

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXVII
publié le 27.11.2003**



*VINGT-SEPTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2003*

Hormonothérapie des cancers du sein

M. NAMER*
(Nice)

Il y a un peu plus de 100 ans, Georges Thomas Beatson (1) réalise une castration à cinq femmes non-ménopausées qui souffraient d'un cancer du sein, et obtient une rémission clinique chez trois d'entre elles. C'était la première fois qu'un traitement systémique était effectué pour traiter un cancer. En fait, en réalisant ce geste, G. Beatson a inventé l'oncologie médicale et, plus précisément, l'hormonothérapie (HT). En 1948, Mme Cole (2), de Manchester, lance le premier essai thérapeutique ayant l'intention d'évaluer l'intérêt de réaliser un traitement post-opératoire systémique, en l'occurrence une castration, dans le but d'améliorer la survie des patientes. C'était la première hormonothérapie adjuvante.

Il existe quatre classes d'hormonothérapie :

1. Le blocage de la fonction ovarienne

Cette voie thérapeutique agit par la baisse du taux d'oestrogènes circulants sécrétés par les ovaires. Elle s'adresse aux femmes non ménopausées. Elle est principalement représentée par la castration, qu'elle soit chirurgicale ou radiothérapique. L'arrêt de la fonction ovarienne

*Centre Antoine Lacassagne – Nice.

peut aussi être obtenu par l'utilisation des analogues de la LH-RH dont les effets sont réversibles.

2. Les anti-œstrogènes

Ces produits s'opposent à l'action des œstrogènes sur les cellules cibles, en bloquant leur captation sur le récepteur d'œstrogène (RE) : c'est l'effet antagoniste. Certains ont aussi une autre voie d'action, sur une partie différente du RE, qui aboutit à un effet inverse, simulant un apport d'œstrogène : c'est l'effet agoniste.

Les anti-œstrogènes peuvent être mixtes (antagonistes et agonistes) ou purs (antagonistes seulement). L'effet agoniste ou antagoniste varie suivant le produit et l'organe considérés. Cette variabilité a été à l'origine d'une nouvelle appellation : *Selective Estrogen Receptor Modulator* ou SERM.

3. Les antiaromatases

Chez la femme ménopausée, les ovaires ne sécrètent pratiquement plus d'œstrogènes mais plutôt des androgènes. Ces androgènes, comme la testostérone et l'androstènedione, sont convertis en œstrogènes par aromatisation dans le tissu de soutien, le tissu adipeux, les muscles, le foie et le cerveau. Cette aromatisation est la source principale des œstrogènes de la femme ménopausée. Empêcher l'aromatisation aboutit donc à une diminution des œstrogènes circulants.

Il existe 2 sortes d'inhibiteurs de l'aromatase :

- Les inhibiteurs de type I, stéroïdiens, dits inactivateurs de l'aromatase. Ce sont des analogues du substrat qui se lient d'une façon irréversible au site catalytique de l'enzyme en le détruisant.

- Les inhibiteurs de type II, non-stéroïdiens, qui se lient de façon réversible à la fonction flavoprotéine du complexe enzymatique.

4. Les progestatifs

Il en existe 2 formes : l'acétate de médroxyprogestérone ou l'acétate de mégestrol. Ils ont été très peu utilisés en situation adjuvante.

L'analyse des bénéfices obtenus par une HT dans le cadre d'un traitement adjuvant a été facilitée par la technique de la méta-analyse. Ainsi, Richard Peto et son équipe d'Oxford réunissent tous les 5 ans tous les essais randomisés qui ont la même structure et qui cherchent à évaluer le même traitement. La 4^e méta-analyse, réalisée en 1995, a été publiée en 1996 et en 1998. La 5^e méta-analyse réalisée en 2000 n'a pas encore été publiée. Nous commencerons par exposer les résultats qui ont été obtenus avec l'anti-œstrogène mixte, le tamoxifène, parce qu'ils concernent le plus grand nombre de malades puis nous

montrons les résultats de la castration. Sortant de la méta-analyse, nous rapporterons d'abord les essais qui ont impliqué les analogues de la LH-RH puis ceux qui ont intéressé les anti-aromatases

RÉSULTATS DE LA MÉTA-ANALYSE DES ESSAIS AVEC LE TAMOXIFÈNE

Depuis 1975, de nombreux essais, impliquant environ 85 000 patientes, ont été réalisés dans le but d'évaluer l'intérêt du tamoxifène dans le cadre du traitement adjuvant des cancers du sein. La méta-analyse 2000 (3) distingue 3 volets : évaluation du bénéfice obtenu par la prise de tamoxifène comparé à « pas de tamoxifène », influence de la durée de prise du tamoxifène sur les résultats, par la comparaison directe de prise durant une période courte versus une période plus longue et enfin, comparaison des bénéfices obtenus par le tamoxifène, comparés à ceux qui sont obtenus par la chimiothérapie.

