- Réduction du risque de rechute du cancer

Eviction stricte du tabac et de l'alcool

- Réduction du risque de la majorité des cancers fréquents
- Réduction du risque de rechute de certains cancers

Vitamine D

- Relation entre concentration sérique et risque de cancer colique, sein, prostate
- Relation entre **concentration sérique et risque de de rechute** du cancer colique, sein, mélanome
- Mais **pas d'études d'intervention** de bonne qualité

Eviter le cancer de prostate

Br J Nutr 2015 Deschasaux M et Souberbielle JC

- ❑ Etude Suvimax, cohorte prospective, suivi 13 ans
- ❑ 129 cancers de la prostate, 167 témoins
- ❑ Les patients qui se situent dans le quartile supérieur de 25(OH) Vitamine D ont un risque diminué de 70% de cancer de la prostate

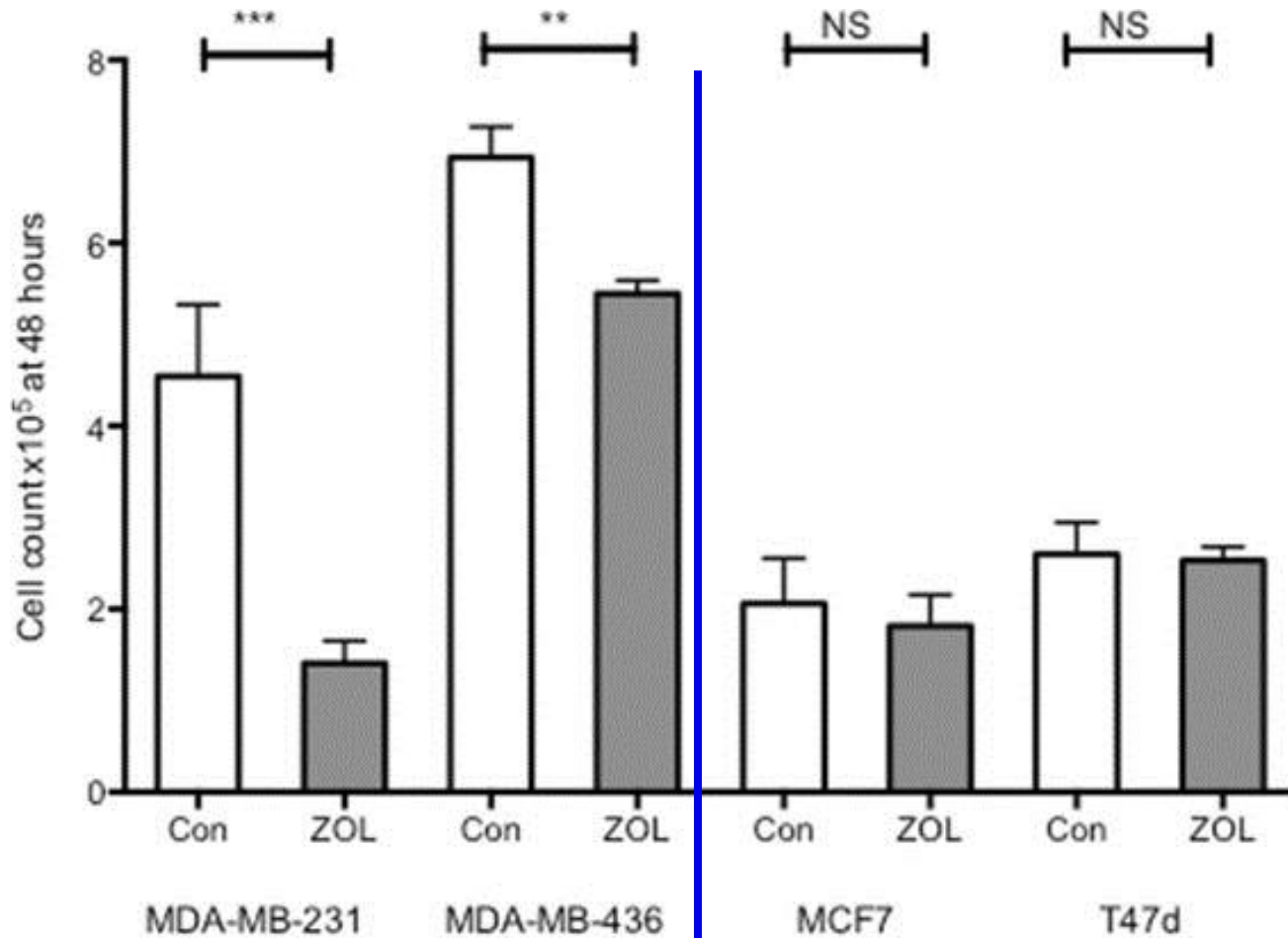
Q4 versus Q1

RR 0.30 (0.12, 0.77)

Les bisphosphonates et les cellules tumorales

- ❑ In vitro l'acide zolédronique inhibe la prolifération et favorise l'apoptose des cellules tumorales (lignées cellulaires, in vitro)
- ❑ Il réduit l'adhésion, la migration et le pouvoir invasif des cellules tumorales
- ❑ Nombreuses tumeurs concernées
 - **sein, prostate, foie, colon, ostéosarcome...**
- ❑ Pour un même organe, cet effet est variable en fonction des lignées tumorales étudiées

C Wilson, BMC cancer 2015



Cellules RE-

Cellules RE+

Acide Zolédronique et cellules tumorales dormantes

M Banys, BMC Cancer 2013

- ❑ 86 patientes avec un cancer du sein, sans métastases
- ❑ Biopsie ostéoméduillaire montrant la présence de cellules tumorales isolées (10 pour 1.000.000 cellules normales)
- ❑ 40 patientes reçoivent une chimiothérapie + Ac Zolédronique à dose élevée (4 mg par mois pendant 2 ans)
- ❑ 46 patientes reçoivent une chimiothérapie seule
- ❑ Les deux groupes sont comparables pour la taille tumorale, l'envahissement des ganglions, le grade, la présence de RE, le statut ménopausique, la présence de HER

