

Quelles indications aux analogues de la GnRH en situation non métastatique ?

C. MATHELIN ¹*, J. OHL ², C.Y. AKLADIOS ¹
(Strasbourg, Schiltigheim)

Résumé

Le cancer du sein est dans 70 à 80 % des cas un cancer hormonodépendant. En situation adjuvante, le tamoxifène constitue l'hormonothérapie de référence pour les patientes non ménopausées présentant une tumeur hormonosensible. La suppression ovarienne par les analogues de la GnRH (Gonadotrophin Releasing Hormone) est indiquée en cas de contre-indications au tamoxifène. En l'absence d'antécédents thromboemboliques et de pathologies gynécologiques, la place des analogues de la GnRH (a-GnRH) reste mal définie. Des essais sont en cours pour définir leur intérêt, notamment après chimiothérapie chez les femmes de moins de 40 ans et en association avec des inhibiteurs de l'aromatase. Par ailleurs, de nombreux essais cliniques ont tenté d'évaluer l'impact des a-GnRH utilisés au cours des chimiothérapies adjuvantes ou

- 1 - CHRU - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre - Pôle de gynécologie-obstétrique - Avenue Molière - 67200 Strasbourg cedex
- 2 - CHRU - Centre médico-chirurgical et obstétrical - Pôle de gynécologie-obstétrique - Service de gynécologie SIHCUS - 19 rue Louis Pasteur - BP 4120 - 67303 Schiltigheim cedex

* Correspondance : carole.mathelin@chru-strasbourg.fr

néoadjuvantes sur la fonction ovarienne et la fertilité. Les méta-analyses récentes semblent montrer leur efficacité sur la récupération des cycles menstruels, leur impact sur la survenue d'une grossesse étant plus contradictoire. Des doutes subsistent dans cette indication sur l'innocuité carcinologique des a-GnRH, leur prescription ne doit pas être encouragée en dehors d'essais cliniques.

Mots clés : analogues de la GnRH, cancer du sein, castration, fertilité, hormonothérapie

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Mathelin Carole, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

En France, on observe annuellement 53 000 nouveaux cas de cancers mammaires, dont un quart concerne des femmes non ménopausées. Actuellement, les tumeurs mammaires sont classées en différents sous-types : luminal A, luminal B avec ou sans surexpression ou amplification d'HER2, HER2 positives, *basal-like*, et variétés morphologiques particulières (Tableau 1) [1]. De nombreux sous-types nécessitent une hormonothérapie qui peut être la seule thérapeutique adjuvante nécessaire (c'est le cas pour la plupart des tumeurs de type luminal A ou de variété cribriforme, mucineuse ou tubuleuse) ou associée à la chimiothérapie et/du trastuzumab (c'est le cas pour les tumeurs de type luminal B ou HER-2 positive).

Chez les femmes non ménopausées, l'hormonothérapie de première intention, prescrite pour les tumeurs hormonosensibles, est le tamoxifène. Vingt essais cliniques ayant comparé 5 années de

Tableau 1 - Définitions des sous-types de cancers mammaires selon la conférence de consensus de Saint-Gallen

Sous-types		Définition clinico-pathologique	Traitements systémiques
Luminal A		RE et/ou RP positif HER2 négatif Ki67 bas	Hormonothérapie exclusive (sauf si haut risque)
Luminal B	HER2 négatif	RE et/ou RP positif HER2 négatif Ki67 élevé	Hormonothérapie +/- chimiothérapie
	HER2 positif	RE et/ou RP positif HER2 positif Ki67 indifférent	Chimiothérapie Trastuzumab Hormonothérapie
HER2 positif non luminal		HER2 positif RE et RP négatif	Chimiothérapie Trastuzumab (sauf pT1a N0)
Basal		RE et RP négatif HER2 négatif	Chimiothérapie
Variétés histologiques particulières	Hormonosensibles : cribriforme, tubuleux et mucineux	RE et/ou RP positif	Hormonothérapie exclusive (sauf si haut risque)
	Non hormonosensibles : apocrine, médullaire, adénoïde kystique et métaplasique	RE et RP négatif	Chimiothérapie (sauf vrai médullaire ou adénoïde kystique N0)

tamoxifène à la prise d'un placebo ont été menés ces trois dernières décennies. Ils ont été colligés par l'*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) qui a montré, après 15 ans de suivi, une diminution du risque de récurrence de 50 % et une réduction d'environ 30 % du taux de mortalité annuelle pour les patientes ayant pris 5 ans de tamoxifène [2]. En 2011, l'EBCTCG a mis à jour cette méta-analyse portant sur 21 457 patientes [3]. La réduction de mortalité se confirme largement au-delà de 10 ans.