I. Tamoxifène versus « pas de tamoxifène »

L'analyse de plus de 48 000 dossiers a montré que la prise de tamoxifène diminue le risque de faire une rechute de 24,1 % et de décéder de suite à cette affection de 14,1 % (Tableau I). En fait, comme les patientes qui étaient dans le bras contrôle ont très souvent pris cette hormonothérapie au moment de la reprise évolutive, ces résultats pourraient correspondre à la prise de tamoxifène immédiate versus la prise de tamoxifène retardée.

Les essais analysés comportaient des durées variables de prise de tamoxifène. La comparaison indirecte des bénéfices obtenus semble suggérer qu'ils sont plus importants quand la durée de la prise est plus longue.

1.1 Influence de la durée (Tableau I)

1.2 Influence de l'état des récepteurs

L'analyse des résultats suivant l'état des récepteurs d'œstrogène (RE) montre clairement que les bénéfices ne sont retrouvés que chez les patientes qui ont un taux positif de RE (Tableau II). Le tamoxifène ne donne aucun avantage aux patientes RE négatifs.

Durée de la prise	Nombre	Diminution du risque de	
		rechutes	décès (toutes causes)
1 an	9 128	18 % (3) 2p < 0,00001	11 % (3) 2p = 0,0001
2 ans	24 169	23 % (2) 2p < 0,00001	14 % (2) 2p < 0,00001
5 ans	15 013	31 % (3) 2p < 0,00001	18 % (3) 2p < 0,00001
Total	48 310	24,1 % (1,4) 2p < 0,00001	14,1 % (1,5) 2p < 0,00001
() Déviation standard			

Tableau II Bénéfices relatifs obtenus avec le tamoxifène suivant état des RE

Durée de prise	Nbre	Diminution relative du risque de rechutes		
		RE positifs	Nbre	RE négatifs
1 an	7 577	21 % (3) 2p < 0,00001	1 551	4 % (8) NS
2 ans	17 791	27 % (2) 2p < 0,00001	6 378	10 % (4) 2p = 0,03
5 ans	10 674	39 % (3) 2p = 0,00001	4 339	3 % (7) NS

À ce stade de la diffusion des résultats, l'équipe d'Oxford ne nous a pas informé, comme elle l'avait fait au moment de la publication de la dernière méta-analyse, en 1998, de la variabilité des résultats suivant le taux des récepteurs de progestérone (RP). Ils avaient distingué les patientes RE positifs et RE négatifs et avaient calculé dans chaque situation l'influence du RP : RP positifs ou RP négatifs (Tableau III).

Il semblait à ce moment, que pour les patientes RE positifs, l'état des RP n'influence pas les bénéfices : rechutes, 37 % ou 32 % ; décès, 16 % ou 18 %. Pour les patientes RE négatifs, la présence de RP positifs pourrait s'accompagner d'une diminution du risque de faire une rechute, bien que l'importance de la déviation standard (14 %), due au petit nombre de patientes, rende ces résultats non significatifs.

1.3 Bénéfices relatifs et bénéfices absolus

Si le bénéfice obtenu sur le risque relatif, que l'on a vu dans le tableau I, s'accompagne d'un bénéfice sur le risque absolu, nous

HORMONOTHÉRAPIE DES CANCERS DU SEIN

Tableau III

Bénéfices relatifs obtenus par le tamoxifène suivant état de RE et de RP

	Nombre	Réduction du risque de	
		Rechute	Décès
RE+, RP+	7 000	37 % (3)	16 % (4)
RE+, RP-	2 000	32 % (6)	18 % (7)
RE-, RP-	2 000	1 % (7)	1 % (7)
RE-, RP+	600	23 % (12)	9 % (14)

devrions constater une amélioration des courbes de survie. C'est ce qui est constaté dans le tableau IV pour les patientes qui sont RE+ et qui ont pris le tamoxifène pendant 5 ans.

Tableau IV

Bénéfice absolu obtenu par le tamoxifène

		5 ans	10 ans	15 ans
Survie sans rechute	Contrôle %	73,7	62,7	54,9
	Traitées %	85,2	76,1	68,2
	Différence %	11,5	13,4	13,4
Survie spécifique	Contrôle %	87,8	73,2	64,0
	Traitées %	91,4	80,9	73,0
	Différence %	3,6	7,8	9,0
Survie globale	Contrôle %	86,3	69,4	57,0
	Traitées %	89,4	76,8	64,9
	Différence %	3,2	7,4	7,9
Différences = Bénéfices absolus				

1.4 Durée de l'action du tamoxifène

Après l'arrêt du tamoxifène, les améliorations du risque relatif persistent à peu près 10 ans (Tableau V). L'analyse des bénéfices en taux absolus, obtenus chez les patientes RE+ et qui ont pris le tamoxifène pendant 5 ans, montre que ceux-ci aussi sont durables.

