

HORMONOTHÉRAPIE DU CANCER DU SEIN

E. LIFRANGE (1), CH. ANDRE (2), V. BLERET (1), J. COLLIGNON (2), PH. COUCKE (3), P. CUSUMANO (1), J. DESREUX (1), PH. HERMAN (1), G. JERUSALEM (2), F. KRIDELKA (4), M. MARTIN (2), A. RORIVE (2), J-R. VAN CAUWENBERGE (1), C. COLIN (1)

RESUME : Depuis les travaux de Beatson en 1896, différentes modalités d'hormonothérapie ont été proposées pour le cancer du sein. L'hormonothérapie a largement contribué à l'amélioration du pronostic de la maladie. Le tamoxifène s'est imposé dès la fin des années 70' comme un premier choix, parallèlement à l'identification de l'expression des récepteurs hormonaux qui conditionne l'efficacité du traitement. Depuis une dizaine d'années, une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de l'aromatase de 3^{ème} génération, a démontré son intérêt chez la femme ménopausée, seule ou en séquence avec un traitement par tamoxifène. La compliance aux hormonothérapies conditionne leur efficacité. Dans cet article, nous synthétisons les principales données dans le domaine des traitements hormonaux du cancer du sein.

MOTS-CLÉS : Cancer du sein - Inhibiteurs de l'aromatase - Tamoxifène - Hormonothérapie

ENDOCRINE THERAPY FOR BREAST CANCER

SUMMARY : Following Beatson's publications in 1896, various modalities of endocrine therapy applied to breast cancer have been developed. Endocrine treatment has greatly contributed to the improvement of the disease's prognosis. Tamoxifen has established itself as a first choice adjuvant therapy for patients with tumors expressing hormone receptors. Over the last decade, third generation aromatase inhibitors have demonstrated their efficacy amongst menopausal patients, alone or in combination with tamoxifen. Efficacy of these medications is dependent on patient's compliance. This article proposes a synthesis of the main knowledges available in the field of breast cancer endocrine therapy.

KEYWORDS : Breast cancer - Breast neoplasm - Endocrine therapy - Aromatase inhibitors - Tamoxifen

INTRODUCTION

Voici plus de 100 ans, Beatson rapportait la régression de cancers du sein avancés à la suite d'une ovariectomie (1).

Dans le décours de cette observation, différentes approches thérapeutiques à visée hormonale ont été proposées pour traiter le cancer du sein, avec, pour la plupart d'entre elles, un taux de réponse comparable, de l'ordre de 40 à 50%.

Dans le meilleur des cas, il s'agissait d'une ovariectomie ou de la prescription d'oestrogènes, de progestatifs, voire d'androgènes à hautes doses. Des hypophysectomies et des surrénalectomies ont également été réalisées chez des patientes présentant un cancer du sein avancé, à une époque où le maximum thérapeutique tolérable était la règle, avec des conséquences parfois dramatiques pour la qualité de vie.

Dans les années 70', des publications établissent un lien entre l'expression des récepteurs hormonaux sur les tumeurs et la probabilité de réponse à l'hormonothérapie (2-4). Près de 75% des cancers du sein expriment des récep-

teurs hormonaux aux oestrogènes (RE+) et/ou à la progestérone (RP+) et deux tiers d'entre eux sont hormonosensibles.

À la suite de ces travaux, la caractérisation des RE et des RP s'est progressivement imposée comme aide à la décision thérapeutique, parallèlement à la commercialisation du tamoxifène (Nolvadex®) dont le bénéfice thérapeutique en adjuvant sera validé pour les cancers du sein RE+ (5-7). L'hormonothérapie n'est efficace que pour les tumeurs exprimant des RE.

Pendant près de 30 ans, en raison d'un profil de tolérance favorable, le tamoxifène est resté sans réel concurrent dans l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein, avec une efficacité comparable que la patiente soit ou non ménopausée. En sa qualité de modulateur sélectif du récepteur aux oestrogènes, le tamoxifène se montre un excellent antagoniste du RE au niveau du sein, tout en présentant des effets agonistes sur d'autres cibles dont l'endomètre et l'os (SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator).

