



Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses

Rev Med Suisse 2013; 9: 1090-4

R. Odermatt
A. Wolfer
K. Zaman

Drs Rahel Odermatt, Anita Wolfer
et Khalil Zaman
Département d'oncologie
CHUV, 1011 Lausanne
rahel.odermatt@chuv.ch
anita.wolfer@chuv.ch
khalil.zaman@chuv.ch

Endocrine therapy in breast cancer: efficacy and adverse events

Endocrine therapy remains a mainstay in the treatment of endocrine-sensitive breast cancer. In the adjuvant setting, 5 years of endocrine therapy significantly reduces recurrence rate and mortality. Tamoxifen is the molecule of choice for premenopausal women, whereas for postmenopausal women aromatase inhibitors are currently part of the standard treatment. Endocrine therapy can induce side effects, which can affect patient's quality of life and lead to premature treatment interruption. Identification and adequately addressing these side effects is fundamental to maintain good treatment compliance and therefore improve breast cancer specific outcome.

L'hormonothérapie reste un élément-clé dans l'approche thérapeutique du cancer du sein hormono-dépendant. En situation adjuvante, cinq ans d'hormonothérapie ont pu baisser de manière significative les taux de rechutes et de mortalité. Le tamoxifène est la molécule de choix chez la femme préménopausée, tandis que les inhibiteurs de l'aromatase sont de plus en plus utilisés chez la femme ménopausée. L'hormonothérapie peut être accompagnée d'un certain nombre d'effets indésirables pouvant affecter parfois de manière importante la qualité de vie des patientes et amener à un arrêt précoce du traitement. La reconnaissance et une prise en charge adéquate des effets indésirables sont donc primordiales pour garder une bonne adhérence thérapeutique.

INTRODUCTION

Avec plus de 5200 nouveaux cas et plus de 1300 décès par année (25%), le carcinome du sein est le cancer le plus fréquent et toujours la première cause de mortalité par cancer chez la femme en Suisse (www.nicer.org). La grande majorité des cancers du sein, soit 70 à 75%, expriment les récepteurs hormonaux à l'œstrogène (ER) et/ou à la progestérone (PR). Un autre sous-

groupe de cancer du sein d'environ 15% présente une surexpression du récepteur transmembranaire HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*), dont environ la moitié expriment également les récepteurs hormonaux.¹ Finalement, il existe un troisième sous-type de cancer du sein, appelé triple négatif, défini par l'absence d'expression des récepteurs hormonaux et l'absence de surexpression du HER2. Dans cet article, nous allons discuter uniquement les cancers du sein hormono-sensibles, le groupe majoritaire qui exprime les récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone.

L'œstrogène est l'hormone principale incriminée dans le développement et la récurrence du cancer du sein hormono-sensible; Beatson avait décrit, déjà en 1896, une régression de cancer du sein après ovariectomie.² La déplétion en œstrogène était depuis lors un élément dans l'approche thérapeutique. Avant l'arrivée du tamoxifène, dans les années 1970, l'hormonothérapie disponible comprenait la suppression de la fonction ovarienne (par chirurgie ou radiothérapie) chez la femme préménopausée, des progestatifs, des androgènes et des œstrogènes à fortes doses chez la femme ménopausée.

Le traitement antihormonal est employé en prévention, en thérapie adjuvante pour prévenir la rechute ou en situation métastatique dans un but palliatif. Lors d'un traitement adjuvant, les recommandations préconisaient jusque-là cinq ans d'hormonothérapie adjuvante pour le cancer du sein hormono-sensible. Le traitement diminue le risque de rechute mammaire ipsilatérale, le développement d'un cancer du sein controlatéral et le risque de métastatisation à distance. Ces recommandations commencent à évoluer vers une prolongation. En effet, l'étude MA-17, évaluant cinq ans d'inhibiteur de l'aromatase après cinq ans de tamoxifène, et l'étude ATLAS, évaluant dix ans de tamoxifène au lieu de cinq ans, montrent une réduction significative du risque de récurrence tardive et de la mortalité, du moins