En revanche, la place de la suppression ovarienne par analogues de la Gonadotrophin Releasing Hormone (a-GnRH) n'est pas clairement établie chez les patientes non ménopausées n'ayant pas de contre-indications au tamoxifène. Ainsi, des essais ont été menés pour évaluer l'intérêt de la suppression ovarienne seule ou en association au tamoxifène ou aux inhibiteurs de l'aromatase ou bien encore à divers types de chimiothérapie. Néanmoins, plusieurs d'entre eux ont inclus des patientes dont les tumeurs n'avaient pas de récepteurs hormonaux ou les dosages des récepteurs n'étaient pas réalisés [4]. Or la suppression ovarienne n'a d'intérêt qu'en cas de tumeurs hormonosensibles. Ceci entraîne donc un biais majeur dans l'interprétation des résultats.

Par ailleurs, certaines études n'ont pas distingué les types de suppression ovarienne (par a-GnRH, chirurgie ou radiothérapie), ce qui entraîne également des biais d'interprétation.

Ainsi, les résultats disponibles sont contradictoires et certains essais ne sont pas encore évalués. Il est cependant admis qu'en cas d'antécédents thromboemboliques ou de pathologies endométriales, les a-GnRH constituent une alternative au tamoxifène. Par ailleurs, leur prescription pour corriger certains effets indésirables liés au tamoxifène est également validée. En effet, le tamoxifène se comporte comme un inducteur de l'ovulation, pouvant conduire à une augmentation parfois considérable des estrogènes circulants et aboutir à l'apparition de kystes ovariens fonctionnels, pouvant être traités par l'adjonction d'a-GnRH.

La chimiothérapie est quant à elle indiquée chez les femmes préménopausées ayant une tumeur de type luminal B, HER2 positive, *basal-like* ou certaines variétés histologiques particulières (apocrine, métaplasique, médullaire atypique). L'insuffisance ovarienne induite par la chimiothérapie peut provoquer une infertilité. De nombreux essais cliniques ont tenté d'évaluer l'impact des a-GnRH utilisés en cours de chimiothérapie sur la fonction ovarienne et la fertilité. Les essais publiés sont contradictoires et des doutes subsistent dans cette indication sur l'efficacité des a-GnRH et leur innocuité carcinologique.

Les buts de l'exposé sont donc de définir la place des a-GnRH dans l'arsenal de l'hormonothérapie en situation adjuvante chez la femme préménopausée et de faire un état des lieux des essais ayant utilisé les a-GnRH en vue de maintenir la fertilité des jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein.

I. LE CHOIX DES A-GNRH COMME HORMONOTHÉRAPIE CHEZ LA FEMME NON MÉNOPAUSÉE

Il existe trois méthodes de suppression ovarienne. Les castrations définitives (par chirurgie ou radiothérapie) permettent une suppression ovarienne complète et définitive. Elles entraînent des effets indésirables nombreux, liés à la carence estrogénique : ostéopénie ou ostéoporose, prise de poids, bouffées vasomotrices, troubles de l'humeur et du sommeil, diminution de la libido... De ce fait, leurs indications ont très nettement régressé au profit de la castration hormonale, utilisant les a-GnRH (triptoréline, Décapeptyl[®], goséréline, Zoladex[®], leuproréline,