Acide Zolédronique et cellules tumorales dormantes

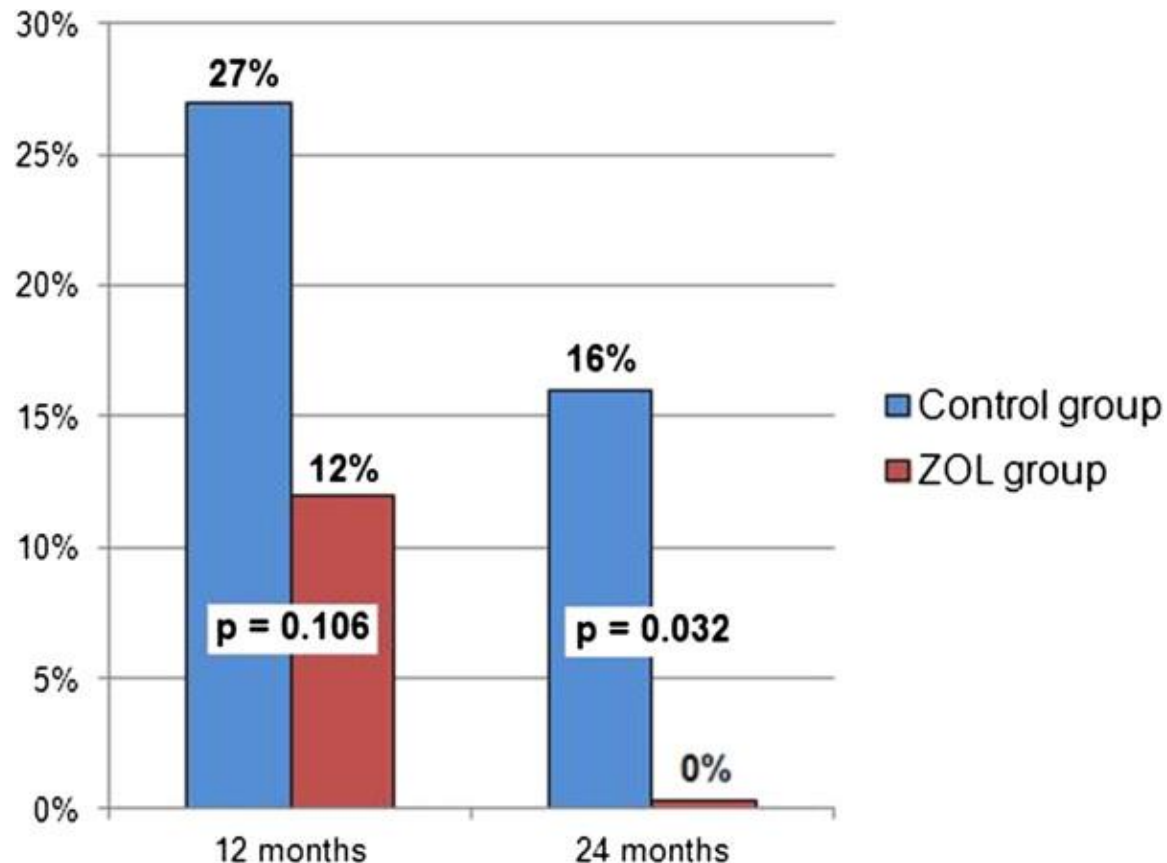
□ Une 2ème biopsie ostéo-médullaire à M12 (71 patientes) et une troisième biopsie après 24 mois chez 59 patientes