À ce stade de l'évaluation, il est évident que le tamoxifène doit être prescrit dans les meilleures conditions de son utilisation, c'est-à-dire à des patientes dont la tumeur a un taux positif de récepteurs d'hormones et surtout de RE et pendant une durée de 5 ans. Toutes

les analyses ultérieures vont être présentées dans ces conditions optimales de prescription.

Tableau V

Évolution du bénéfice relatif après arrêt du tamoxifène

Arrêt depuis	Diminution relative du risque de	
	rechutes	décès
0 à 1 an	51 % (6)	32 % (13)
2 à 4 ans	45 % (5)	31 % (7)
5 à 9 ans	30 % (7)	32 % (6)
> 10 ans	17 % (11)	26 % (10)

1.5 Influence de l'état ganglionnaire

Il est intéressant de savoir si la gravité de la maladie, en l'occurrence si l'atteinte ganglionnaire va modifier le bénéfice obtenu par le tamoxifène (Tableau VI).

Tableau VI

Bénéfices relatifs obtenus par le tamoxifène suivant état de l'atteinte ganglionnaire

	Nombre	Diminution relative du risque de	
		Rechutes	Décès
Ganglions négatifs	5 600	43 % (4)	22 % (5)
Ganglions positifs	2 580	37 % (5)	26 % (6)

Il semble que l'intensité des bénéfices, autant au niveau des rechutes que des décès, ne varie pas suivant la gravité de la maladie, c'est-à-dire suivant que la patiente a ou non des ganglions axillaires envahis.

1.6 Influence de l'âge de la patiente

Les résultats des 2 premières méta-analyses avaient suggéré que le tamoxifène était moins efficace pour les patientes non ménopausées. Les bénéfices obtenus ont donc été évalués suivant les différents âges des patientes (Tableau VII).

Quand on donne le tamoxifène pendant 5 ans, l'intensité des bénéfices, autant pour les rechutes que pour les décès, n'est pas influencée par l'âge. Étant donné que les critères d'inclusion éliminent souvent des essais thérapeutiques les patientes âgées de plus de 70 ans, le nombre

de femmes, de cet âge, impliquées dans le calcul du bénéfice est peu important (1321) et explique l'importance de la déviation standard (15 %) dans le calcul de la survie.

Tableau VII

Bénéfices relatifs obtenus par le tamoxifène suivant l'âge de la patiente

Âge	Nombre	Diminution relative du risque de	
		rechutes	décès
< 50 ans	5 447	34 % (6)	24 % (7)
50 – 59 ans	3 870	35 % (6)	20 % (7)
60 – 69 ans	3 742	50 % (5)	27 % (5)
> 70 ans	1 321	32 % (9)	26 % (15)

1.7 Influence de l'association avec une chimiothérapie

Dans une population de cancers du sein, RE positifs, l'addition de tamoxifène pendant 5 ans à une chimiothérapie ajoute un bénéfice supplémentaire : elle empêche 35 % des rechutes et 30 % des décès (Tableau VIII). Il semble que l'addition de tamoxifène à la chimiothérapie soit efficace quel que soit l'âge, mais le nombre moins important de patientes de la période avant la ménopause est responsable d'une déviation standard trop importante, rendant ces résultats non interprétables.

Tableau VIII

Influence de la CT sur les bénéfices relatifs obtenus par le tamoxifène

	Nombre	Diminution relative du risque de	
		rechutes	décès
Tamoxifène vs 0	4 969	43 % (4)	22 % (4)
Tamoxifène + CT vs CT	3 211	35 % (5)	30 % (6)

Conclusions de la méta-analyse comparant le tamoxifène à l'absence de tamoxifène

Des comparaisons indirectes ont établi le cadre optimal d'utilisation du tamoxifène en situation adjuvante : population de patientes dont les tumeurs ont des récepteurs d'hormones, surtout d'œstrogènes, positifs et prise pendant 5 ans. Dans ces conditions, les bénéfices obtenus

nus ne sont pas influencés ni par l'atteinte ganglionnaire, ni par l'âge des patientes ni par l'association éventuelle à une chimiothérapie.

2. Tamoxifène longue durée versus tamoxifène plus courte durée

Les recommandations d'utiliser le tamoxifène pendant 5 ans résultent, nous venons de le voir, de comparaisons indirectes. Des essais thérapeutiques comparant directement des durées différentes d'utilisations vont permettre de se faire une idée beaucoup plus objective sur la durée optimale d'utilisation.