Enantone®), qui ont l'avantage « théorique » d'être réversibles. L'administration d'a-GnRH aboutit, après un court moment de stimulation, à une freination des sécrétions des gonadotrophines, dont la conséquence est une diminution très importante de la sécrétion ovarienne des estrogènes et de la progestérone. Cependant, contrairement au tamoxifène dont la durée de prescription est établie (5 ans), la durée optimale de la suppression ovarienne par a-GnRH n'est pas connue. Ces derniers sont généralement prescrits pour 2 à 3 ans puis sont interrompus pour permettre une reprise de l'activité ovarienne. Ceci mérite toutefois d'être nuancé. En effet, la reprise des cycles ovariens est très variable, allant de 60 % à 90 % selon les séries publiées [5-8], les taux de réversibilité de l'aménorrhée variant notamment en fonction de la durée du traitement et de l'âge des patientes. Par ailleurs, les a-GnRH ne permettent pas toujours une suppression ovarienne complète, avec persistance d'une activité ovarienne ayant même abouti dans de rares cas à des grossesses inopinées [9, 10].

1.1. Suppression ovarienne seule en cas de tumeur hormonosensible

L'EBCTCG [2] a analysé les essais portant sur la suppression ovarienne (chirurgicale, radiothérapique ou par a-GnRH) ayant inclus 8 000 patientes avec une tumeur hormonosensible ou de status hormonal inconnu. Il a ainsi pu être démontré un bénéfice de la suppression ovarienne sur les taux de récurrence et de mortalité par cancer. Ces effets ont été plus modestes chez les patientes traitées par chimiothérapie. Ceci s'explique probablement par l'aménorrhée induite par la chimiothérapie, atténuant l'effet de la suppression ovarienne induite par les a-GnRH.

1.2. Suppression ovarienne associée à une chimiothérapie

Dans l'étude Intergroup 0101, ayant inclus des patientes préménopausées traitées pour une tumeur hormonosensible avec atteinte ganglionnaire (N+), l'association d'a-GnRH (goséréline) à la chimiothérapie avec anthracyclines a permis d'améliorer la survie sans récurrence des patientes de moins de 40 ans par comparaison à celles de plus de 40 ans [11].

De la même manière, l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trial VIII a randomisé des patientes préménopausées ayant

une tumeur hormonosensible sans atteinte ganglionnaire (N0) en 3 groupes : chimiothérapie par cyclophosphamide/méthotrexate/5-fluoro-uracile (CMF), goséréline pendant 2 ans, ou CMF suivi de goséréline pendant 18 mois [8]. Là encore, l'administration d'a-GnRH a eu un impact sur la survie sans récurrence à 5 ans, ce bénéfice étant maximal chez les femmes de moins de 40 ans (hazard ratio de 0,34).

La méta-analyse de Cuzick [12] a colligé les essais comportant une détermination des récepteurs hormonaux et l'utilisation d'a-GnRH comme méthode de suppression ovarienne. Le suivi moyen a été de 6,8 ans. Un bénéfice en termes de diminution des récurrences ou des décès par cancer a été observé lorsque les a-GnRH avaient été utilisés après la chimiothérapie (seuls ou en association avec du tamoxifène) chez les femmes de moins de 40 ans. Dans ce groupe d'âge en effet, la chimiothérapie entraîne moins d'aménorrhée, car les follicules ovariens de la femme jeune sont moins sensibles aux agents cytotoxiques.

L'étude IBCSG 11-93 [13] a tenté d'évaluer l'impact d'une chimiothérapie adjuvante chez des patientes non ménopausées traitées par suppression ovarienne et tamoxifène durant cinq ans. Cette étude devait inclure 760 patientes avec atteinte ganglionnaire mais a dû être arrêtée après l'inclusion de 174 patientes par insuffisance de recrutement. Après dix ans de suivi, il n'a été observé aucun bénéfice à l'administration de quatre cures de chimiothérapie de type anthracycline et cyclophosphamide. Pour les experts réunis à Nice-Saint-Paul-de-Vence en 2011 [14], ces résultats manquent de puissance pour exclure un bénéfice de la chimiothérapie chez des patientes non ménopausées recevant un traitement hormonal optimal, mais la question reste posée. L'essai PERCHE (Premenopausal Endocrine Responsive CHEmotherapy, NCT00066807) qui abordait ce sujet a dû être également fermé, faute d'inclusions.