□ Résultats **Z** **C**

Décès 1 vs 5

Rechute 3 vs 8

Métas 3 vs 5





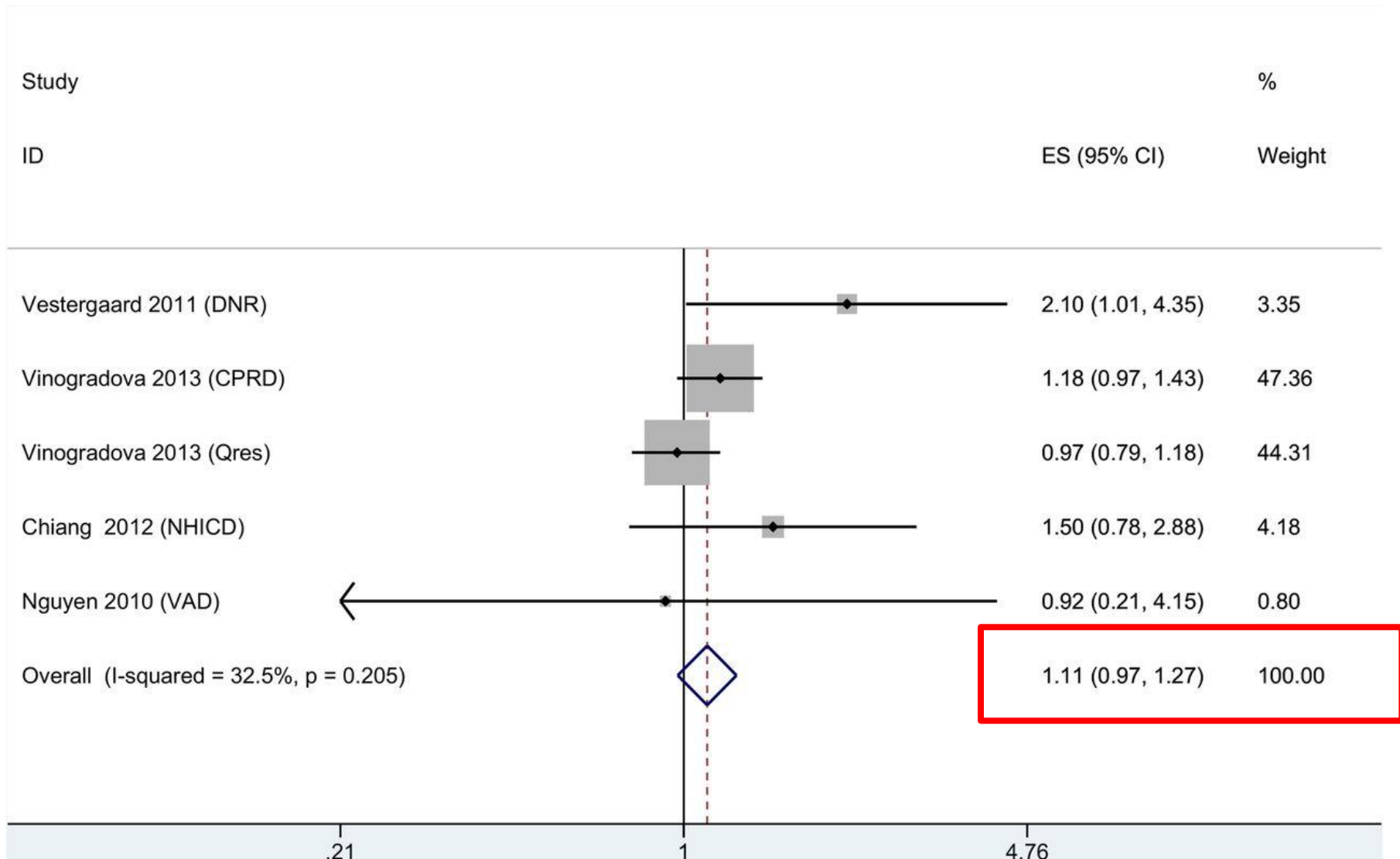
Bisphosphonates et cancer

Etudes épidémiologiques

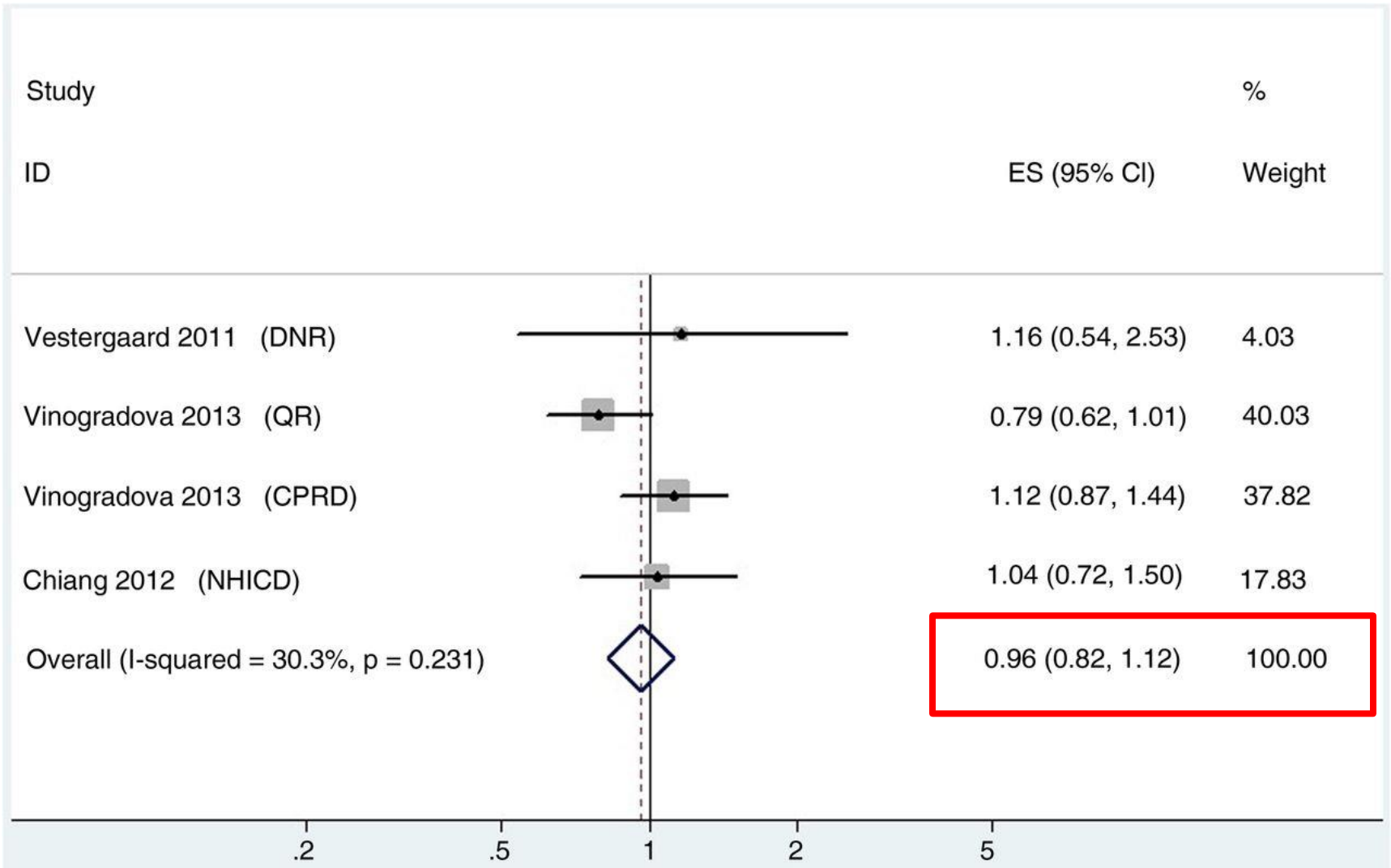
Risque de survenue du cancer

**Larges populations traitées ou non
par des bisphosphonates**

Bisphosphonates et risque de cancer de l'oesophage



Bisphosphonates et risque de cancer de l'estomac

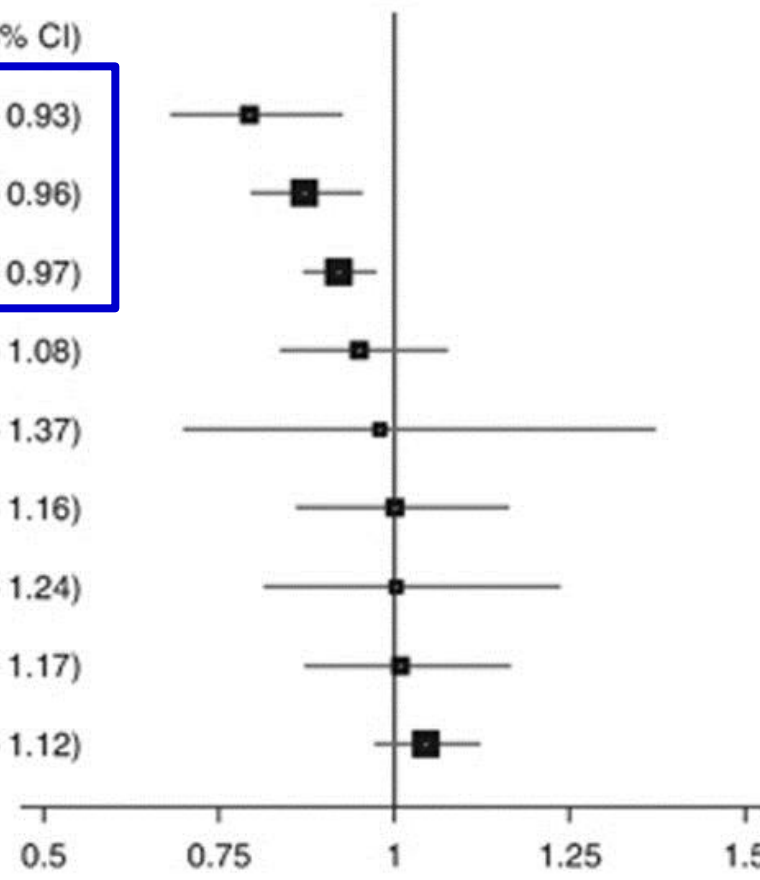


Quels cancers?