Certains essais ont comparé 1 à 2 ans de prise versus 2 à 4 ans, d'autres ont comparé 2 ans versus 5 ans et enfin certains ont comparé 5 ans versus 10 ans.

Globalement et sans distinguer entre les différentes catégories de comparaison, la prise de tamoxifène sur une plus longue durée est plus efficace. Elle améliore les survies des patientes (Tableau IX) comme nous le montre la comparaison des courbes de survie sans rechute, de survie spécifique et de survie globale.

Les bénéfices les plus significatifs ont été mis en évidence au décours des essais qui ont comparé 2 ans de prise à 5 ans (Tableau X).

Conclusions de la méta-analyse comparant des durées différentes de prise de tamoxifène

Il est toujours préférable de donner le tamoxifène sur une période plus longue. Il est actuellement démontré que la durée de 5 ans est supérieure à des durées plus courtes. Quelques résultats précoces semblent présager que la prise de tamoxifène pendant 10 ans pourrait être supérieure à une prise de 5 ans. Comme toujours, les bénéfices commencent à se voir au niveau des rechutes et spécifiquement pour les patientes avec un taux positif de récepteurs hormonaux. Un suivi plus important et les résultats de 2 grands essais réalisés pour répondre à cette question, aTTom et ATLAS, permettront probablement d'avoir une idée plus objective sur la question.

HORMONOTHÉRAPIE DES CANCERS DU SEIN

Tableau IX

Taux absolu de bénéfice obtenu en rallongeant la prise de tamoxifène

		5 ans	10 ans
Survie sans rechute	Tam court %	77,3	65,1
	Tam long %	80,5	70,8
	Différence %	3,2	5,7
Survie spécifique	Tam court %	85,6	69,7
	Tam long %	86,4	72,8
	Différence %	0,9	3,1
Survie globale	Tam court %	83,5	66,0
	Tam long %	84,3	68,7
	Différence %	0,8	2,7

Tableau X

Essais thérapeutiques comparant 2 ans à 5 ans de tamoxifène

	Essai suédois (4)		Essai anglais : CRC (5)	
	Tam 2 ans	Tam 5 ans	Tam 2 ans	Tam 5 ans
Nb pts random.	1 801	1 744	1 470	1 467
Nb rechutes	279	228	190	145
Décès (cancer)	162	132	110	94
Décès (autres)	92	78	14	18
Décès (global)	254	210	124	112

3. Effets secondaires dus à la prise de tamoxifène

Ces effets peuvent être bénéfiques ou délétères. Il est intéressant de constater que les effets délétères n'ajoutent pas de danger vital.

3.1 Effets sur l'incidence du cancer du sein controlatéral (Tableaux XI et XII)

La prise de tamoxifène pendant 5 ans diminue le risque de faire un cancer du sein controlatéral de 36 %. Ce bénéfice est important pendant les 5 premières années, diminue entre 5 ans et 10 ans et n'est plus significatif après 10 ans.

Tableau XI

Diminution de l'incidence des cancers controlatéraux/annéeS de suivi

Année de suivi	Cancer controlatéral/ années femmes		Réduction du risque de cancer controlatéral
	Tamoxifène 5 ans	Contrôle	
5 à 9 ans	105/29 267	194/28 116	47 % (9)
10 à 14 ans	75/17 826	95/15 848	29 % (13)
Total	39/7 161	36/5 981	NS
	226/55 254	327/50 597	36,0 % (6,9)

Tableau XII

Diminution du nombre de cancers controlatéraux/années de suivi

Année de suivi	Cancer controlatéral/ années femmes		Réduction du risque de cancer controlatéral
	Tamoxifène long	Tamoxifène court	
0 à 4 ans	160/48 267	187/47 669	16 % (10)
> 5 ans	66/22 495	117/21 067	46 % (11)
Total	226/70 762	304/68 736	28,0 % (7.4)

La prolongation de la durée de la prise de tamoxifène diminue encore le risque de survenue de cancer du sein controlatéral de 28 % supplémentaires.

Malheureusement, à côté des effets bénéfiques, le tamoxifène a été responsable d'effets délétères.

3.2 EffetS sur l'incidence des cancers de l'endomètre

L'action agoniste du tamoxifène peut être responsable d'une augmentation du taux de cancers de l'endomètre. Cette augmentation persiste d'une manière presque constante durant 15 ans (Tableau XIII).

Quand on prolonge la prise de tamoxifène, on prolonge la durée de l'effet agoniste de ce produit. Ceci provoque un accroissement de l'incidence des cancers de l'endomètre (Tableau XIV), sans répercussion significative sur la mortalité secondaire à ces cancers de l'endomètre, $2p = 0,0967 \%$ (20).