1.3. Suppression ovarienne associée à d'autres hormonothérapies

L'étude ABCSG-12 (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group), réalisée par un groupe national autrichien, a inclus 1 803 patientes préménopausées atteintes d'une tumeur hormonosensible. Elles ont été randomisées en 4 bras : goséréline (tous les 28 jours) avec tamoxifène ou anastrozole avec ou sans acide zolédronique (4 mg en intraveineux tous les 6 mois) pendant 3 ans. Après un suivi médian de 47,8 mois, les taux de survie sans récurrence ont été respectivement de 92,8 % dans le groupe goséréline/tamoxifène et 92,0 % dans le groupe goséréline/anastrozole (pas de différence significative). Ces taux ont été

significativement différents dans les groupes traités par hormonothérapie seule ou associée à de l'acide zolédronique, respectivement de 90,8 % et 94,0 % ($p = 0,01$). Cette étude est donc intéressante à plusieurs niveaux. D'une part elle a montré le bénéfice de l'acide zolédronique en situation adjuvante. D'autre part, elle a confirmé que l'abstention de chimiothérapie adjuvante chez des patientes préménopausées atteintes d'une tumeur hormonosensible était envisageable et qu'un blocage hormonal complet seul pouvait aboutir à une survie sans rechute supérieure à 90 % à cinq ans [15]. Les inhibiteurs de l'aromatase associés aux a-GnRH n'apportaient pas de bénéfices supplémentaires par rapport au tamoxifène, et même un résultat inférieur chez les patientes en surpoids (indice de masse corporelle supérieur à 25) avec une augmentation significative du risque de rechute et de décès [16]. Dans cette étude, seulement un quart des patientes étaient âgées de moins de 40 ans.

L'hormonothérapie des patientes non ménopausées a également été évaluée dans l'étude ZIPP (Zoladex® In Premenopausal Patients) (2 710 patientes) [17]. La réduction du risque de rechute apportée par le tamoxifène ou la suppression ovarienne par a-GnRH était équivalente, alors que la prescription concomitante de ces deux hormonothérapies n'était pas supérieure à l'administration d'une seule de ces deux modalités.

1.4. Les essais en cours

Ainsi, même si le traitement de référence des femmes non ménopausées atteintes d'un cancer mammaire hormonosensible est le tamoxifène prescrit pour une durée de 5 ans, des essais prospectifs ont été conduits pour connaître l'éventuel impact de la suppression ovarienne comparée au tamoxifène seul. L'essai randomisé prospectif SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*) compare la suppression ovarienne associée à un inhibiteur de l'aromatase (exemestane), la suppression ovarienne associée au tamoxifène et le tamoxifène seul (Tableau 2). Plus de 3 000 femmes ont été randomisées dans cet essai, les dernières inclusions s'étant terminées en janvier 2011.

L'essai randomisé prospectif TEXT (tamoxifène and EXemestane Trial) compare la suppression ovarienne par un a-GnRH associé à un inhibiteur de l'aromatase (exemestane) ou du tamoxifène pour 5 ans, la chimiothérapie étant optionnelle (Tableau 2). Plus de 2 600 femmes ont été randomisées dans cet essai, les dernières inclusions ont eu lieu en mars 2011.

Les autres essais en cours sont résumés dans le tableau 2. Ces nouvelles données permettront peut-être d'optimiser les indications d'hormonothérapie chez les femmes non ménopausées ayant une tumeur hormonosensible et notamment chez les plus jeunes d'entre elles où les a-GnRH ont peut-être une place en complément du tamoxifène.

Tableau 2 - Essais en cours portant sur l'impact de la suppression ovarienne chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein

Nom de l'essai	Acronyme de l'essai N° d'identification	Bras de randomisation	Méthode de suppression ovarienne
"Evaluating the role of the addition of ovarian function suppression to tamoxifen in young women"	Essai ASTRRA NCT00912548	1 : Zoladex + Tamoxifène 2 : Tamoxifène	Zoladex
"Tamoxifen, OA, and/or chemotherapy in treating women with stage I, stage II, or stage IIIA breast cancer"	Adjuvant Breast Cancer Trial NCT00002582, NCT00002580	1 : Tamoxifène 2 : Tamoxifène + chimiothérapie (CMF ou AC) 3 : Tamoxifène + SO 4 : Tamoxifène + SO + chimiothérapie (CMF ou AC)	Ovariectomie Castration radique Leuprolide Goséréline
"Suppression of ovarian function plus either tamoxifen or exemestane compared with tamoxifen alone in treating premenopausal women with hormone-responsive breast cancer"	Essai SOFT NCT00066690	1 : Tamoxifène 2 : Tamoxifène + SO 3 : Exemestane + SO	Triptoréline Ovariectomie chirurgicale Castration radique
"Triptorelin with either exemestane or tamoxifen in treating premenopausal women with hormone-responsive breast cancer"	Essai TEXT NCT00066703	1 : SO (Triptoréline) + Tamoxifène 2 : SO (Triptoréline) + exemestane	Triptoréline