Deux bases
de données
anglaises
91556 et 88845
cas de cancer
1997 et 2011

Cancer site (No. of cases)	OR (95% CI)
Pancreas (7079)	0.79 (0.68 – 0.93)
Prostate (49 730)	0.87 (0.79 – 0.96)
Breast (49 933)	0.92 (0.87 – 0.97)
Bladder (14 548)	0.95 (0.84 – 1.08)
Cervix (1560)	0.98 (0.70 – 1.37)
Ovary (6516)	1.00 (0.86 – 1.16)
Uterus (4393)	1.00 (0.81 – 1.24)
Melanoma (9620)	1.01 (0.87 – 1.17)
Lung (37 020)	1.04 (0.97 – 1.12)

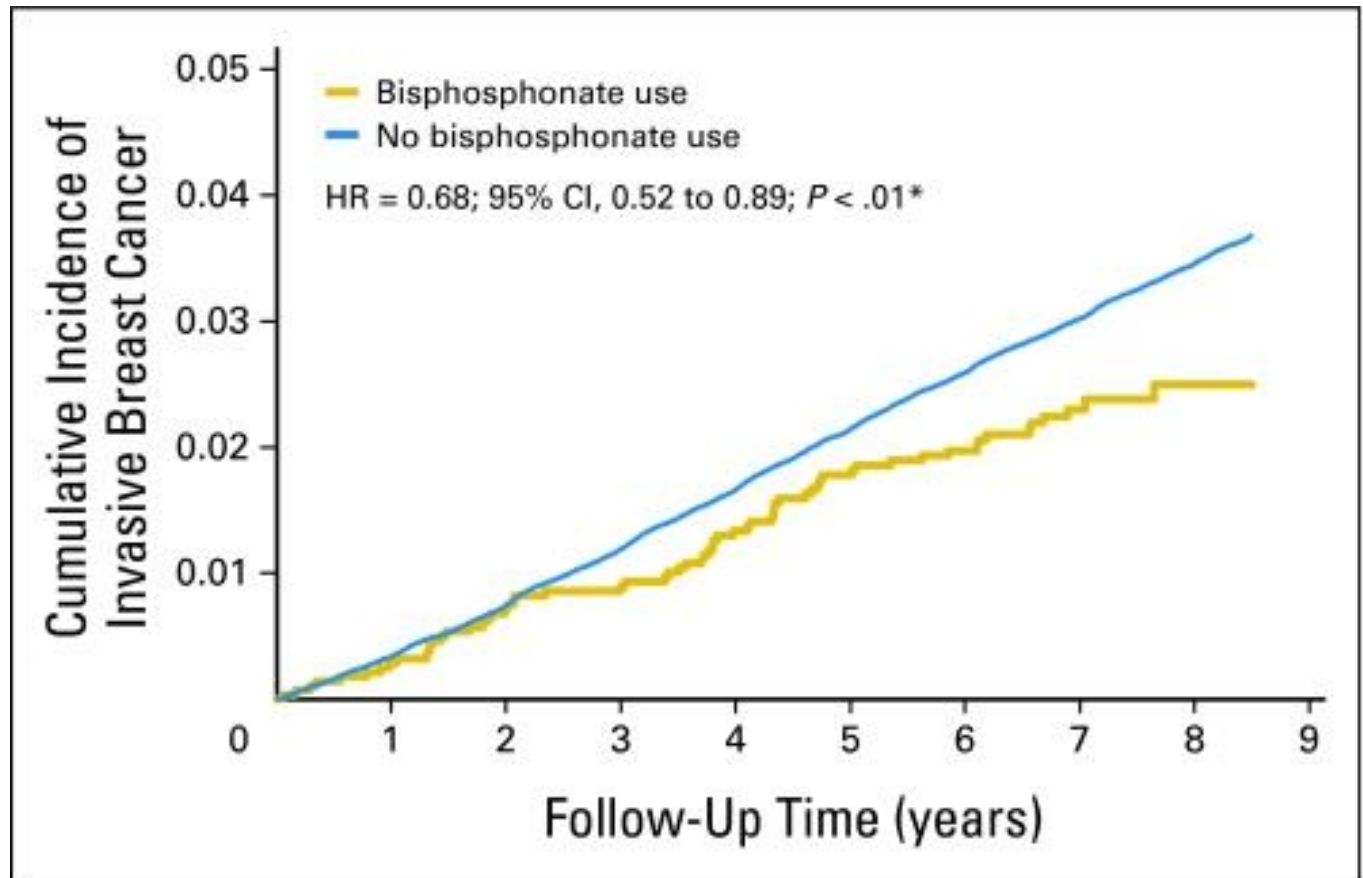
Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals (95% CI)



Odds ratios and 95% CI are adjusted for deprivation, smoking, comorbidities, use of medication
Reference group: No prescriptions of bisphosphonates

Bisphosphonate oral et risque de cancer du sein

- ❑ Etude tirée de la cohorte WHI 154768 participantes
- ❑ 2816 sous BP oral, 5156 cancer invasifs



Bisphosphonates et risque de cancer du sein

- ❑ Méta analyse : 2 cohortes et 2 études cas témoins
- ❑ 15563 cancers du sein, 84931 utilisatrices de bisphosphonates
- ❑ Le risque de cancer du sein est réduit de 15%
- ❑ Le risque de cancer invasif est réduit de 32%
- ❑ La diminution de risque est observée au delà d'un an d'utilisation
- ❑ Il existe un effet dose avec 8% de cancer du sein pour chaque année supplémentaire de traitement
- ❑ La diminution est également observée avec les BP par voie orale, après ajustement pour la DMO

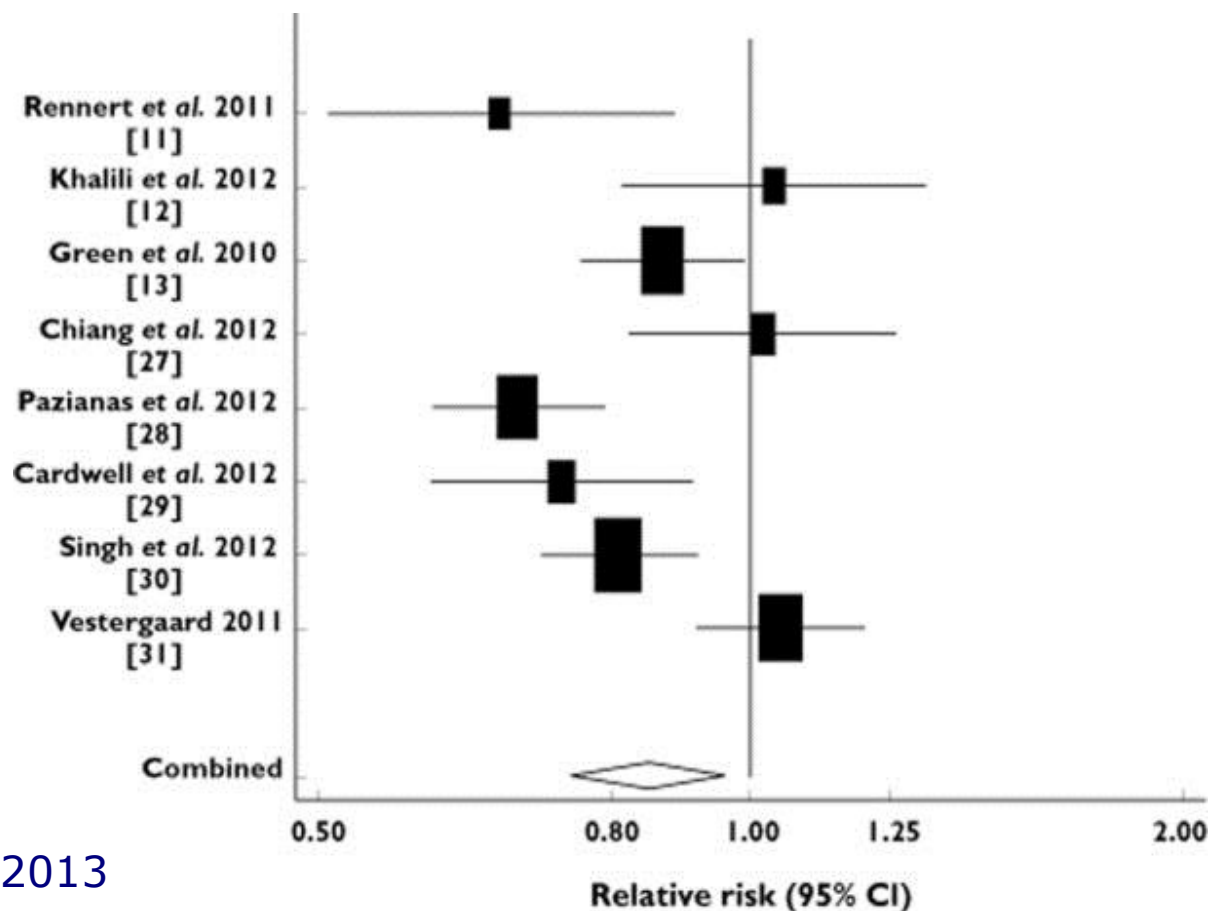
Bisphosphonates et risque de cancer colique

