

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2009
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2009*

Hormonothérapie adjuvante des cancers du sein des femmes ménopausées

M. ESPIÉ, A.S. HAMY, M. TOLEDANO, C. CUVIER, S. GIACCHETTI *
(Paris)

Résumé

Environ 50 000 nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués tous les ans en France et 11 000 femmes en décèdent. On distingue les cancers hormonodépendants, qui représentent environ 60 % des cancers du sein, des cancers non hormonodépendants. Les classifications moléculaires actuelles ont démembré ces catégories en cancers luminal A qui sont des cancers de bon pronostic RE+++, des cancers luminal B qui ont une moindre hormonodépendance, des cancers qui surexpriment CcrB2 également peu hormonosensibles et les cancers triple négatifs, très indifférenciés, RE-, RP- et CcrBB2-.

L'hormonothérapie est proposée à toutes les patientes dont la tumeur fait plus d'un centimètre dès qu'elle est RE+. Avant la ménopause, le tamoxifène est la molécule de référence, administrée à la dose de 20 mg per os pendant cinq ans. À 10 ans on observe un bénéfice en valeur absolue de 10 %. On peut également proposer une suppression ovarienne par analogues LHRH, radiothérapie ou chirurgie mais ces traitements ne sont pas plus efficaces que le tamoxifène, et sont plus toxiques. Le tamoxifène est

*Hôpital Saint-Louis - Centre des maladies du sein - 1 avenue Claude Vellefaux -
75475 Paris cedex 10

généralement proposé après une chimiothérapie et n'est pas administrée de manière concomitante car il peut réduire l'efficacité de la chimiothérapie.

Après la ménopause, les inhibiteurs de l'aromatase ont supplanté le tamoxifène car les essais cliniques ont montré un bénéfice en survie sans rechute en faveur de ces molécules. Les essais ont comparé 5 ans de tamoxifène à 5 ans d'anastrozole ou à 5 ans de létrozole. Certaines études ont testé des séquences tamoxifène 2/3 ans suivies d'inhibiteur de l'aromatase (anastrozole, létrozole ou exemestane) versus tamoxifène seul, avec là encore un bénéfice en faveur des inhibiteurs. Les principaux effets indésirables des inhibiteurs sont des arthralgies et des myalgies, une fatigue, de la diarrhée et une sécheresse vaginale. Ils majorent le risque ostéoporotique et de fracture, ils induisent une hypercholestérolémie. Des essais sont en cours sur la durée optimale de ces traitements et des traitements prolongés. En situation métastatique, des anti-œstrogènes « purs » sont en développement.

Mots clés : cancer du sein, traitement hormonal de la ménopause, épidémiologie

INTRODUCTION

Pendant de nombreuses années, le tamoxifène a été la molécule de référence tout d'abord chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein métastasé mais également chez les femmes avant la ménopause.

Le tamoxifène a été utilisé initialement à des doses de 20 à 40 mg pendant des durées variables d'un à deux ans. Petit à petit, grâce aux méta-analyses, il a pu être démontré que des durées plus longues de 4 à 5 ans étaient plus efficaces. Si le tamoxifène a été utilisé initialement par certains sans tenir compte du statut par rapport aux récepteurs hormonaux, il a finalement été prouvé que le tamoxifène n'était efficace que chez les patientes dont la tumeur présentait des récepteurs hormonaux positifs.

Le tamoxifène administré à la dose de 20 mg/j pendant 5 ans est devenu le traitement de référence chez toutes les femmes dont la tumeur présente des récepteurs hormonaux positifs, qu'elle s'accompagne d'un envahissement ganglionnaire ou non et que les femmes soient ménopausées ou non. Il y a longtemps eu en France une réticence à prescrire le tamoxifène en préménopause en raison de

l'hyperestradiolémie parfois très importante que cette molécule induit, mais d'un point de vue pragmatique il n'a jamais été mis en évidence que cette hyperestradiolémie diminuait l'efficacité de cette molécule.

Les méta-analyses de l'EBCTCG [12, 13] ont pu mettre en évidence que, pour 5 ans de traitement, le tamoxifène réduisait de 10,9 % la mortalité à 10 ans pour les patientes dont la tumeur s'accompagnait d'un envahissement ganglionnaire et de 5,6 % en l'absence d'envahissement.