HORMONOTHÉRAPIE DES CANCERS DU SEIN

Tableau XIII Augmentation du taux de cancers de l'endomètre selon la durée du tamoxifène

Années de suivi	Cancer endomètre/années femmes	
	Tamoxifène 5 ans	Contrôle
0 à 4 ans	44/30 537 (0,1 %)	14/29 151 (0,0 %)
5 à 9 ans	42/18 081 (0,2 %)	11/15 974 (0,1 %)
10 à 14 ans	15/6 742 (0,2 %)	1/5 680 (0,0 %)
Total	105/56 286 (0,4 %)	27/51 622 (0,1 %)

Tableau XIV Incidence des cancers de l'endomètre/durée de prise

Durées de prise du tamoxifène	Nombre	Augmentation du risque d'incidence de cancer de l'endomètre	
2 à 4 ans vs 1 à 2 ans	3 166	68 % (40)	2p = 0,09
5 ans vs 1 à 2 ans	19 649	75 % (25)	2p = 0,003
10 ans vs 5 ans	8 487	100 % (39)	2p = 0,01
Total	31 322	67 % (20)	2p = 0,0006

Il est intéressant de réunir dans un même tableau les 2 événements les plus caractéristiques des effets secondaires attendus du tamoxifène (Tableau XV).

Tableau XV Nombre d'événements secondaires constatés dans la méta-analyse

	Pas de Tam	Tam 5 ans	Tam court	Tam long
C controlatéral	327	226	304	226
C endomètre	27	105	65	114

3.3 Manifestations secondaires vasculaires

De nombreux essais d'hormonothérapie adjuvante ont rapporté une augmentation de l'incidence de phénomènes vasculaires de type thrombo-embolique suite à la prise de tamoxifène. Ces événements survenaient le plus souvent chez les patientes ménopausées. Ces effets secondaires constituent même le critère le plus fréquent de contre-indication de cette hormonothérapie. Ces manifestations n'ont néanmoins aucune répercussion sur la survie puisque la mortalité secondaire à des troubles thrombo-emboliques n'est pas augmentée.

Conclusion des effets secondaires du tamoxifène

La prise de tamoxifène diminue le taux de cancers du sein contralatéraux et augmente l'incidence des cancers de l'endomètre. Ces répercussions sont influencées par la durée de la prise du produit puisqu'elles sont significatives dans les essais qui comparent tamoxifène versus pas de tamoxifène et restent significatives dans les essais qui comparent tamoxifène courte durée versus tamoxifène plus longue durée.

4. Tamoxifène versus chimiothérapie

À chaque méta-analyse, l'équipe d'Oxford a publié les résultats de la chimiothérapie en même temps que ceux du tamoxifène. Ils ont montré que la polychimiothérapie à base de CMF était bénéfique et que les chimiothérapies incluant des anthracyclines étaient plus efficaces que celles sans anthracyclines. Mais les résultats les plus intéressants et les plus attendus ont été ceux qui découlaient des études où le tamoxifène et la chimiothérapie étaient confrontés en comparaison directe.

Quinze études adjuvantes ont mené cette comparaison. D'une manière globale, le tamoxifène a été plus efficace que la chimiothérapie. Les patientes traitées par cette hormonothérapie ont présenté moins de rechutes (risque relatif diminué de 17,9 %) et moins de décès (risque relatif diminué de 11,5 %). En d'autres termes le tamoxifène, comparé à la chimiothérapie, parvient à éviter une rechute sur 6 et un décès sur 9. Ce bénéfice est retrouvé quel que soit le protocole de chimiothérapie utilisé (Tableau XVI).

Tableau XVI
Protocoles de chimiothérapie utilisés

	Nombre	Diminution du risque relatif de	
		rechutes	décès spécifiques
CMF+ autres cytotoxiques	1 484	17 % (7) 2p = 0,01	7 % (8) NS
CMF + prednisone	642	21 % (11) 2p = 0,07	24 % (12) 2p = 0,05
Autres CT	2 360	18 % (5) 2p < 0,00001	12 % (6) 2p < 0,05
Total	4 486	17,9 % (4,1) 2p = 0,00001	11,5 % (4,4) 2p = 0,009

HORMONOTHÉRAPIE DES CANCERS DU SEIN

Cette supériorité est encore plus affirmée quand on n'étudie que les patientes RE positifs et que l'on exclut les patientes qui étaient RE négatifs.

Ce bénéfice relatif se traduit par une amélioration des courbes de survie sans rechute et de survie spécifique (Tableau XVII).