Méta analyse : 630000 patients

Effet dose, le risque diminue avec la durée de traitement

RR 0.93 si durée < 2 ans

RR 0.73 si durée > 3 ans





Bisphosphonates et cancer

Etudes d'intervention

Traitement adjuvant ou néo adjuvant
pour éviter la rechute

Tumeurs locales ou régionales
non métastatiques au départ

Bisphosphonate et cancer de la prostate

Etude Radar : J Deham BJU Int 2013 et Lancet Oncol 2014

Déplétion androgénique (DA) courte (6 M) ou longue (18 M)
associé ou non à l'Acide Zolédronique (4 mg/ 3mois)

- 1071 patients non métastatiques, 69 ans
- 20% avec des fractures vertébrales radiographiques
- 11% avec un ATCD de Fracture non vertébrale
- 4 groupes
 - DA courte DA courte + Ac Zoled
 - DA longue DA longue + Ac Zoled
- Evolution des fractures vertébrales/périphériques
- Evolution du cancer**

Evolution du cancer

- Absence de différence pour la mortalité
- Le PSA progresse moins vite si la DA est prolongée
- L'évolution métastatique est plus faible
 - si la DA est prolongée
 - **encore plus basse si l'AC Zolédronique est associée à la DA prolongée**
 - avec un moindre recours aux autres thérapeutiques

Bisphosphonates et cancer de la prostate

Etude ZEUS

M Wirth Eur Urology 2015

- ❑ 1433 patients avec un cancer de prostate localisé
- ❑ 1040 patients avec un suivi osseux à 4 ans
- ❑ 88 métastases osseuses sur 515 patients (17.1%) in the ZA group (4 mg tous les 3 mois)
- ❑ 89 sur 525 patients (17.0%) dans le groupe contrôle

Cancer du sein

- ❑ Il existe des cellules tumorales dormantes au sein du squelette
- ❑ Un hyper remodelage osseux (post ménopause) s'accompagne de la libération de cytokines et de facteurs de croissance...
- ❑ Les bisphosphonates et le dénosumab réduisent la perte osseuse et diminuent le risque de fracture
- ❑ Ces médicaments sont aussi cytotoxiques in vitro pour certaines lignes tumorales
- ❑ Leur prescription peut elle permettre d'améliorer le pronostic du cancer par une action anti tumorale directe ou en freinant le remodelage osseux?

Cancer du sein et bisphosphonates

- 9 études : Ac Zol, Ibandronate, Clodronate, Pamidronate

- **Deux études en faveur de l'Ac Zolédronique**

 - ABCSG 12 1803 patientes, préménopause, analogue de la LHRH + tamoxifène/ anastrozole + AC Zol ou Placebo