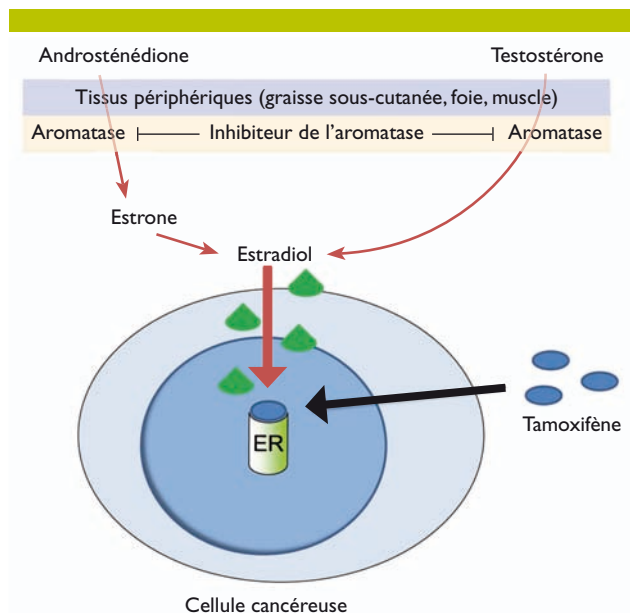


Figure 1. Mécanisme d'action du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase.
ER: Récepteur des œstrogènes.

dans certains sous-groupes.^{3,4} D'autres études concernant la prolongation de l'hormonothérapie au-delà de cinq ans sont en cours et permettront, ces prochaines années, de mieux définir les patientes bénéficiaires.

L'hormonothérapie est donc une modalité thérapeutique jouant un rôle majeur dans le pronostic des patientes. Mieux maîtriser ses effets secondaires peut améliorer la qualité de vie, la compliance et donc l'efficacité. Le but de cette revue est de discuter les molécules les plus couramment utilisées et leurs effets secondaires principaux, auxquels risquent d'être confrontés les médecins de premier recours dans leur pratique quotidienne.

TAMOXIFÈNE

Le tamoxifène est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM) qui inhibe la croissance des cellules tumorales par un antagonisme compétitif des œstrogènes (figure 1). Il a été développé dans le traitement du cancer du sein dans les années 1970. C'était le premier anti-œstrogène disponible et, pendant près de 30 ans, l'hormonothérapie de référence jusqu'à l'arrivée des inhi-

biteurs de l'aromatase pour les patientes ménopausées. Une large méta-analyse sur l'effet de cinq ans de traitement adjuvant par tamoxifène a montré une réduction du taux de rechutes à quinze ans de 39% (46,2% vs 33%) et de la mortalité liée au cancer du sein de 30% (33,1% vs 23,9%).⁵

Le tamoxifène est métabolisé en endoxifène, considéré comme son principal métabolite actif, entre autres par le cytochrome p450 de type CYP2D6. Les inhibiteurs du CYP2D6, tels que certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), pourraient donc potentiellement diminuer l'efficacité du tamoxifène. En cas d'utilisation des ISRS chez une patiente sous tamoxifène, il faudra préférer la venlafaxine dont l'effet inhibiteur semble minime.^{6,7}

INHIBITEURS DE L'AROMATASE

Les inhibiteurs de l'aromatase (AI) de la troisième génération sont utilisés pour le traitement du cancer du sein depuis les années 1990.⁸ Il existe deux types d'AI dans le traitement du cancer du sein: l'inhibiteur stéroïdien irréversible (exémestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (létrozole et anastrozole) (tableau 1). Les trois molécules sont considérées comme équivalentes en efficacité et en profil de toxicité. Les AI inhibent la transformation des androgènes d'origine surrénalienne en œstrogènes dans les tissus périphériques et les cellules tumorales (figure 1), ce qui entraîne chez la femme ménopausée une diminution drastique des taux d'œstrogènes circulants. Les AI ne sont pas indiqués en monothérapie chez la femme préménopausée, où ils ne parviennent pas à inhiber la forte production ovarienne. Chez les patientes ménopausées, les AI sont devenus un standard suite à plusieurs grands essais randomisés ayant démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence, voire de survie globale par rapport au tamoxifène seul.⁹⁻¹¹ Les options les plus efficaces consistent en cinq ans d'AI ou un schéma séquentiel, à savoir deux à trois ans de tamoxifène, suivi d'un AI (ou l'inverse), jusqu'à atteindre une durée totale de cinq ans.⁹