La durée de prescription du tamoxifène est empirique et la barre des cinq ans arbitraire. Deux essais ont cependant mis en évidence qu'un traitement de plus longue durée n'apportait pas de bénéfice en termes de gain en survie essentiellement en raison de la majoration des effets indésirables du tamoxifène avec la durée de traitement [35, 17]. Des essais sont en cours avec des effectifs beaucoup plus importants et devraient nous donner des réponses plus précises (ATLAS : Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter et ATTOM Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More?).

Les patientes sous tamoxifène se plaignent pour l'essentiel de bouffées vasomotrices, de sueurs nocturnes et parfois d'un état dépressif ainsi que de leucorrhées. Sous cette molécule, il existe un risque accru d'accidents thromboemboliques et de cancers de l'endomètre, mais par contre le tamoxifène a plutôt un effet favorable sur la densité minérale osseuse et un bon profil lipidique [6, 27].

HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE DES FEMMES MÉNOPAUSÉES : L'APPORT DES INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Depuis le début des années 2000 le traitement hormonal s'est modifié grâce à la mise en évidence de l'efficacité des inhibiteurs de l'aromatase initialement en situation métastatique puis en adjuvant. Ces molécules bloquent un enzyme : l'aromatase qui permet la conversion des androgènes, produits pour l'essentiel par les surrénales, en œstrogènes dans les tissus musculaires, adipeux et au sein de la tumeur elle-même. Chez des patientes métastasées les inhibiteurs de l'aromatase se sont avérés aussi ou plus efficaces que le tamoxifène et mieux tolérés [29, 31, 4, 28].

a. Essais comparant d'emblée un inhibiteur de l'aromatase au tamoxifène

La première étude publiée en adjuvant est l'étude ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) [1, 2, 22, 18]. 9 366 patientes ont été randomisées entre 1996 et 2000. Cette étude a initialement mis en évidence une amélioration de la survie sans évènement sous anastrozole par rapport au tamoxifène (la survie sans évènements regroupe les rechutes locales, les cancers controlatéraux et les métastases) chez les patientes RE+. Avec un recul de 100 mois de suivi on observe un bénéfice de 4,1 % si l'on ne prend en compte que les patientes dont la tumeur est RE+. 1 253 décès ont été observés dont 732 par cancer du sein, il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de survie entre les deux traitements HR = 0,97 (0,86-1,11). Des études de sous-groupes ont été effectuées, qui tendent à montrer une plus grande efficacité de l'anastrozole chez les patientes non traitées par chimiothérapie et chez les patientes dont la tumeur ne s'accompagnait pas d'un envahissement ganglionnaire. Il a également été observé une efficacité plus significative chez les patientes dont la tumeur était RE+, RP-. Il faut cependant se méfier des études de sous-groupes où le facteur chance peut être non négligeable dans le résultat observé.

Le bras associant tamoxifène et anastrozole avait par ailleurs été arrêté en raison d'une absence d'efficacité supérieure au tamoxifène seul.

An niveau des effets indésirables, l'anastrozole induit moins de problèmes gynécologiques, de cancers de l'endomètre et d'accidents thrombo-emboliques que le tamoxifène, on note par contre davantage de problèmes musculaires, articulaires et de fractures osseuses. Ces effets indésirables observés sont logiques par rapport au mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase. Il faut cependant noter qu'il est curieux d'observer près de 30 % d'arthralgies sous tamoxifène, ce qui ne correspond pas à notre observation clinique, et qui soulève les limites méthodologiques des recueils de données de ces effets indésirables. Quoiqu'il en soit, une étude de qualité de vie pendant les deux premières années de traitement, et portant sur 1 021 patientes, n'a pas trouvé de différence majeure entre les deux bras de l'étude [16]. Il faut cependant noter davantage de sécheresse vaginale, de dyspareunie et de diminution de la libido sous anastrozole (Tableau 1).