Nous disposons depuis une dizaine d'années d'inhibiteurs de l'aromatase (AIs) de 3^{ème} génération, plus sélectifs que leurs ancêtres de 1^{ère} et 2^{ème} générations. Les AIs ne peuvent être prescrits que chez la femme ménopausée. On distingue les AIs de type stéroïdien, tel que l'exémestane (Aromasin®) et les AIs de type non stéroïdien tel que l'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Femara®). En inhibant l'aromatase,

(1) Service de Sénologie, CHU de Liège.

(2) Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(3) Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

(4) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Liège.

enzyme responsable de la conversion périphérique des androgènes surrénaliens en oestrogènes, principalement au niveau du tissu graisseux, ces AIs entraînent une déprivation en oestrogènes chez la femme ménopausée. Chez cette dernière, ils se montrent plus performants que le tamoxifène en matière de prévention des rechutes, avec un profil de tolérance différent.

En l'absence de confrontation directe dans les études, les données actuelles ne permettent pas de différencier les AIs sur le plan de l'efficacité thérapeutique.

De nouvelles molécules, telles que le fulvestrant (Faslodex®), antagoniste pur du RE, sont actuellement disponibles pour le traitement des rechutes métastatiques.

Dans cet article, nous discutons principalement des recommandations en matière d'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein. L'hormonothérapie de la maladie métastatique, qui relève davantage de la littérature spécialisée, sera abordée plus succinctement.

BÉNÉFICES ET INCONVÉNIENTS DE L'HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE DU CANCER DU SEIN

LE TAMOXIFÈNE

Une méta-analyse publiée par l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), a permis de démontrer une réduction du risque relatif (RR) annuel de rechute de 41% et du RR annuel de décès par cancer du sein de 34% chez les femmes traitées pendant 5 ans par tamoxifène pour un cancer du sein exprimant des RE (8). Ce bénéfice s'observe indépendamment de l'âge de la patiente ou du statut ménopausique, de l'expression des RP, des caractéristiques histologiques de la tumeur (statut ganglionnaire) et de l'administration ou non d'une chimiothérapie. De plus, chez ces patientes traitées par tamoxifène, on constate une réduction de 39 % du RR annuel de développer un cancer du sein controlatéral exprimant des RE, cette observation démontrant le potentiel préventif de l'hormonothérapie.

L'étude de l'EBCTCG montre qu'un traitement de 5 ans par tamoxifène est plus bénéfique qu'un traitement interrompu après 1 ou 2 ans, et qu'une dose de 20 mg/j n'est pas moins efficace qu'une dose de 30 ou 40 mg/j. Une prolongation de l'hormonothérapie par tamoxifène au-delà de 5 ans n'est actuellement pas recommandée.

Chez les patientes non ménopausées, l'addition d'une suppression de la fonction ovarienne

par un agoniste de la LHRH, la goséréline (Zoladex®), n'a pas démontré de supériorité thérapeutique par rapport au tamoxifène seul (9). Sous traitement par tamoxifène, les patientes non ménopausées doivent bénéficier d'une méthode contraceptive non hormonale, par exemple un stérilet.

En Belgique, le tamoxifène est remboursé 5 ans pour les patientes dont la tumeur exprime des récepteurs hormonaux.

Les principaux effets secondaires du traitement par tamoxifène sont les bouffées de chaleur, les pertes vaginales, les accidents thrombo-emboliques (RR = 2) et le cancer de l'endomètre (RR = 2) (8). Une surveillance gynécologique régulière est indispensable sous traitement par tamoxifène. Les patientes à plus haut risque thrombo-embolique ou endométrial sont candidates à une hormonothérapie par AIs (voir ci-dessous).