EFFETS INDÉSIRABLES

Le bénéfice du traitement adjuvant antihormonal dans le cancer du sein hormono-sensible sur la survie est indéniable, mais ses effets indésirables, similaires aux symptômes ménopausiques, peuvent être parfois handicapants et affecter la qualité de vie de certaines patientes. Pour garder une bonne adhérence au traitement, il est primor-

Tableau 1. Substances et doses dans l'hormonothérapie adjuvante du cancer du sein

Types	Substances	Doses	Préménopause	Postménopause
Inhibiteur du récepteur des œstrogènes	Tamoxifène	20 mg/jour	+	+
Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole (Arimidex)	1 mg/jour	-	+
	Létrozole (Fémaro)	2,5 mg/jour	-	+
	Exémestane (Aromasin)	25 mg/jour	-	+
Suppression médicamenteuse de la fonction ovarienne	Goséréline (Zoladex)	3,6 mg 1 x/28 jours	+	-
	Leuproréline (Lucrin) Leuproréline (Lucrin Dépôt)	3,75 mg 1 x/mois 11,25 mg 1 x/3 mois	+	-



dial que les patientes soient bien informées et suivies régulièrement, afin de dépister ces effets secondaires et tenter de les atténuer.

Les principaux effets secondaires sont résumés dans le **tableau 2**. Certains seront discutés plus en détail.

Bouffées de chaleur

Les bouffées de chaleur/sudations nocturnes sont un des principaux effets indésirables, présents chez plus d'un tiers des patientes¹⁰ et en partie corrélés au déficit de l'action des œstrogènes. Il y a plusieurs approches pour tenter d'améliorer cet effet secondaire. Les substances œstrogéniques ou œstro-mimétiques sont bien sûr contre-indiquées. L'extrait de la plante médicinale cimicifuga (actée à grappes) s'administre une à deux fois par jour, en fonction de l'intensité des symptômes et de la dose. Bien que son bénéfice ne soit pas prouvé dans la littérature, l'expérience montre un effet positif chez une partie des patientes, généralement sans effets secondaires notables.¹² Cet effet n'est pas immédiat et sa prise est recommandée au minimum pendant six semaines. Le klimaktopant 3x/jour (homéopathie) ou l'acupuncture¹³ sont des alternatives possibles. La venlafaxine (37,5-150 mg/jour) diminue les symptômes chez environ 25-50% des patientes et la gabapentine (900 mg/jour) chez 40-50% d'entre elles. Néanmoins, ces derniers sont souvent utilisés plutôt en deuxième intention. Une bithérapie par gabapentine et venlafaxine n'est pas meilleure que la gabapentine seule. La clonidine a également été montrée efficace, mais son utilisation reste délicate.¹⁴

Sécheresse vaginale, troubles sexuels

La sécheresse vaginale et la baisse de la libido sont des plaintes fréquentes chez les patientes sous hormonothérapie. Chez les patientes sous AI, les œstrogènes topiques sont à éviter: une augmentation significative du taux sérique d'estradiol peut être constatée en cas d'utilisation d'œstrogène, même topique vaginale.¹⁵ Les dérivés de l'acide hyaluronique en ovules ont été comparés, dans une

étude randomisée, à des œstrogènes locaux. Les deux traitements ont montré une nette amélioration de la sécheresse vaginale, même si l'effet de l'acide hyaluronique était statistiquement inférieur à celui de l'œstrogène.¹⁶ D'autres traitements locaux comprennent du gel lubrifiant lors des rapports sexuels et des crèmes en application vaginale. En cas d'échec de ces traitements, un passage au tamoxifène peut être discuté.

Sous tamoxifène, la sécheresse vaginale est souvent moins marquée en raison de son activité partiellement agoniste à l'œstrogène. D'autre part, des œstrogènes topiques, tels que la promestriène ou l'estriol, peuvent être utilisés lors d'un traitement par tamoxifène si les autres traitements non hormonaux ne suffisent pas.