AC : Anthracycline/Cyclophosphamide ; CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile ; SO : suppression ovarienne

I.5. Les recommandations actuelles

En attendant les résultats des essais en cours, le groupe de travail de *Saint-Paul-de-Vence* [14] a émis des recommandations en 2011 concernant l'hormonothérapie. Ainsi, avant la ménopause, le tamoxifène reste le traitement standard (cinq ans) pour les tumeurs hormonodépendantes (niveau 1, grade A). Il n'existe pour le moment pas d'arguments pour proposer un traitement par a-GnRH en complément du tamoxifène après chimiothérapie (accord professionnel). La prescription d'un a-GnRH est une option en cas de contre-indications à la prescription de tamoxifène (niveau 1, grade A).

Les experts de l'*American Society of Clinical Oncology* [18] ont également émis des recommandations concernant la suppression ovarienne chez les patientes préménopausées ayant un cancer infiltrant du sein hormonosensible. La suppression ovarienne ne doit pas être systématiquement associée à la chimiothérapie, au tamoxifène, ou à l'association des deux traitements. La suppression ovarienne seule ne doit pas être une alternative aux traitements adjuvants en dehors des cas d'intolérance à ces traitements ou de refus de ces derniers. Enfin, selon l'avis du Breast Cancer Disease Site Group, si des a-GnRH sont utilisés, c'est la forme injectable mensuelle qui doit être privilégiée, car c'est celle qui est utilisée dans les essais cliniques. L'injection trimestrielle semble toutefois efficace.

Pour le panel d'experts réunis à *Saint-Gallen* en 2011, chez les femmes non ménopausées ayant une tumeur hormonosensible, la prescription de tamoxifène seul ou associé à une suppression ovarienne est possible, la préférence étant toutefois donnée au tamoxifène seul. En cas de contre-indications au tamoxifène, la suppression ovarienne seule ou associée aux inhibiteurs de l'aromatase est envisageable [1].

II. L'INTÉRÊT DES A-GNRH DANS LA PRÉVENTION DES SÉQUELLES OVARIENNES CHIMIO-INDUITES

L'administration d'a-GnRH mettant l'ovaire au repos, ce dernier devient en théorie moins vulnérable à l'action des cytotoxiques. En 1985, Ataya *et al.* [19] ont testé cette hypothèse sur des rats traités par cyclophosphamide. Ils ont ainsi pu montrer que l'utilisation d'a-GnRH dans ce modèle animal préservait les petits follicules ovariens au cours de la chimiothérapie. Ce modèle animal ayant été critiqué en raison de

la voie d'administration intrapéritonéale des cytotoxiques, la même équipe [20] a utilisé des singes rhésus et montré l'effet protecteur sur le capital folliculaire de l'utilisation des a-GnRH au cours d'une chimiothérapie intraveineuse. En clinique humaine, Blumenfeld *et al.* [21-25] ont testé à plusieurs reprises les a-GnRH dans la prévention de la toxicité ovarienne chimio-induite, chez des patientes atteintes d'hémopathies malignes ou de maladies auto-immunes sévères. Les patientes ont été comparées à des témoins, traités par la même chimiothérapie sans administration d'a-GnRH. Pour les groupes sous a-GnRH, il a été observé en moyenne plus de 90 % de récupération ovarienne, alors que cette dernière n'a eu lieu que chez la moitié des contrôles. Cet effet protecteur des a-GnRH sur la fonction ovarienne n'a en revanche pas été retrouvé par le groupe de Waxman [26] dans une petite étude randomisée portant sur 18 patientes traitées pour une maladie de Hodgkin.