Après absorption intestinale, le tamoxifène est métabolisé au niveau du foie (cytochrome P450 2D6) en son métabolite actif l'endoxifène. Les patientes qui présentent une activité réduite du CYP2D6, d'origine génétique ou induite par d'autres médicaments (principalement des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dont la paroxétine et la fluoxétine), produiront moins d'endoxifène, ce qui pourrait réduire l'efficacité du traitement. Lorsqu'un antidépresseur est prescrit, notamment pour contrer des bouffées de chaleur, on choisira de préférence la venlafaxine qui a peu d'effet sur le CYP2D6.

LES AIs

Les hormonothérapies par AIs sont exclusivement réservées aux patientes ménopausées. Plusieurs essais randomisés ont démontré le bénéfice de la prescription d'un AI dans le décours de l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein chez la femme ménopausée. Dans ces essais, l'un ou l'autre des AIs de 3^{ème} génération (anastrozole, létrozole, exémestane) a été confronté, sous des modalités d'administration variables, à un bras de référence traité par tamoxifène seul pendant 5 ans (Fig. 1).

L'étude ATAC a comparé 5 ans d'administration de tamoxifène à 5 ans d'administration d'anastrozole (10).

L'essai BIG 1-98 a confronté, dans 2 de ses 4 bras d'étude, 5 ans de tamoxifène à 5 ans de létrozole (11). Ces deux études ont montré une supériorité des AIs en matière de prévention des rechutes locales et systémiques, sans toutefois démontrer un bénéfice en matière de survie globale, par rapport au tamoxifène.

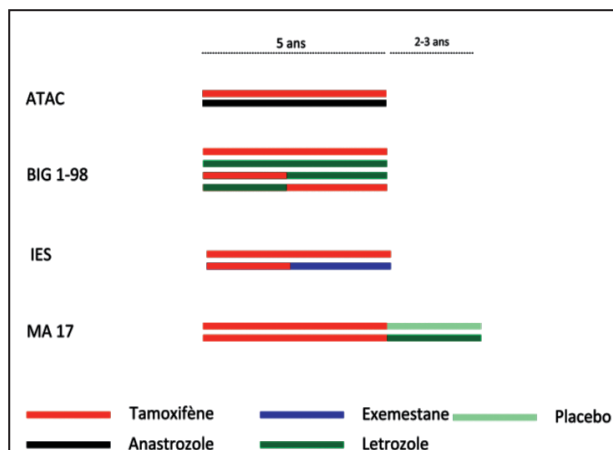


Figure 1. Essais d'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein avec des AIs.

L'étude IES a comparé l'exémestane au tamoxifène pour la complémentation des 5 ans d'hormonothérapie après 2 à 3 ans de traitement par tamoxifène (12). Dans cette étude, l'introduction de l'exémestane dans le schéma thérapeutique permet de réduire les rechutes locales et systémiques, tout en améliorant la survie globale.

Un autre essai randomisé, l'étude MA 17, a évalué l'intérêt de la poursuite d'une hormonothérapie par Femara® après 5 ans de traitement par tamoxifène (13). Cette étude a démontré une réduction significative des rechutes dans le bras traité par Femara® par rapport au bras placebo, et une amélioration de la survie globale dans le sous-groupe des patientes présentant une tumeur avec envahissement ganglionnaire.

Sur base de ces études, le remboursement des AIs est autorisé en Belgique pour les patientes ménopausées dans les situations adjuvantes suivantes.

Anastrozole ou létrozole

Remboursé pour une période de 5 ans lors de l'initiation d'une hormonothérapie adjuvante, chez une patiente présentant un risque accru de thrombose veineuse ou de problèmes endométriaux, ou lorsque la tumeur invasive et hormonodépendante présente au moins une des caractéristiques suivantes :

- envahissement ganglionnaire ou des vaisseaux lymphatiques;
- diamètre > 2 cm;
- différenciation histologique de grade 3;
- amplification du gène du récepteur HER2 (FISH test positif);
- présence de RE en l'absence de RP.