Arthromyalgies

Les arthromyalgies sont fréquentes sous AI, avec une prévalence rapportée de 20-50%.¹⁷ Elles sont la raison la plus fréquente amenant à une interruption du traitement¹⁸ et concernent environ 5 à 15% des patientes sous AI.^{8,17} Le mécanisme exact des arthralgies liées aux AI n'est pas clair, mais est probablement lié à la déprivation en œstrogènes.¹⁹ Les symptômes commencent en général dans les premiers mois du traitement, mais peuvent parfois survenir tardivement. Les douleurs articulaires sont le plus souvent bilatérales et symétriques, avec une prédominance matinale (raideur), sans arthrite (tuméfaction articulaire occasionnelle) et cessent quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement.²⁰ L'exercice physique peut améliorer les symptômes. Une antalgie en réserve (paracétamol, AINS) est en général suffisante pour les douleurs d'intensité faible à modérée, mais pas toujours. En cas de douleurs plus fortes interférant avec les activités de la vie quotidienne, un arrêt du traitement avec une rotation pour un autre AI après amélioration des symptômes est une option. Un passage au tamoxifène s'avère parfois nécessaire.

Risque thromboembolique

Le tamoxifène a un effet partiellement agoniste à l'œstrogène, notamment aux niveaux de l'endomètre, des os et du foie. Probablement par cet effet agoniste, le tamoxifène est associé à une augmentation du risque thromboembolique.²¹ Le mécanisme sous-jacent n'est pas entièrement élucidé, mais le tamoxifène semble diminuer le taux sanguin d'antithrombine III et de la protéine C et augmenter les facteurs VIII, IX et la protéine S libre.^{22,23}

Le risque relatif (RR) des événements thromboemboliques varie entre 1,3 et 7 selon la littérature, avec un risque absolu de 2 à 4%.^{24,25} Ce risque semble plus important pendant les deux premières années du traitement et chez les femmes qui présentent d'autres facteurs de risque (opération, immobilisation, fracture récente).²⁵ Une prophylaxie antithrombotique dans certaines situations (vol longue distance, intervention chirurgicale, etc.) doit être discutée de cas en cas.

Cancer de l'utérus

Le tamoxifène peut induire une hypertrophie de l'endomètre due à l'effet agoniste et est aussi associé à un risque augmenté de cancer de l'utérus. Ce risque évolue avec la

Tableau 2. Résumé des éventuels effets secondaires des médicaments utilisés en hormonothérapie adjuvante du cancer du sein

Symptômes	Tamoxifène	Inhibiteurs de l'aromatase
Baisse de la libido	+	++
Bouffées de chaleur	+	+
Cancer de l'utérus	+	-
Hypercholestérolémie	-	±
Modifications pondérales	+	+
Ostéopénie/ostéoporose	En préménopause	+
Pertes vaginales	+	-
Sécheresse vaginale	Surtout en préménopause	+
Thromboembolie	+	(-)
Troubles cognitifs	+	+
Troubles du sommeil	+	+



durée de la prise de tamoxifène³ et est fortement corrélé à l'âge et au status ménopausique, avec un risque absolu faible avant 55 ans, et une augmentation de l'incidence chez les femmes plus âgées (3,8% versus 1,1% dans le groupe contrôle à quinze ans).⁵ Ceci ne semble toutefois pas influencer sur la survie, probablement en raison de diagnostics précoces et une biologie favorable. Chez les patientes sous tamoxifène, il est conseillé d'effectuer un contrôle gynécologique annuel habituel. En l'absence de symptôme, un dépistage systématique par échographie transvaginale du cancer de l'endomètre n'est plus recommandé au vu de sa faible spécificité et de sa valeur prédictive basse.²⁶

Ostéopénie/ostéoporose

L'œstrogène est un régulateur négatif de l'ostéolyse.¹⁷ Une déplétion en œstrogènes (ménopause chimio-induite, analogue de la LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) en préménopause ou AI en postménopause) peut donc altérer la densité osseuse, favoriser une ostéoporose et augmenter le risque de fracture. Cette perte induite de la densité osseuse ne continue pas après l'arrêt du traitement.¹⁷