L'innocuité carcinologique des a-GnRH, utilisés lors d'une chimiothérapie afin d'en diminuer la toxicité ovarienne, est controversée dans le cas de cancers du sein hormonosensibles. Il y a donc moins de travaux concernant cette question publiée en cancérologie mammaire. En 2002, Recchia *et al.* [27] ont mené une étude pilote de phase II incluant 64 patientes non ménopausées (moyenne d'âge de 42 ans), atteintes d'un cancer du sein et recevant différents protocoles de chimiothérapie associés à des a-GnRH. L'étude ne comprenait pas de groupe contrôle. Après un suivi de 55 mois, 86 % des patientes avaient conservé des cycles menstruels et une patiente avait donné naissance à un enfant en bonne santé. En 2006, la même équipe [28] a publié les résultats d'une étude rétrospective comportant 100 patientes traitées de la même manière avec une moyenne d'âge de 43 ans. Après une médiane de suivi de 75 mois, 100 % des patientes de moins de 40 ans et 56 % des patientes de plus de 40 ans avaient des cycles menstruels. Trois grossesses ont été rapportées.

La même année, Del Mastro *et al.* [29] ont rapporté les résultats d'une étude de phase II visant à estimer l'impact ovarien des a-GnRH chez 29 patientes atteintes de cancer du sein et traitées par chimiothérapie adjuvante. À l'issue de la chimiothérapie, les règles étaient présentes chez 16 des 17 patientes de moins de 40 ans (94 %) et chez 5 des 12 patientes de plus de 40 ans (42 %).

L'étude de Fox *et al.* [30] a concerné 24 patientes traitées par a-GnRH au cours de leur chimiothérapie pour cancer du sein. Six grossesses ont été rapportées chez cinq patientes, dont trois ont nécessité l'utilisation de techniques d'assistance à la procréation. Trois patientes n'ont pu obtenir de grossesse malgré un traitement de l'infertilité.

Tous ces travaux ont été critiqués en raison de plusieurs biais méthodologiques, notamment l'absence de groupe contrôle pour certaines études, leur caractère parfois rétrospectif, l'absence de randomisation pour d'autres études, ou encore l'utilisation de doses supérieures d'agents alkylants (plus ovariotoxiques) dans certains groupes contrôles [31].

De ce fait, les essais cliniques prospectifs randomisés ont été encouragés. La première étude prospective randomisée publiée en 2008 par Ismail-Khan *et al.* [32] a inclus 49 patientes dont 44 ont été suivies pendant 6 mois, 42 pendant 12 mois, et 34 pendant 18 mois. Dans le groupe ayant reçu des a-GnRH, le retour des règles est survenu chez 83 % des patientes à 12 mois (*versus* 79 % pour les contrôles) et 88 % à 18 mois (*versus* 84 % pour les contrôles). Deux grossesses spontanées ont été rapportées dans le groupe contrôle. Ces différences n'étant pas significatives, l'étude a été interrompue.

En 2009, l'essai ZIPP a montré qu'un an après la fin de la chimiothérapie et du traitement hormonal, 36 % des patientes du groupe goséréline avaient des règles, comparativement à 7 % pour le groupe goséréline et tamoxifène, 13 % pour le groupe tamoxifène et 10 % pour le groupe contrôle. Dans cette étude, l'effet protecteur des a-GnRH sur la fonction ovarienne a pu être démontré chez les femmes traitées par CMF. Cet effet n'a cependant pas été retrouvé lorsque les a-GnRH étaient associés au tamoxifène [33].

L'étude contrôlée randomisée de Badawy *et al.* [34] a permis l'inclusion de 78 patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein, la moitié d'entre elles recevant un traitement par a-GnRH. Dans le groupe a-GnRH, 89,6 % des patientes ont eu des règles et 69,2 % des ovulations spontanées dans les 3 à 8 mois après la fin du traitement. Dans le groupe contrôle, seules 33,3 % des patientes avaient des cycles menstruels et 25,6 % une fonction ovarienne normale.