Anastrozole ou létrozole sont également remboursés lorsqu'une patiente sous tamoxifène développe une thrombose veineuse profonde, une thrombose cérébrovasculaire, une hyperplasie atypique de l'endomètre ou une allergie au tamoxifène. Dans ces circonstances, la durée totale de l'hormonothérapie (tamoxifène + AI) ne peut dépasser 5 ans.

Exémestane ou anastrozole

Remboursé après une thérapie initiale de 2 à 3 ans par tamoxifène, pour une durée totale d'hormonothérapie (tamoxifène + AI) de 5 ans, lorsque la tumeur invasive et hormonodépendante présente au moins une des caractéristiques suivantes :

- envahissement ganglionnaire ou des vaisseaux lymphatiques;
- diamètre > 2 cm;
- différenciation histologique de grade 2 (uniquement exémestane) ou de grade 3;
- amplification du gène du récepteur HER2 (FISH test positif).

Létrozole

Remboursé en prolongation d'une hormonothérapie d'au moins 4,5 années par tamoxifène, pour une durée totale d'hormonothérapie (tamoxifène + Femara®) de maximum 8 ans, en présence d'une tumeur avec envahissement ganglionnaire.

Les effets secondaires des AIs sont différents de ceux du tamoxifène. Si on observe moins d'accidents thromboemboliques et cérébrovasculaires, ou de cancers endométriaux, les AIs sont associés à des douleurs musculo-articulaires plus fréquentes, parfois invalidantes, et un risque majoré d'ostéoporose qui nécessite une surveillance par ostéodensitométrie ainsi qu'une supplémentation par Ca et vitamine D (10-12). De plus, on observe davantage d'accidents cardiovasculaires chez les patientes sous AIs (RR = 1,3) (14).

PRÉDICTION DE L'HORMONOSENSIBILITÉ

Une hormonothérapie adjuvante est proposée pour la plupart des cancers du sein exprimant des récepteurs hormonaux. L'hormonosensibilité sera d'autant meilleure que les RE et les RP sont davantage exprimés.

D'autres paramètres sont pris en compte, à l'occasion des réunions de concertation oncologiques multidisciplinaires (COM), en vue de

préciser la nécessité ou non d'une chimiothérapie en complément de l'hormonothérapie.

L'association des paramètres suivants permet le plus souvent d'épargner à la patiente un traitement complémentaire par chimiothérapie :

La patiente est âgée de 35 ans ou plus et présente une tumeur :

- indemne d'envahissement ganglionnaire métastatique (N0);
- bien différenciée (grade 1);
- avec expression des récepteurs aux E et à la P (RE +/- RP+);
- sans image d'infiltration lympho-vasculaire;
- HER2 négative;
- avec un faible indice de prolifération (Ki 67 < 15%).

COMPLIANCE À L'HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE, RÉSISTANCE AU TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE DES RÉCIDIVES

Les cancers du sein hormonodépendants ont un pronostic plus favorable, une évolution plus lente, et se montrent généralement sensibles à de nouvelles lignes thérapeutiques hormonales en cas de récurrence métastatique.

Dans un article précédent, nous avons développé les problèmes posés par l'interruption de l'hormonothérapie, bien plus fréquente qu'on pourrait le penser (15). Les bénéfices attendus de l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein sont conditionnés par l'observance thérapeutique. Sans «compliance», il n'y aura pas de bénéfice thérapeutique. De ce point de vue, la gestion des effets secondaires d'un traitement au long cours est essentielle. Nous y consacrons un article spécifique dans cette revue, en décrivant la prise en charge de la carence oestrogénique après cancer du sein (16).