La deuxième étude de ce type a comparé le létrozole au tamoxifène. C'est en fait une partie de l'étude BIG 1-98 (Breast International Group) [36] qui est une étude randomisée comparant 5 ans de létrozole

Tableau 1 - Principaux effets indésirables (E.I.) observés sous traitement par anastrozole et tamoxifène

E.I.	Anastrozole	Tamoxifène	p
BVM	35,7 %	40,9 %	< 0,0001
Arthralgies	35,6 %	29,4 %	< 0,0001
Métrorragies	5,4 %	10,2 %	< 0,0001
Leucorrhées	3,5 %	13,2 %	< 0,0001
Cancer endomètre	0,2 %	0,8 %	0,02
Fractures	11 %	7,7 %	< 0,0001
AVC	2 %	2,8 %	< 0,03
Embolies	1,6 %	2,4 %	0,02
Accidents thrombo-emboliques	2,8 %	4,5 %	< 0,0004

à cinq ans de tamoxifène à deux ans de tamoxifène suivi de trois ans de létrozole et à deux ans de létrozole suivi par trois ans de tamoxifène. 8 010 femmes ont été recrutées, 4 003 dans le bras létrozole et 4 007 dans le bras tamoxifène. Lors de la première publication à 25,8 mois de recul, il avait été observé 351 évènements sous létrozole contre 428 sous tamoxifène. Le létrozole réduisait donc de manière significative le risque de survenue d'un évènement HR = 0,81 (IC = 0,70-0,93) et de rechute à distance : HR = 0,73 (IC : 0,60-0,88). Le bénéfice en valeur absolue en survie sans évènement à 2,2 ans est de 2,6 %.

Les études de sous-groupes montrent une plus grande efficacité du létrozole dans tous les sous-groupes.

Il a été observé davantage de fractures sous létrozole : 5,7 % *versus* 4 % (p < 0,001) et moins d'accidents thrombo-emboliques et de problèmes gynécologiques que sous tamoxifène (Tableau 2).

Sans que la différence ne soit significative, il avait été observé 4 cancers de l'endomètre contre 10 sous tamoxifène, plus d'hypercholestérolémie sous létrozole et plus d'évènements cardiaques de grades 3, 4 et 5 : 2,1 % contre 1,1 % (p < 0,001) avec un excès de décès liés à un problème cardiaque ou vasculaire cérébral (p = 0,08).

Cet essai a été actualisé à 51 mois de médiane de suivi, le bénéfice en survie sans rechute a été confirmé avec un hazard ratio à 0,82 (0,71-0,95) p = 0,0087 et une différence en valeur absolue de 2,9 % [7]. La nouvelle actualisation de 2009 a mis en évidence une tendance non significative à l'amélioration de la survie globale en faveur du létrozole

Tableau 2 - Principaux résultats de l'essai BIG 1-98 (Breast International Group)

Effets indésirables	Létrozole	Tamoxifène	p
Accidents thrombo-emboliques	61 (1,5 %)	140 (3,5 %)	< 0,001
Insuffisance cardiaque	31 (0,8 %)	14 (0,4 %)	0,01
Saignements vaginaux	132 (3,3 %)	263 (6,6 %)	< 0,001
Bouffées vasomotrices	1332 (33,5 %)	1516 (38 %)	< 0,001
Biopsies endométriales	72 (2,3 %)	288 (9,1 %)	< 0,001
Sueurs nocturnes	554 (13,9 %)	647 (16,2 %)	0,004
Fractures	225 (5,7 %)	159 (4 %)	< 0,001
Arthralgies	806 (20,3 %)	491 (12,3 %)	< 0,001

avec une survie à 5 ans de 91,8 % sous létrozole contre 90,9 % sous tamoxifène : HR = 0,87 (0,75-1,02) p = 0,08 malgré 25 % de cross-over vers le létrozole lors de la publication des premiers résultats [30].

La troisième étude d'envergure est l'étude TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter study) comparant 5 ans de tamoxifène à 5 ans d'exemestane chez 7 000 patientes. Le schéma de l'étude a cependant été modifié au vu des résultats de l'étude IES et finalement 5 ans d'exemestane ont été comparés à 2 ans de tamoxifène suivis de trois ans d'exemestane. Nous en reparlerons dans les résultats des hormonothérapies séquentielles.

b. Essais d'hormonothérapie prolongée

Un essai conjoint du National Cancer Institute du Canada et du Breast International Group, l'essai MA17/BIG 1-97 [20, 19], a randomisé chez des patientes ménopausées RH+ qui avaient eu 5 ans de tamoxifène la prise de létrozole pendant cinq autres années à un placebo. Cet essai a été arrêté prématurément après une analyse intermédiaire qui a mis en évidence un gain thérapeutique en faveur du létrozole. Ce bénéfice obtenu en regroupant les rechutes locorégionales, les rechutes à distance et les métastases était de 3,5 % à un suivi médian de 30 mois. Il était attendu un bénéfice absolu à 4 ans de 4,6 %. Il a été mis en évidence un bénéfice en survie globale pour les patientes dont la tumeur s'accompagnait d'un envahissement ganglionnaire avec

un hazard ratio de 0,61 (IC = 0,38-0,98). Les analyses de sous-groupes sont également en faveur du létrozole.