En 2011, Del Mastro *et al.* [35] a publié les résultats de l'étude italienne multicentrique randomisée de phase III PROMISE-GIM6 (Prevention of menopause induced by chemotherapy: a study in early breast cancer patients - Gruppo Italiano Mammella 6). Cet essai a inclus 281 patientes non ménopausées traitées pour une tumeur mammaire par chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante avec ou sans triptoréline. Un an après le dernier cycle de chimiothérapie, les taux de ménopause précoce ont été de 25,9 % dans le bras chimiothérapie seule et 8,9 % dans le bras chimiothérapie et triptoréline, cette différence étant significative.

L'étude prospective randomisée multicentrique (German Breast Group 37 ZORO study) [36] a inclus 60 patientes non ménopausées de

moins de 46 ans traitées pour une tumeur mammaire non hormonosensible par chimiothérapie néoadjuvante (anthracycline/cyclophosphamide avec ou sans taxane) avec ou sans goséréline. Cinquante-trois patientes (88,3 %) ont eu une aménorrhée temporaire (93,3 % avec goséréline et 83,3 % sans goséréline). Six mois après la chimiothérapie, les règles sont réapparues chez 56,7 % des patientes du groupe contrôle et chez 70 % des patientes du groupe goséréline ($p = 0,284$). Les règles sont survenues après un délai moyen de 6,8 mois dans le groupe goséréline *versus* 6,1 mois dans le groupe contrôle ($p = 0,304$).

Très récemment en 2012, Munster *et al.* [37] ont publié une étude comparable devant inclure 124 patientes, mais arrêtée après l'inclusion de 49 patientes (âge moyen 39 ans ; extrêmes 21 à 43 ans). Quarante-trois patientes ont été finalement analysées. Les patientes n'étaient pas ménopausées et traitées pour une tumeur mammaire par chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante (4 cures d'anthracycline/cyclophosphamide/paclitaxel ou 6-fluoro-uracile/épirubicine/cyclophosphamide) avec ou sans triptoréline. En plus de l'analyse des cycles menstruels, des dosages de FSH (*follicle-stimulating hormone*) et d'inhibine A et B ont été réalisés. Les règles sont réapparues chez 19 (90 %) des 21 patientes du groupe contrôle et chez 23 (88 %) des 26 patientes du groupe triptoréline ($p = 0,36$) après un délai moyen de 5,8 mois (1 à 19 mois) dans le groupe triptoréline *versus* 5,0 mois (0 à 28 mois) dans le groupe contrôle ($p = 0,58$). Deux patientes de 28 et 35 ans du groupe contrôle ont eu une naissance à terme. Les dosages de FSH et d'inhibine B ont été corrélés aux cycles menstruels. La puissance de cet essai a été fortement critiquée du fait du petit nombre d'inclusions notamment [38].

Les résultats des essais cliniques sont donc contradictoires. Deux méta-analyses récentes ont toutefois montré que les a-GnRH avaient un impact favorable sur la récupération des cycles ovariens après chimiothérapie [39, 40] avec en effet favorable sur les taux de grossesses pour Clowse [39].

D'autres essais cliniques randomisés sont encore en cours. Par ailleurs, il n'existe pas de preuves concernant l'innocuité carcinologique des a-GnRH prescrits au cours d'une chimiothérapie pour favoriser le maintien de cycles ovariens, notamment lorsque la tumeur est hormonosensible [41]. En effet l'aménorrhée induite par la chimiothérapie a peut-être dans certains cas une utilité thérapeutique.

CONCLUSION

Dans l'attente des résultats des études en cours, il ne faut pas encourager l'utilisation « non contrôlée » des a-GnRH comme hormonothérapie adjuvante (en dehors des contre-indications au tamoxifène), ni comme moyen de préserver la fertilité après chimiothérapie notamment chez les patientes ayant une tumeur hormonodépendante mais favoriser les inclusions dans les essais cliniques contrôlés.