En cas de récurrence métastatique d'un cancer du sein exprimant initialement des récepteurs hormonaux, une hormonothérapie est généralement proposée en première ligne de traitement. Le tamoxifène, associé à un agoniste de LHRH chez la femme non ménopausée, l'un puis l'autre AI qui ne présentent pas nécessairement de résistance croisée, le fulvestrant, voire des oestrogènes, des progestatifs ou des androgènes à hautes doses peuvent être successivement prescrits et sont susceptibles de permettre un contrôle prolongé de la maladie métastatique. La survenue d'une hormonorésistance nécessite la mise en route d'une chimiothérapie et/ou l'ad-

ministration de traitements ciblés anti-récepteurs aux facteurs de croissance ou inhibiteurs des tyrosine-kinases.

Le phénomène d'hormonorésistance fait l'objet de nombreux travaux (17). Après quelques années de traitement, les cellules tumorales peuvent modifier leur sensibilité hormonale de telle sorte que les estrogènes ne soient plus un stimulant des divisions cellulaires mais, au contraire, deviennent des inducteurs d'apoptose. Dans ces circonstances, l'administration d'E ou la programmation de fenêtres thérapeutiques d'interruption des anti-E pourraient être efficaces.

Certains cancers du sein hormonosensibles développent des voies d'activation et de stimulation indépendantes des RE, via les récepteurs aux facteurs de croissances (EGFR, HER, IGFR ...). L'addition de thérapeutiques ciblées (trastuzumab, lapatinib ...) est susceptible de restaurer l'efficacité du traitement.

Différentes études sont en cours en vue de confirmer ces hypothèses de travail.

CONCLUSION

L'hormonothérapie du cancer du sein a largement contribué à l'amélioration du pronostic de la maladie. Elle est réservée aux tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux. Différentes lignes de traitement sont disponibles et permettent d'obtenir une efficacité thérapeutique sur le long terme à la condition d'une observance thérapeutique adéquate. Le médecin traitant et le gynécologue de la patiente ont un rôle déterminant dans la prise en charge des effets secondaires de l'hormonothérapie afin d'assurer la compliance au traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Beatson GT.— On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma : suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*, 1896, **148**, 104-107.
2. Engelsman E, Persijn JP, Korsten CB, et al.— Oestrogen receptor in human breast cancer tissue and response to endocrine therapy. *Br Med J*, 1973, **2**, 750-752.
3. Horwitz KB, Mc Guire WL.— Predicting response to endocrine therapy in human breast cancer : a hypothesis. *Science*, 1975, **189**, 726-727.
4. Osborne CK, Mc Guire WL.— The use of steroid hormone receptors in the treatment of human breast cancer: review. *Bull Cancer*, 1979, **66**, 203-209.
5. Ward HW.— Antioestrogen therapy for breast cancer : a trial of tamoxifen at two dose levels. *Br Med J*, 1973, **1**, 13-14.

6. Rose C, Thorpe SM, Lober J, et al.— Therapeutic effect of tamoxifen related to estrogen receptor level. *Recent Results Cancer Res*, 1980, **71**, 134-141.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG).— Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet*, 1998, **351**, 1451-1467.
8. 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.
9. Goel S, Sharma R, Hamilton A, et al.— LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, **7**, 4, CD 004562.
10. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al.— Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer : 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 2010, **11**, 1135-1141.
11. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al.— Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study) : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, **369**, 559-570.
12. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A et al.— Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med*, 2009, **361**, 766-776.
13. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al.— 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.
14. Cuppone F, Bria E, Verma S, et al.— Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer ? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*, 2008, **112**, 260-267.
15. Bleret V, Collignon J, Coucke P, et al.— L'observance au traitement de longue durée : le cas particulier de l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 405-408.
16. Desreux J, Bleret V, Pintiaux A, et al.— Prise en charge des conséquences de la carence oestrogénique après cancer du sein. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 385-392.
17. Jordan VC.— Evolution of long-term adjuvant anti-hormone therapy : consequences and opportunities. *Breast*, 2011, **20**, S1.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr E. Lifrange, Service de Sénologie, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique
E-mail : elifrange@chu.ulg.ac.be