Tableau XVII

Taux absolu de bénéfice obtenu en comparant le Tam à la CT

		5 ans	10 ans
Survie sans rechute	Tamoxifène %	65,3	52,6
	Chimiothérapie %	57,9	45,9
	Différence %	7,4	6,7
Survie spécifique	Tamoxifène %	77,3	60,4
	Chimiothérapie %	74,5	56,1
	Différence %	2,7	4,2

Les bénéfices en faveur du tamoxifène varient suivant l'âge de la patiente. Il n'y a pas de différence entre le tamoxifène et la chimiothérapie pour les patientes non ménopausées, tandis que l'hormonothérapie est nettement supérieure à la chimiothérapie pour les patientes ménopausées (Tableau XVIII).

Tableau XVIII

Bénéfice relatif obtenu par le Tam, analysé suivant l'âge de la patiente

Âge patientes	N années/femme	Diminution relative du risque de	
		rechutes	décès spécifiques
< 50 ans	1 182	- 5 % (9)	0 % (9)
> 50 ans	3 305	25 % (5)	15 % (5)

Conclusion de la comparaison entre tamoxifène et chimiothérapie

Le tamoxifène semble globalement plus efficace que la chimiothérapie pour les patientes dont la tumeur est RE positif. L'analyse des résultats suivant l'âge de la patiente nous montre que le tamoxifène est supérieur à la chimiothérapie, surtout chez la femme ménopausée. Pour la femme non ménopausée, il n'y a pas de différence entre ces 2 techniques thérapeutiques.

Il est important néanmoins de rappeler que la compétition entre ces 2 voies thérapeutiques n'est pas la finalité de l'oncologue. Celui-ci cherchera plutôt la plus grande efficacité. Or nous avons vu que l'addition de l'hormonothérapie à la chimiothérapie améliorerait encore les bénéfices obtenus par la chimiothérapie : de 35 % pour les rechutes et de 30 % pour les décès.

Les modalités de cette association restent néanmoins à définir : doit-on ajouter hormonothérapie et chimiothérapie d'une manière concomitante ou doit-on les prescrire d'une manière séquentielle ? Cette question a fait l'objet d'un essai de l'Intergroupe américain qui a été publié par Kathy Albain au congrès de l'ASCO 2002 (6). Mille quatre cent soixante-dix-sept patientes ont été réparties entre 3 bras avec une chimiothérapie de type CAF seule versus la même chimiothérapie suivie de 5 ans de tamoxifène, versus la même chimiothérapie associée dès le début avec du tamoxifène et suivis de la prise de tamoxifène pendant 5 ans. Si, globalement, l'addition de tamoxifène améliorerait le devenir des patientes traitées par chimiothérapie seule, la comparaison des 2 bras avec tamoxifène montre que l'addition du tamoxifène pendant la chimiothérapie fait perdre 5 % de survie sans rechute à 8 ans par rapport aux patientes qui avaient eu l'hormonothérapie après la fin de la chimiothérapie (62 % versus 67 %).

HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE DES PATIENTES NON MÉNOPAUSÉES

Nous avons vu les résultats intéressants obtenus par le tamoxifène chez les jeunes patientes. En fait, dès 1945 il a semblé évident que l'hormonothérapie adjuvante spécifique de cette catégorie de malades devrait être la castration chirurgicale.

La méta-analyse de 2000 (7) nous livre les résultats de 15 essais qui ont intéressé 4 900 patientes non ménopausées. Ces essais ont obéi à 2 différents schémas : la castration a été comparée à « pas de traitement » ou a été associée à une chimiothérapie aboutissant à des essais comparant castration + chimiothérapie versus la même chimiothérapie sans castration (Tableau XIX).

La castration est manifestement un traitement adjuvant efficace quand elle est réalisée seule (Tableau XX). Elle empêche une rechute sur trois et un décès sur quatre. Associée à une chimiothérapie, elle ne génère aucun avantage. Ceci pourrait être dû d'une part à l'action

HORMONOTHÉRAPIE DES CANCERS DU SEIN

Tableau XIX

Protocoles de chimiothérapie utilisés

	Nombre	Diminution du risque relatif de	
		rechutes	décès toutes causes
Castration vs 0	1 295	31 % (8) 2p = 0,00006	28 % (7) 2p = 0,00005
Castration + CT vs CT	3 587	7 % (7) NS	3 % (6) NS
Total	4 882	16,2 % (5,0) 2p = 0,001	10,0 % (4,8) 2p = 0,04

Tableau XX

Bénéfice absolu obtenu par la castration définitive. Patientes < 50 ans

		5 ans	10 ans	15 ans
Survie sans rechute	Contrôle %	57,3	49,6	45,6
	Traitées %	66,5	61,8	59,0
	Différence %	9,2	12,2	13,4
Survie spécifique	Contrôle %	67,4	55,6	49,1
	Traitées %	73,7	64,2	59,4
	Différence %	6,3	8,6	10,3
Survie globale	Contrôle %	66,6	54,3	46,3
	Traitées %	72,7	62,7	56,7
	Différence %	6,1	8,3	10,4

bénéfique déjà obtenue par la chimiothérapie sur la survie, et d'autre part à l'aménorrhée chimio-induite fréquemment observée.