En raison de l'arrêt prématuré de cet essai, nous manquons donc de données pour une analyse optimale des effets indésirables. Les principaux effets indésirables sont colligés dans le tableau 3.

Tableau 3 - Principaux résultats de l'essai conjoint du National Cancer Institute du Canada et du Breast International Group, l'essai MA17/BIG 1-97

Effets indésirables	Létrozole	Placebo	p
Bouffées vasomotrices	1 486 (58 %)	1 383 (54 %)	0,003
Alopécie	126 (5 %)	89 (3 %)	0 ,01
Saignements vaginaux	145 (6 %)	196 (8 %)	0,005
Arthralgies	651 (25 %)	532 (21%)	< 0,001
Myalgies	380 (15 %)	310 (12 %)	0,004
Fractures	137 (5,3 %)	119 (5,6 %)	0,25
Ostéoporose apparue	209 (8,1 %)	155 (6 %)	0,003
Évènement cardiovasculaire	149 (5,8 %)	144 (5,6 %)	0,76

En raison de l'arrêt de cet essai, nous ne pouvons pas non plus savoir quelle est la durée optimale d'un traitement par létrozole après tamoxifène. Une extension de ce protocole est en cours et nous aidera probablement à avoir davantage de données d'efficacité et de toxicité, avec cependant des biais inhérents à la levée du double aveugle de cet essai.

Une étude de qualité de vie a été menée parmi seulement 582 patientes dans les deux ans suivant la randomisation.

c. Essais d'hormonothérapie séquentielle (non programmée)

Plusieurs essais randomisés ont comparé le tamoxifène pendant cinq ans à une séquence tamoxifène pendant 2 ou 3 ans suivie d'un inhibiteur de l'aromatase. Le premier essai publié utilisait l'exémestane [9]. Il s'agit de l'essai IES (Intergroup Exemestane Study), 4 742 patientes ménopausées ont donc été randomisées. Après 30,6 mois (23,9-36,6) de médiane de suivi, il a été noté 449 évènements : 266 sous tamoxifène et 183 sous exémestane avec un hazard ratio de 0,68 (IC : 0,56-0,82) $p = 0,00005$, soit une différence en valeur absolue de 4,7 % à trois ans.

Il a été observé davantage de symptômes gynécologiques sous tamoxifène ($p < 0,001$) et d'évènements thrombo-emboliques ($p = 0,003$) ainsi que l'apparition de 53 seconds cancers primitifs sous tamoxifène contre 27 sous exemestane ($p = 0,003$).

Sous exemestane, on a noté davantage de crampes ($p < 0,001$), d'arthralgies ($p = 0,001$) et de diarrhées ($p < 0,001$) ainsi qu'une incidence plus élevée d'ostéoporose ($p < 0,05$) et de troubles visuels ($p = 0,04$).

Une actualisation de cet essai a été présentée au congrès de 2006 de la Société américaine de cancérologie [10] à 55,7 mois de médiane de suivi. On a noté la survenue de 354 évènements sous exemestane contre 454 sous tamoxifène, avec un gain en survie globale en faveur de l'exémestane pour les patientes dont les récepteurs des œstrogènes étaient positifs ou inconnus $RR = 0,83$ (IC : 0,69-0,99).

Au vu de cet essai, le protocole TEAM a donc été modifié et a finalement comparé 5 ans d'exémestane à un traitement séquentiel de 2 à trois ans de tamoxifène suivi par de l'exémestane. Les premiers résultats montrent à 2,75 ans une réduction de la probabilité de rechute en faveur de l'exémestane $HR = 0,85$ (0,72-1,00) $p = 0,05$, avec également un bénéfice en temps jusqu'à l'apparition de métastases : $HR = 0,81$ (0,67-0,98). Il nous faut attendre la publication et les actualisations ultérieures de cet essai.