Bibliographie

- [1] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011 Aug;22(8):1736-47.
- [2] 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 May 14-20;365(9472):1687-717.
- [3] Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011 Aug 27;378(9793):771-84.
- [4] Stanczyk FZ, Lee JS, Santen RJ. Standardization of steroid hormone assays: why, how, and when? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007 Sep;16(9):1713-9.
- [5] Jonat W. Overview of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in early breast cancer—benefits of reversible ovarian ablation. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Oct;75(1):S23-6: discussion S33-5.
- [6] Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M *et al.* Goserelin *versus* cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002 Dec 15;20(24):4628-35.
- [7] Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P *et al.* cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil *versus* tamoxifen plus ovarian suppression

- as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000 Jul;18(14):2718-27.
- [8] Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, Goldhirsch A, Coates AS, Colleoni M *et al.* Adjuvant chemotherapy followed by goserelin *versus* either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003 Dec 17;95(24):1833-46.
- [9] Jimenez-Gordo AM, de las Heras B, Zamora P, Espinosa E, Gonzalez-Baron M. Failure of goserelin ovarian ablation in premenopausal women with breast cancer: two case reports. *Gynecol Oncol* 2000 Jan;76(1):126-7.
- [10] Hill N, Madarnas Y. Failure of ovarian ablation with goserelin in a pre-menopausal breast cancer patient resulting in pregnancy: a case report and review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Aug;129(1):265-8.
- [11] Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, Osborne CK, Martino S, White DR *et al.* Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005 Sep 1;23(25):5973-82.
- [12] Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M *et al.* Use of luteinizing-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007 May 19;369(9574):1711-23.
- [13] Thurlimann B, Price KN, Gelber RD, Holmberg SB, Crivellari D, Colleoni M *et al.* Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node-positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Jan;113(1):137-44.
- [14] Recommandations pour la pratique clinique Nice-Saint-Paul-de-Vence 2011. *Cancers du sein : recommandations et veille bibliographique.* *Oncologie* 2011;13:609-777.
- [15] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Heck D, Menzel C *et al.* Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011 Jul;12(7):631-41.
- [16] Pfeiler G, Konigsberg R, Fesl C, Mlineritsch B, Stoeger H, Singer CF *et al.* Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 2011 Jul 1;29(19):2653-9.
- [17] Hackshaw A, Baum M, Fornander T, Nordenskjold B, Nicolucci A, Monson K *et al.* Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009 Mar 4;101(5):341-9.
- [18] Griggs JJ, Somerfield MR, Anderson H, Henry NL, Hudis CA, Khatcheressian JL *et al.* American Society of Clinical Oncology endorsement of the cancer care. Ontario practice guideline on adjuvant ovarian ablation in the treatment of premenopausal women with early-stage invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 Oct 10;29(29):3939-42.
- [19] Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMaire WJ. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res* 1985 Aug;45(8):3651-6.
- [20] Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995 Feb;52(2):365-72.
- [21] Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008 Jan;89(1):166-73.
- [22] Blumenfeld Z, Eckman A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005(34):40-3.
- [23] Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, Avivi I, Nahir M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 2000;

9(6):401-5.

[24] Blumenfeld Z, Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med* 1997 Jun;29(3):199-206.

[25] Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996 Aug;11(8):1620-6.

[26] Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S *et al.* Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 19(2):159-62.

[27] Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G *et al.* Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002 Feb;13(2):273-9.

[28] Recchia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006 Feb 1;106(3):514-23.

[29] Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, Bell C, Sertoli MR, Bighin C *et al.* Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006 Jan;17(1):74-8.

[30] Fox K, Scialla J, Moore H. Preventing chemotherapy-related amenorrhea using leuprolide during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:13 (Abstr 50).

[31] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004 May-Jun;10(3):251-66.

[32] Ismail-Khan R, Minton S, Cox C, Sims I, Lacey M, Gross-King M *et al.* Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: A randomized trial using the GnRH agonist (triptorelin) during chemotherapy. *JCO, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2008 May 20;26(15):524.

[33] Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian

preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Oct;117(3):561-7.

[34] Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009 Mar; 91(3):694-7.

[35] Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S *et al.* Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011 Jul 20;306(3):269-76.

[36] Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N *et al.* Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011 Jun 10;29(17):2334-41.

[37] Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M *et al.* Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012 Feb 10;30(5):533-8.

[38] Blumenfeld Z. Gonadotropin-releasing hormone agonist for preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012 May 29.

[39] Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC *et al.* Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009 Mar;18(3):311-9.

[40] Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA *et al.* Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011 Mar 1;95(3):906-14 e1-4.

[41] Saloustros E, Stratakis CA. Potential late effect of gonadotropin-releasing hormone agonists in combination with chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2012 May 29.