Il est intéressant de vérifier, pour les patientes qui ont eu une castration sans chimiothérapie associée, que le bénéfice relatif se traduise par un bénéfice absolu.

Les différences que l'on trouve entre les courbes de survie confirment l'intérêt de la castration. Les différences sont importantes. Elles s'accroissent régulièrement entre la 5^e et la 15^e années de suivi et dépassent les 10 % à 15 ans.

La comparaison des bénéfices obtenus par la castration (7), le tamoxifène (3) ou la chimiothérapie (8) et rapportés par les méta-analyses montre que ces 3 traitements ont une efficacité proche (Tableau XXI).

Tableau XXI

Traitements adjuvants de la patiente non ménopausée

	Réduction du risque de	
	rechute	décès
Castration	25 % (7)	24 % (7)
Tamoxifène	45 % (8)	32 % (10)
Chimiothérapie	37 % (4)	28 % (5)

Mais cette comparaison est indirecte, c'est-à-dire qu'elle ne s'adresse pas à la même population et, de ce fait, ne peut pas être considérée comme valide. Seules des comparaisons directes à l'intérieur d'un même essai pourraient établir la valeur réelle d'une méthode thérapeutique par rapport aux autres.

Par ailleurs, la synthèse d'analogues de la LH-RH a permis de découvrir une nouvelle classe thérapeutique, dont l'action est très proche de la castration, puisqu'elle provoque une baisse de l'œstradiolémie circulante équivalente à celle obtenue par l'ablation des ovaires. L'avantage de cette nouvelle classe thérapeutique est basé sur son action transitoire et réversible. L'intérêt de ce traitement a été démontré en situation métastatique.

De nombreux essais ont comparé directement la chimiothérapie avec soit la castration soit le tamoxifène soit une association des 2 traitements (9). Les résultats n'ont pas montré de différence entre ces différentes voies thérapeutiques. L'association de tamoxifène et d'analogue de la LH-RH semble parfois supérieure à la chimiothérapie seule. La question actuelle est de savoir si l'on doit associer l'hormonothérapie à la chimiothérapie. L'essai qui a exploré l'utilité d'associer un arrêt de la fonction ovarienne à une chimiothérapie a été réalisé par le groupe coopérateur américain *ECOG/SWOG/CALGB Intergroup* et a été coordonné par Nancy Davidson (10). Cet essai s'adresse à des patientes N+, RH+. La randomisation s'est effectuée entre 3 bras : chimiothérapie seule avec 6 cycles d'une association de : cyclophosphamide, adriamycine et de fluorouracyle, la même chimiothérapie suivie de 5 ans d'analogue de la LH-RH ou la même chimiothérapie suivie de 5 ans d'analogue de la LH-RH associé à 5 ans de tamoxifène. Un total de 1537 patientes ont été recrutées. Après un suivi médian de 7,1 ans, l'addition de LH-RH à une chimiothérapie diminue le taux de rechutes de 17 % (Tableau XXII). Cette diminution approche sans l'atteindre le niveau de signification ($p = 0,07$). La diminution est plus importante (24 %) pour les patientes qui ont moins de

HORMONOTHÉRAPIE DES CANCERS DU SEIN

40 ans. Pour les patientes qui ont reçu, après la chimiothérapie, un analogue de la LH-RH associé au tamoxifène (Tableau XXIII), le taux de rechute diminue de 39 % ($p < 0,001$) pour la population entière et de 46 % pour les patientes âgées de moins de 40 ans. En aucune circonstance, la survie globale n'a été améliorée.

Tableau XXII

Comparaison entre chimiothérapie et CT + analogue de la LH-RH

	Population	Comparaison	Hazard Ratio	95 % intervalle de confiance	P statistique
SSR	Globale	CAF vs CAF + LH-RH A	0,83	0,68 – 1,01	0,07
SSR	< 40 ans	CAF vs CAF + LH-RH A	0,76	0,54 – 1,07	0,12
SSR	> 40 ans	CAF vs CAF + LH-RH A	0,89	0,69 – 1,15	0,38
SG	Globale	CAF vs CAF + LH-RH A	0,88	0,68 – 1,14	0,34

LH-RH A : Analogue de la LH-RH ; T : tamoxifène.