Des essais numériquement plus petits ont testé le même principe d'hormonothérapie séquentielle mais avec l'anastrozole. Il s'agit de l'essai ITA (Italian Tamoxifen Anastrozole Trial) [3] et de la compilation de l'essai ABCSG 8 (Austrian Breast and Colorectal Study Group) et de l'essai ARNO (Arimidex Nolvadex) [24], 448 patientes N+, RE+ ont été randomisées dans l'essai ITA. Avec une médiane de suivi de 36 mois, 45 évènements ont été observés dans le bras tamoxifène contre 17 sous anastrozole ($p = 0,0002$). Il existe également un bénéfice en survie sans rechute avec un bénéfice de 5,8 % à 3 ans (IC : 5,2 %-6,4 %). Il y a eu davantage d'effets indésirables rapportés sous anastrozole : 43,9 % *versus* 36 % mais davantage d'effets indésirables graves sous tamoxifène.

La compilation des essais ABCSG et ARNO regroupe 3 224 patientes ménopausées RH+, N- ou N+. Les critères d'inclusion des deux essais n'étaient pas strictement superposables, de même que le moment de la randomisation à l'entrée de l'étude dans l'essai ABCSG, au cours des deux ans de tamoxifène dans l'essai ARNO, ce qui a pu faire exclure des patientes ayant rechuté précocement. Quoi qu'il en soit, à une

médiane de suivi de 28 mois, on a noté 67 évènements sous anastrozole contre 110 sous tamoxifène (HR = 0,60 IC : 0,44-0,81).

Il a été observé plus de fractures ($p = 0,015$) sous anastrozole et plus d'accidents thrombo-emboliques sous tamoxifène ($p = 0,034$).

Les premiers résultats des hormonothérapies séquentielles programmées telles que prévues dans le protocole BIG1-98 ont été récemment rapportés [30]. Ce protocole comporte quatre bras permettant une comparaison tamoxifène 5 ans *versus* létrozole 5 ans *versus* tamoxifène deux ans suivi de létrozole trois ans *versus* létrozole deux ans suivi de tamoxifène 3 ans comme nous l'avons déjà mentionné. À 71 mois de médiane de suivi, il n'y a pas de différence entre les différents traitements séquentiels (létrozole *versus* tamoxifène suivi de létrozole : HR = 1,05 (0,84-1,32), létrozole *versus* létrozole suivi de tamoxifène : HR = 0,87 (0,75-1,02 $p = 0,008$). Les bras séquentiels n'apportent donc pas de bénéfice par rapport au létrozole seul mais ne sont pas moins efficaces.

Une méta-analyse [5] regroupant cinq essais randomisés avec au total 8 794 patientes a été publiée. Il a été observé une diminution de 23 % de la survenue d'évènements sous inhibiteurs de l'aromatase (RR = 0,67 IC : 0,59-0,76) avec un bénéfice en valeur absolue de 3,8 %. La survie sans rechute locale et à distance est également améliorée sous inhibiteurs (RR = 0,68 IC : 0,59-0,79), de même que la survie globale avec un bénéfice en valeur absolue de 1,2 % et de 24 % en diminution du risque relatif (IC = 0,62-0,93). Cette méta-analyse s'est également intéressée aux effets indésirables et a confirmé l'excès de fractures sous inhibiteurs de l'aromatase RR = 1,5 (IC : 1,12-2,02) et de moindre survenue de cancer de l'endomètre : RR = 0,32 (IC = 0,13-0,77) par rapport aux patientes restées sous tamoxifène. Il n'a pas été observé d'hétérogénéité entre les différentes études.

d. Inhibiteurs de l'aromatase en situation adjuvante et os

Comme nous l'avons déjà mentionné, une majoration de l'ostéoporose et des fractures a été observée sous ces molécules. Dans l'essai ATAC une sous-population de 308 patientes a été étudiée plus particulièrement. Après un an de traitement, il a été observé une élévation des marqueurs du remodelage osseux : élévation de 12,9 % des uNTX (urinary type I collagen N-telopeptide) et 21 % des BAP

(bone specific alkaline phosphatase) sous anastrozole alors que sous tamoxifène ces marqueurs étaient diminués [8, 14].

La densité minérale osseuse a diminué de 4 % au niveau du rachis lombaire au bout de deux ans de traitement alors qu'une augmentation de 1,9 % a été notée sous tamoxifène. Dans l'ensemble de la population de l'essai ATAC, on a noté à 33,3 mois de médiane de suivi 5,9 % de fractures contre 3,7 % sous tamoxifène ($p < 0,0001$). À 47 mois de médiane de suivi, on notait 7,1 % de fractures *versus* 4,4 % ($p < 0,001$).