 - Z Fast et ZO Fast 2194 patientes ménopausées sous letrozole

- **Une étude « négative » AZURE**

 - 3360 patientes : pré (44%) et post ménopause

 - 20% de cancers RE-

 - mais positive en post ménopause

Bisphosphonates dans le cancer du sein

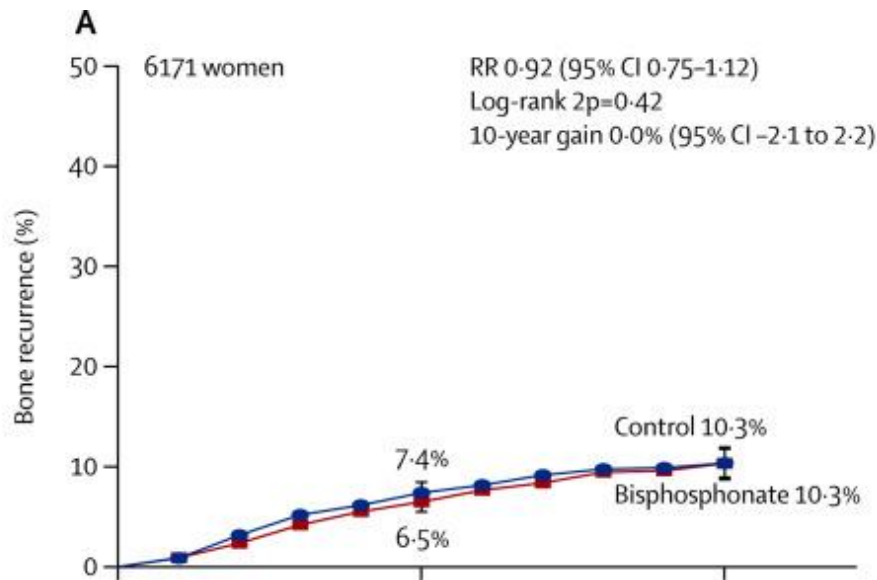
→ méta analyse à l'échelon individuel

EBCTCG Lancet 2015

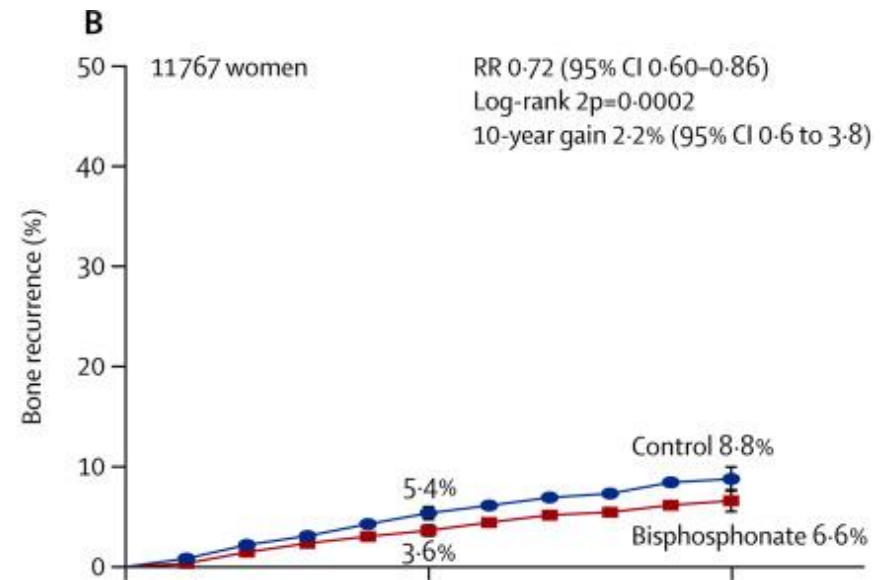
- ❑ 18.766 femmes
- ❑ 2 à 5 ans de bisphosphonates, à titre adjuvant
- ❑ Suivi médian, 5.6 ans
- ❑ 2106 décès, 3453 rechutes
- ❑ Clodronate, Pamidronate, Ac Zoledronique, Ibandronate

Métastases osseuses

Pré ménopause



Post ménopause (-28%)



Bone recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

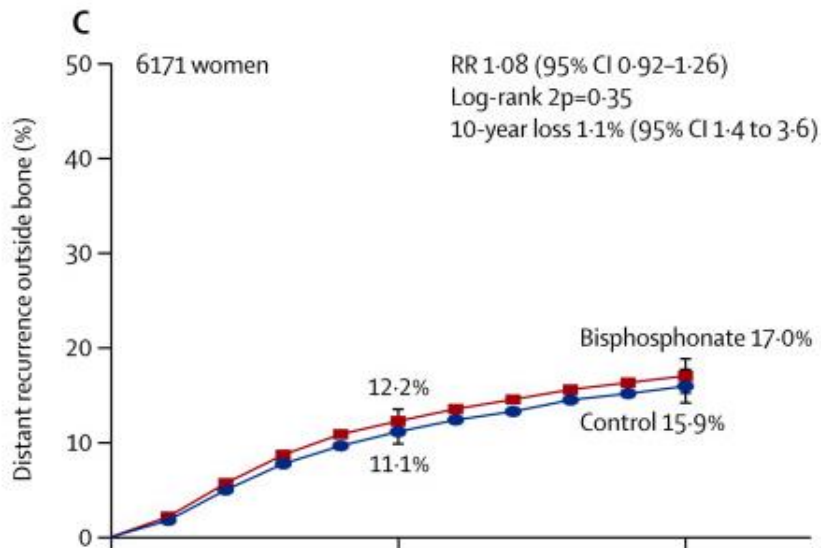
Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	1.35 (169/12510)	1.00 (47/4710)	0.07 (1/1390)
Control	1.54 (175/11390)	0.69 (36/5196)	0.07 (1/1424)
Rate ratio (95% CI)	0.86 (0.66-1.07)	1.24 (0.73-1.74)	0.37 (0.02-2.33)
from (O-E)/V	-11.4/77.4	3.9/18.5	-0.4/0.4

Bone recurrence rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	0.78 (197/25220)	0.67 (55/8157)	0.0 (0/513)
Control	1.06 (251/23642)	0.76 (60/7870)	0.0 (0/484)
Rate ratio (95% CI)	0.68 (0.52-0.84)	0.90 (0.54-1.26)	0.0 (0/484)
from (O-E)/V	-39.3/101.2	-2.8/26.8	

Métastases viscérales

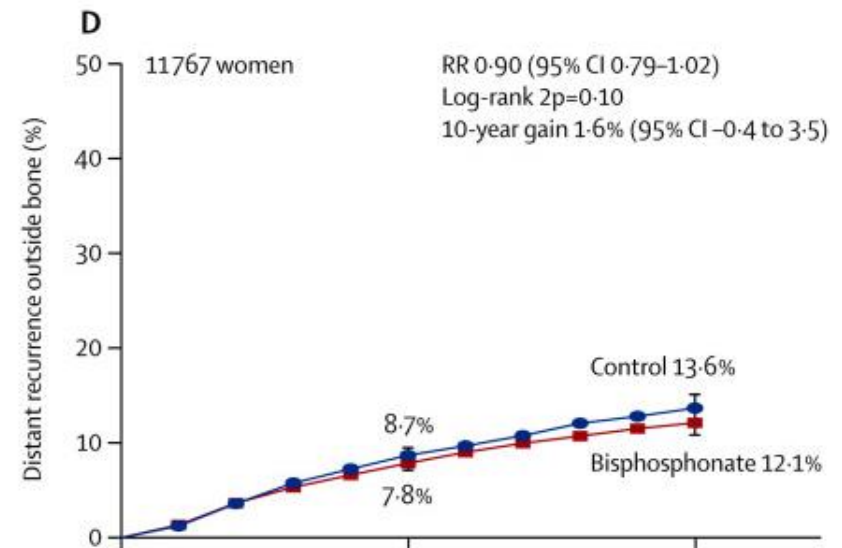
Pré ménopause



Recurrence outside bone rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	2.64 (330/12 510)	1.25 (59/4710)	0.43 (6/1390)
Control	2.41 (275/11 390)	1.14 (59/5196)	0.77 (11/1424)
Rate ratio (95% CI)	1.12 (0.93-1.30)	1.03 (0.64-1.42)	0.37 (0.13-1.08)
from (O-E)/V	14.2/128.4	0.7/26.1	-3.0/3.1

Post ménopause

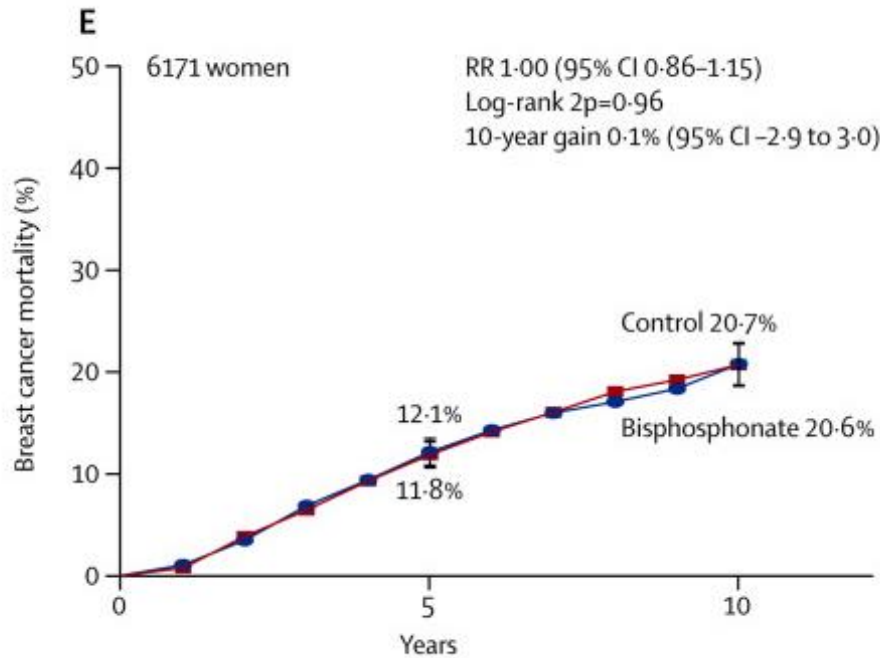


Recurrence outside bone rate/year (%), events/woman-years and log-rank statistics