Chaque patiente sous traitement par AI doit être encouragée à l'activité physique. Une supplémentation en calcium (1 g/jour) et vitamine D (800 UI/jour) est d'emblée recommandée. Une ostéodensitométrie est effectuée au début du traitement, puis tous les deux ans durant le traitement. Les patientes ayant une ostéopénie marquée ou déjà une ostéoporose nécessitent souvent un traitement par bisphosphonate ou dénosumab. Pour rappel, un bilan dentaire doit être effectué avant l'initiation de ces traitements au vu du risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Le tamoxifène a un effet protecteur chez la femme ménopausée par son effet agoniste à l'œstrogène au niveau de l'os. Par contre, avant la ménopause, le tamoxifène peut favoriser la déperdition en raison d'un effet agoniste insuffisant.

CONCLUSION

Le pronostic du cancer du sein s'est considérablement amélioré ces vingt dernières années. Cependant, il persiste un taux de rechutes non négligeable. L'hormonothérapie joue un rôle majeur dans la prévention des récurrences des cancers hormono-sensibles. La connaissance et la gestion des effets adverses de ce type de traitement de longue durée sont donc indispensables pour améliorer la compliance, et donc optimiser l'efficacité et la qualité de vie. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > 70-75% des cancers du sein expriment les récepteurs hormonaux à l'œstrogène et/ou à la progestérone
- > L'hormonothérapie est le traitement systémique le plus efficace de ces cancers
- > Les recommandations actuelles préconisent au moins cinq ans d'hormonothérapie adjuvante pour le cancer du sein hormono-dépendant non métastatique
- > Le tamoxifène, efficace chez la femme pré et postménopausée, a certains effets secondaires opposés et d'autres similaires à l'œstrogène
- > Les inhibiteurs de l'aromatase, utilisés chez la femme ménopausée, ont les effets secondaires de la déplétion œstrogénique

Bibliographie

- 1 Arteaga CL, Sliwkowski MX, Osborne CK, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer: Current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:16-32.
- 2 Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-85.
- 3 Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2012; epub ahead of print.
- 4 Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
- 5 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Davies C, Godwin J, 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;378:771-84.
- 6 Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-9.
- 7 Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1758-64.
- 8 Garreau JR, Delamela T, Walts D, Karamlou K, Johnson N. Side effects of aromatase inhibitors versus tamoxifen: The patients' perspective. *Am J Surg* 2006; 192:496-8.
- 9 Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: The BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011;12:1101-8.
- 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;11:1135-41.
- 11 Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: An updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol* 2012;30:709-17.
- 12 Palacio C, Masri G, Mooradian AD. Black cohort for the management of menopausal symptoms: A systematic review of clinical trials. *Drugs Aging* 2009;26: 23-36.
- 13 Hervik J, Mjaland O. Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116:311-6.
- 14 L'Esperance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY, Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review and recommendations. *Support Care Cancer* 2013;21:1461-74.
- 15 Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2006;17:584-7.
- 16 Ekin M, Yasar L, Savan K, et al. The comparison of hyaluronic acid vaginal tablets with estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: A randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283: 539-43.
- 17 Yamamoto Y, Iwase H. Safety profiles of aromatase inhibitors and selective estrogen-receptor modulators in the treatment of early breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13:384-94.
- 18 Henry NL, Giles JT, Ang D, et al. Prospective cha-



racterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:365-72.

19 Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3877-83.

20 Burstein HJ. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *Breast* 2007;16:223-34.

21 Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:608-12.

22 Pemberton KD, Melissari E, Kakkar VV. The influence of tamoxifen in vivo on the main natural anticoagulants and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4:935-42.

23 Love RR, Surawicz TS, Williams EC. Antithrombin III level, fibrinogen level, and platelet count changes with adjuvant tamoxifen therapy. *Arch Intern Med* 1992;152:317-20.

24 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;

365:1687-717.

25 Hernandez RK, Sorensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A Danish population-based cohort study. *Cancer* 2009;115:4442-9.

26 Fung MF, Reid A, Fought W, et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen. *Gynecol Oncol* 2003;91:154-9.

* **à lire**

** **à lire absolument**