Le taux de fracture sous anastrozole semble ne pas s'aggraver au cours du temps [25]. Après 60 mois de durée médiane de traitement, il a été observé un taux de fractures de 11 % sous arimidex et de 7,7 % sous tamoxifène ($p < 0,0001$) [22]. Nous n'avons pas de données concernant le létrozole sur les marqueurs de la résorption osseuse, ni sur la densité minérale osseuse en dehors d'un travail portant sur 57 patientes ménopausées qui a mis en évidence une diminution de la DMO au niveau de la clavicule et de l'épaule statistiquement significative [38].

Concernant le létrozole, 226 patientes ont été étudiées (122 sous létrozole, 104 sous placebo). Toutes les patientes recevaient une association de calcium et de vitamines D. À 24 mois, il a été observé sous létrozole une diminution statistiquement significative de la DMO au niveau du col fémoral (- 3,6 % *versus* - 0,71 % $p = 0,044$) et au niveau du rachis lombaire (- 5,35 % *versus* - 0,70 % $p = 0,008$). Sous létrozole, il a été observé une élévation du taux des marqueurs de la résorption osseuse (N telopeptides). Davantage de femmes ont vu se développer une ostéoporose au niveau du rachis lombaire (4,1 % *versus* 0 % $p = 0,064$) [32].

En raison de l'arrêt prématuré de cet essai, il faudra attendre les données de l'essai BIG 1-98 pour avoir davantage de données sur les effets à plus long terme du létrozole sur l'os.

L'exémestane semble avoir les mêmes effets sur l'os que les autres inhibiteurs de l'aromatase. Dans une étude portant sur 147 patientes ménopausées, la perte annuelle de la DMO au niveau du rachis a été de 2,17 % sous exémestane contre 1,84 % sous placebo, au niveau du col fémoral la diminution a été de 2,72 % *versus* 1,48 % sous placebo ($p = 0,023$).

Il a été observé une élévation significative des C telopeptides (CTX) et des N telopeptides (NTX) marqueurs de la résorption osseuse et également des phosphatases alcalines osseuses et du procollagène de type I (PINP) [26]. Dans l'essai rapporté par Coombes [9], il a été mis en évidence l'apparition de davantage de nouveaux cas d'ostéoporose sous exémestane que sous tamoxifène (7,4 % *versus* 5,7 % $p = 0,05$) et

un excès de fractures (3,1 % *versus* 2,3 % $p = 0,08$). Il n'y a donc pas d'effet protecteur sur l'os de l'exémestane mis en évidence comme certains l'avaient avancé en raison de sa structure stéroïdienne et de son éventuel effet androgénique.

L'effet sur l'os des inhibiteurs de l'aromatase semble donc être un effet de cette classe de molécules. Il est actuellement conseillé d'effectuer une ostéodensitométrie de référence à l'initiation du traitement et de la renouveler 18 à 24 mois après afin d'apprécier d'éventuelles modifications et de débiter des traitements adaptés généralement à base de diphosphonates.

e. Profil lipidique et inhibiteurs de l'aromatase

Dans l'essai ATAC, il a été rapporté une plus grande fréquence de l'élévation du cholestérol que sous tamoxifène [1], de même que dans l'essai ITA [3], mais nous n'avons pas davantage de détails. Il existe par ailleurs de petites études avec des résultats divergents.

Il a été observé sous exémestane dans un essai randomisé en double aveugle, à deux ans, une diminution du HDL cholestérol d'environ 6 à 9 % alors que l'on notait une élévation de 1 à 2 % sous placebo ($p < 0,001$) associée à une diminution significative de l'apolipoprotéine A1 ($p = 0,004$) [26]. Le HDL cholestérol est considéré comme le « bon cholestérol » ayant un effet cardioprotecteur, un suivi de la mortalité cardiovasculaire à long terme est donc nécessaire.

Dans l'essai BIG 1-98 il a été noté une élévation du cholestérol plus fréquente sous létrozole que sous tamoxifène, alors qu'il n'a pas été observé davantage d'hypercholestérolémie sous létrozole que sous placebo dans l'essai MA17.