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	1.67 (420/25 220)	1.04 (85/8157)	0.78 (4/513)
Control	1.98 (427/23 642)	1.17 (92/7870)	1.65 (8/484)
Rate ratio (95% CI)	0.90 (0.77-1.04)	0.89 (0.60-1.19)	0.38 (0.09-1.34)
from (O-E)/V	-18.4/182.4	-4.5/39.7	-1.7/1.8

Décès par cancer

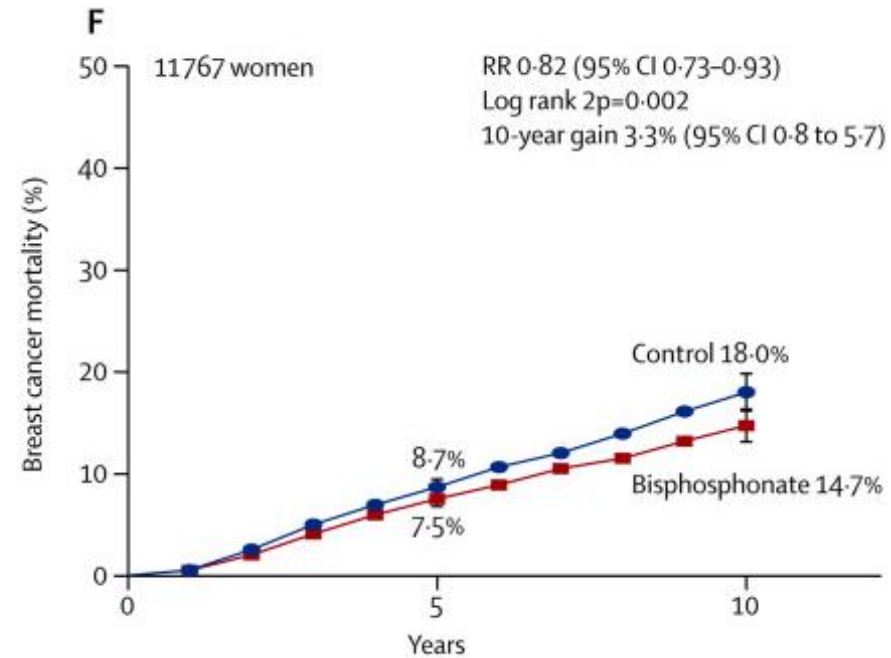
Pré ménopause



Death rates (%/year: total rate minus rate in women without recurrence) and log-rank statistics

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	2.43 (2.16-2.69)	2.26 (1.84-2.67)	1.13 (0.58-1.68)
Control	2.50 (2.22-2.79)	2.03 (1.65-2.40)	1.29 (0.71-1.88)
Rate ratio (95% CI)	0.97 (0.81-1.14)	1.10 (0.81-1.40)	0.71 (0.34-1.50)
from (O-E)/V	-3.3/130.6	5.0/50.0	-2.3/6.9

Post ménopause (-18%)



Death rates (%/year: total rate minus rate in women without recurrence) and log-rank statistics

Allocation	Years 0-4	Years 5-9	Years ≥10
Bisphosphonate	1.56 (1.41-1.72)	1.57 (1.30-1.84)	1.30 (0.34-2.26)
Control	1.74 (1.58-1.91)	2.04 (1.74-2.35)	2.73 (1.30-4.16)
Rate ratio (95% CI)	0.86 (0.72-0.99)	0.76 (0.55-0.97)	0.52 (0.18-1.44)
from (O-E)/V	-27.1/174.9	-18.0/65.0	-2.4/3.6