Au total, le profil lipidique des patientes sous inhibiteurs de l'aromatase est à suivre, l'élévation du cholestérol et la chute du HDL cholestérol pouvant augmenter le risque coronarien. Il a en effet été confirmé que les œstrogènes avaient un effet cardioprotecteur lorsqu'ils étaient prescrits dans la foulée de l'installation de la ménopause (y compris dans l'essai WHI) et non 15 ans après l'installation de celle-ci [23, 21], ce qui soulève des interrogations sur le rôle des carences œstrogéniques profondes.

f. Quel traitement proposer ?

Il existe un consensus pour proposer chez les femmes ménopausées un inhibiteur de l'aromatase à un moment quelconque de leur traitement adjuvant [37]. Cependant, le meilleur usage et la meilleure molécule reste inconnus. Il n'y a pas eu en effet en situation adjuvante de comparaison directe entre les différents inhibiteurs de l'aromatase. Faut-il commencer le traitement adjuvant d'emblée par un inhibiteur de l'aromatase et lequel ? Est-il préférable de débiter par le tamoxifène et de poursuivre par un inhibiteur ou l'inverse ?

Des modèles mathématiques ont été proposés pour privilégier telle ou telle attitude. Un modèle de Markov suggère qu'il est préférable de permuter du tamoxifène après deux à trois ans de prise vers un inhibiteur de l'aromatase pour réduire les risques de rechute dans les 10 à 15 années ultérieures [33], alors que Cuzick pense qu'il est préférable de débiter le traitement d'emblée par un inhibiteur de l'aromatase [11] illustrant bien les limites de ces approches.

Les données des essais publiés peuvent faire penser que des sous-groupes de patientes peuvent bénéficier de tel ou tel traitement. Les inhibiteurs de l'aromatase pourraient être plus bénéfiques chez les patientes dont la tumeur est RE+, RP- [24], ils pourraient être plus actifs, en cas de surexpression de *CerbB2* [15]. Les cancers du sein hormonodépendants sont variés, certains vont faire partie des cancers du sein luminal A (RE+, RP+ et de bas grade), d'autres des cancers luminal B (généralement de haut grade) et d'autres auront une surexpression de *CerbB2*, en fonction de ces différentes présentations des hormonothérapies différentes pourraient peut-être être utilisées.

Doit-on utiliser les inhibiteurs de l'aromatase après la chimiothérapie, en même temps ? Leur efficacité diffère-t-elle en fonction de celle-ci ? Quand une aménorrhée est induite par la chimiothérapie, peut-on proposer des inhibiteurs de l'aromatase ? En fait, aménorrhée ne veut pas dire ménopause et une récupération de la fonction ovarienne peut être observée jusqu'à 24, voire 36 mois après l'arrêt des règles. Smith [34] a rapporté que sur 45 femmes âgées en moyenne de 47 ans (39-52 ans), 27 % avaient retrouvé une fonction ovarienne sous inhibiteurs de l'aromatase. La règle sera donc de proposer un traitement par tamoxifène à ces patientes et d'éventuellement prendre le relais par un inhibiteur de l'aromatase si leur ménopause est confirmée.

Le choix des différents traitements doit aussi être envisagé en fonction du profil de tolérance (ostéoporose, accidents thromboemboliques...).

Les inhibiteurs de l'aromatase représentent une avancée dans le traitement du cancer du sein mais nous ne savons toujours pas quelles sont les patientes qui en bénéficient réellement. Il est actuellement impossible de conclure sur la meilleure approche thérapeutique parmi les schémas proposés. La tendance est cependant de proposer les inhibiteurs de l'aromatase en première intention.

Bibliographie

- [1] Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen *versus* tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-2139.
- [2] Baum M, Budzar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, Sahmoud T. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen *versus* tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-1810.
- [3] Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, Paladini G, Mesiti M, Romeo D, Rinaldini M, Scali S, Porpiglia M, Benedetto C, Restuccia N, Buzzi F, Franchi R, Massidda B, Distante V, Amadori D, Sismondi P. Switching to anastrozole *versus* continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-5147.
- [4] Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, Vergote I, Webster A, Steinberg M, von Euler M. Anastrozole *versus* tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-3757.
- [5] Bria E, Ciccarese M, Giannarelli D, Cuppone F, Nistico C, Nuzzo C, Natoli G, Fabi A, Terzoli E, Cognetti F, Carlini P. Early switch with aromatase inhibitors as adjuvant hormonal therapy for postmenopausal breast cancer: Pooled-analysis of 8 794 patients. *Cancer Treat Rev* 2006;9:9.
- [6] Chang J, Powles TJ, Ashley SE, Gregory RK, Tidy VA, Treleaven JG, Singh R. The effect of tamoxifen and hormone replacement therapy on serum cholesterol, bone mineral density and coagulation factors in healthy postmenopausal women participating in a randomised, controlled tamoxifen prevention study. *Ann Oncol* 1996;7:671-675.
- [7] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Lang I, Del Mastro L, Smith I, Chirgwin J, Nogaret JM, Pienkowski T, Wardley A, Jakobsen EH, Price KN, Goldhirsch A. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-492.
- [8] Coleman R. Effect of anastrozole on bone mineral density and bone fractures: results from the "Arimidex" (anastrozole), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. *Eur J Cancer* 2004;2:140 (Abstract 289).
- [9] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Coconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-1092.
- [10] Coombes RC, Paridaens R, Jassem J, van de Velde CJ, Delozier T, Jones SE, Hall E, Kilburn LS, Snowdon CF, Bliss JM. First mature survival analysis of the Intergroup Exemestane Study : a randomised trial in disease-free, postmenopausal patients with early breast cancer randomized to continue tamoxifen or switch to exemestane following an initial 2-3 years of adjuvant tamoxifen. *J Clin Oncol* 2006;24:9s (Abstract LBA527).
- [11] Cuzick J, Sasieni P, Howell A. Should aromatase inhibitors be used as initial adjuvant treatment or sequenced after tamoxifen? *Br J Cancer* 2006;94:460-464.
- [12] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-1468.
- [13] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on

recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.

[14] Eastell R, Adams J. Results of the "Arimidex" (anastrozole A), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial: effects on bone mineral density and bone turnover (ATAC Trialists' Group). *Ann Oncol* 2002;13(5):32 (Abstract 113).

[15] Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Jänicke F, Miller WR, Evans DB, Dugan M, Brady C, Quebe-Fehling E, Borgs M. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ERB-1- and/or ErbB2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3808-3816.

[16] Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4261-4271.

[17] Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-690.

[18] Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.

[19] Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Cameron DA, Palmer MJ, Pater JL. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-1271.

[20] Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802.

[21] Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health (Larchmt)* 2006;15:35-44.

[22] Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hocht-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62.

[23] Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-365.

[24] Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich J, Kwasny W, Menzel C, Samonigg H, Seifert M, Gademann G, Kaufmann M, Wolfgang J. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-462.

[25] Locker GY, Eastell R. The time course of bone fractures observed in the ATAC ('ARIMIDEX', Tamoxifen, Alone or in combination) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:25 (Abstract 98).

[26] Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Paolini J, Polli A, Massimini G. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5126-5137.

[27] Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:852-856.

[28] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Apffelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Jaenicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Chaudri-Ross H, Lang R, Wyld P, Bhatnagar A. Phase III study of

letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003;21:2101-2109.

[29] Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, Appfelstaedt J, Smith R, Sleeboom HP, Janicke F, Pluzanska A, Dank M, Becquart D, Bapsy PP, Salminen E, Snyder R, Lassus M, Verbeek JA, Staffler B, Chaudri-Ross. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-2606.

[30] Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, Smith I, Mauriac L, Forbes JF, Price KN, Regan MM, Gelber RD, Coates AS. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-776.

[31] Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, Steinberg M, Webster A, von Euler M. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American Multicenter Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-3767.

[32] Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, Shenkier TN, Tozer RG, Palmer MJ, Shepherd LE, Liu S, Tu D, Goss PE. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006;5:5.

[33] Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, Weeks JC, Burstein HJ. Optimizing adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with early-stage breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:5178-5187.

[34] Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lonning PE, Santen RJ, Hayes D. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444-2447.

[35] Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest APM. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:456-462.

[36] Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-2757.

[37] Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, Chlebowski RT, Gelber R, Edge SB, Gralow J, Cobleigh MA, Mamounas EP, Goldstein LJ, Whelan TJ, Powles TJ, Bryant J, Perkins C, Perotti J, Braun S, Langer AS, Browman GP, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-629.

[38] Wojtacki J, Zielinski KW, Wiraszka R et al. Letrozole reduces bone mass in breast cancer patients as measured by digital radiometry of clavicle and rib. *Breast Cancer Res Treat* 2003;2003:S107 (Abstr 445).