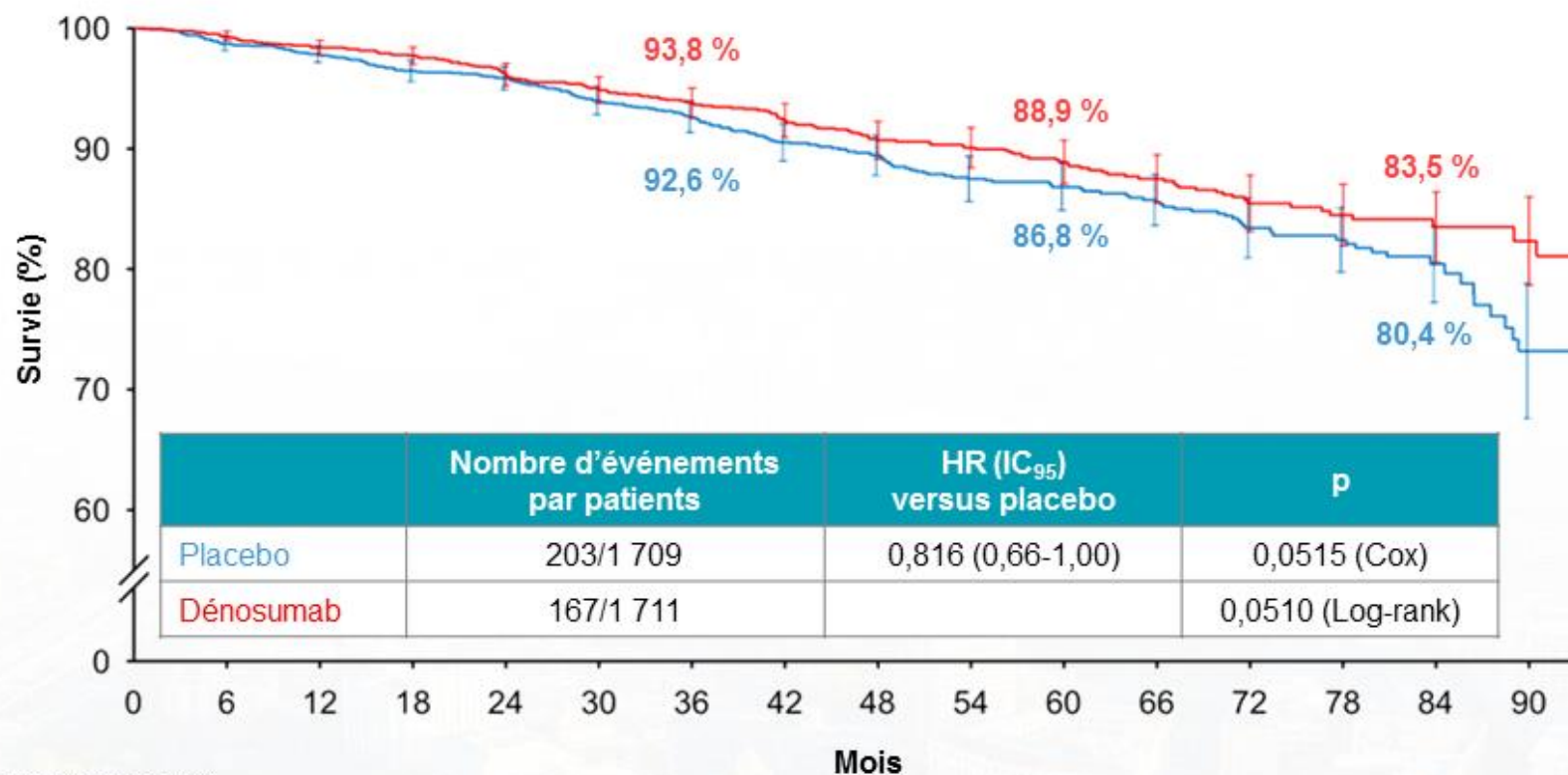
Denosumab dans le cancer du sein

M Gnant, Lancet 2015

- ❑ 3420 femmes
- ❑ Sous anti aromatase depuis moins de 2 ans
- ❑ Denosumab 60 mg/ 6 mois ou placebo
- ❑ A 36 mois, gain de DMO de 7% sur le rachis, 4.6% sur la hanche
- ❑ 9.6% de Fr dans le groupe placebo contre 5% dans le groupe denosumab

Essai ABCSG-18 (1)

Survie sans récidive – résultats en ITT



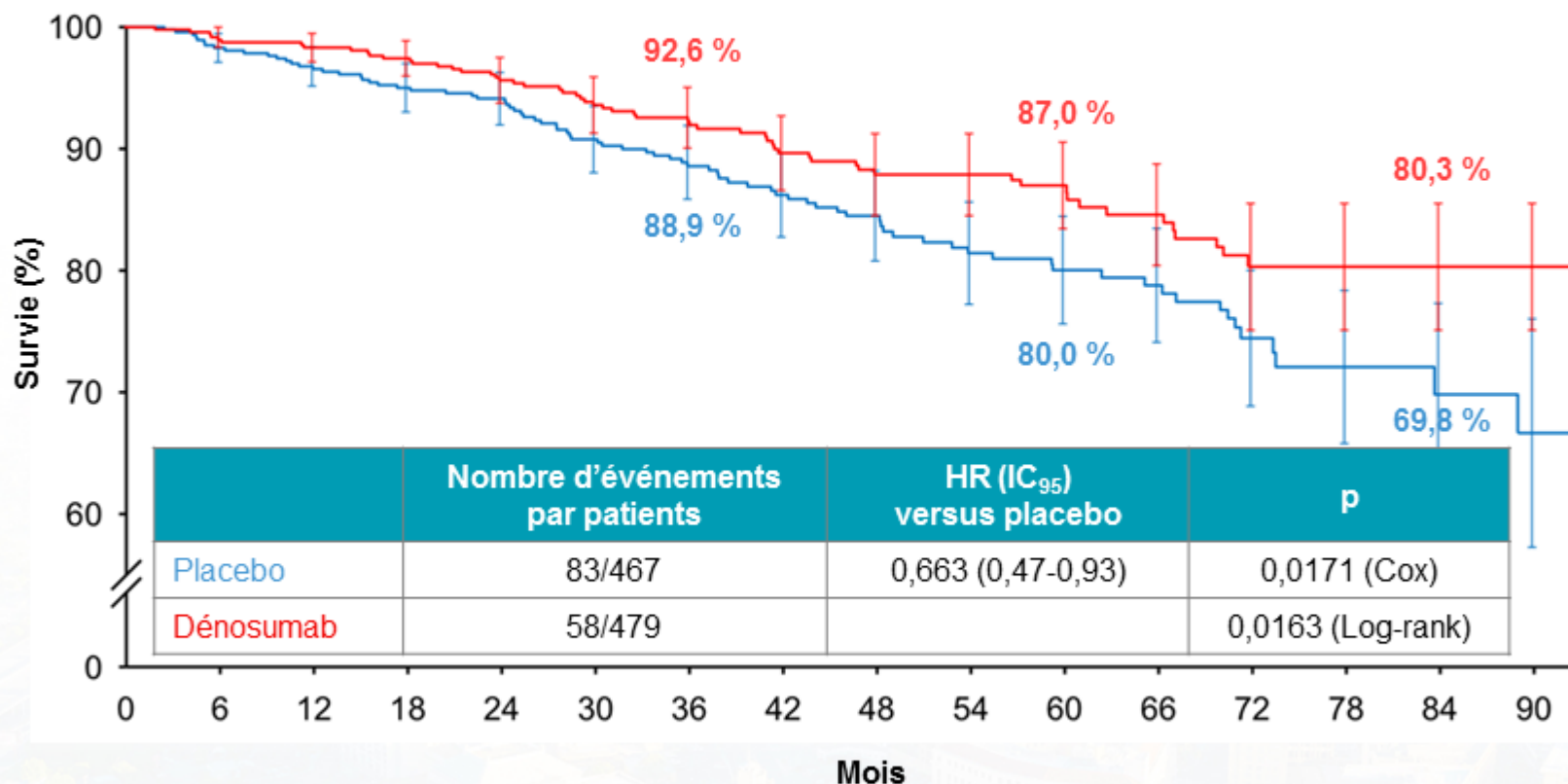
	Nombre d'événements par patients	HR (IC ₉₅) versus placebo	p
Placebo	203/1 709	0,816 (0,66-1,00)	0,0515 (Cox)
Dénosumab	167/1 711		0,0510 (Log-rank)

Patients à risque (n)

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
Placebo	1 709	1 663	1 626	1 578	1 443	1 289	1 086	958	779	693	534	454	289	241	115	73
Denosumab	1 711	1 676	1 623	1 584	1 424	1 296	1 102	984	779	714	548	479	300	252	115	66

Essai ABCSG-18 (3)

Sous-groupe des tumeurs > 2 cm



Patients à risque (n)

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90
Placebo	467	456	443	430	397	343	290	254	208	182	141	118	70	54	27	20
Dénosumab	479	469	455	440	397	367	310	267	216	201	148	131	81	70	28	15

Conclusions

- ❑ **Les bisphosphonates ont une action anti tumorale démontrée in vitro et in vivo**
 - ❖ L'Acide Zolédronique est le médicament le mieux étudié
 - ❖ Au cours du cancer de prostate, le bénéfice, en terme de cancer, demeure incertain
 - ❖ Au cours du cancer du sein, **le bénéfice thérapeutique est clair chez les patientes ménopausées**

- ❑ Des résultats récents (Décembre 2015) suggèrent fortement que **le dénosumab est également efficace pour réduire le risque de rechute** au cours du cancer du sein