Tableau XXIII

Comparaison entre CT et CT + analogue de la LH-RH + tamoxifène

	Population	Comparaison	Hazard Ratio	95 % intervalle de confiance	P statistique
SSR	Globale	CAF vs CAF + LH-RH A + T	0,61	0,49 – 0,76	< 0,001
SSR	< 40 ans	CAF vs CAF + LH-RH A + T	0,54	0,37 – 0,79	0,002
SSR	> 40 ans	CAF vs CAF + LH-RH A + T	0,67	0,51 – 0,88	0,004
SG	Globale	CAF vs CAF + LH-RH A + T	0,81	0,62 – 1,05	0,12

LH-RH A : Analogue de la LH-RH ; T : tamoxifène

PLACE DES ANTI-AROMATASES DANS LE TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS DU SEIN

De nombreux essais thérapeutiques, en situation métastatique, ont comparé les anti-aromatases au tamoxifène en première ligne thérapeutique. Les anti-aromatases ont toujours présenté une supériorité par rapport au tamoxifène ; toujours au niveau de la durée sans progression, parfois pour le taux de rémission objective. Le profil de tolérance montrait une spécificité suivant le produit utilisé. Quand une tumeur a échappé au tamoxifène, les anti-aromatases se révèlent être les meilleurs agents à proposer. Ils sont supérieurs aux progestatifs et à l'aminoglutéthimide. Cette situation donne les arguments nécessaires pour évaluer la place des anti-aromatases de dernière génération en situation adjuvante. Parmi les essais thérapeutiques qui ont été mis en place à cet effet, l'étude ATAC a atteint récemment un degré de maturité suffisante pour être publiée.

I. L'étude ATAC

Cette étude a comparé le devenir de 9 366 patientes ménopausées, randomisées entre un bras qui recevait 1 mg d'anastrozole pendant 5 ans (3 125), 20 mg de tamoxifène pendant 5 ans (3 116) ou les 2 traitements associés (3125). Deux tumeurs sur 3 avaient une taille de moins de 2 cm. Les RE étaient négatifs dans 8 % des cas et inconnus dans 8 % des cas. La moitié des patientes ont pu avoir une chirurgie conservatrice. Une femme sur 5 a eu besoin d'une chimiothérapie adjuvante. Après un suivi médian de 33,3 mois, la survie sans rechute a été de 89,4 % pour l'anastrozole, 87,4 % pour le tamoxifène et de 87,2 % pour l'association. Le bénéfice observé par la prise d'anastrozole ne se retrouvait que pour les patientes RE positifs. Il est évident par ailleurs que l'association anastrozole plus tamoxifène ne fait pas mieux que le tamoxifène seul. L'analyse des effets secondaires indésirables a montré que les patientes qui ont pris de l'anastrozole avaient moins de cancers de l'endomètre, de métrorragies, d'accidents vasculo-cérébraux ou thrombo-emboliques veineux, de prise de poids et de bouffées de chaleur. Ces personnes ont eu néanmoins des douleurs articulaires et ostéo-musculaires associées à une augmentation du nombre de fractures. Les dossiers ont été évalués un an plus tard. Avec 47 mois de suivi

médian, le bras sous anastrozole a eu 413 rechutes (13,2 %) et le bras sous tamoxifène 472 rechutes (15,1 %). Les patientes RE plus qui ont pris l'antiaromatases ont eu 18 % de rechutes en moins. La survie sans rechute à 4 ans est supérieure pour l'anastrozole de 2,4 %. Cette différence augmente d'année en année. Le bénéfice le plus important se situe au niveau des cancers du sein controlatéral qui sont moins fréquents de 40 % que le bras traité par tamoxifène. Ce bénéfice lié à la prise d'anastrozole n'a pas été retrouvé chez les patientes qui ont pris une chimiothérapie. Le profil de tolérance ne s'est pas modifié entre les 2 évaluations.

2. Les autres essais

Les 2 autres anti-aromatases de dernière génération ont fait l'objet d'essais ressemblant à l'essai ATAC. La notion d'une possible résistance au Tam après la 5^e année de traitement a stimulé les essais basés sur la prescription d'anti-aromatases après les 5 ans de Tam. La supposition que la résistance au Tam pourrait commencer plus tôt ont conduit certaines équipes à proposer de tester cette hormone, en séquentiel, plus tôt, entre la 2^e et la 3^e années. Enfin, si la majorité des essais respecte la durée de 5 ans, d'autres vont comparer 5 ans à des périodes plus longues.

Tous ces argumentaires ont conduit à la mise en place et à la réalisation des essais thérapeutiques suivants :

Essais respectant la durée de 5 ans

A - Étude BIG

4 bras : *randomisation dès le départ entre :*

- Tam, 20 mg/j, 5 ans.
- Létrozole, 2,5 mg/j, 5 ans.
- Tam, 2 ans -> Letrozole, 3 ans.
- Letrozole, 2 ans -> Tam, 3 ans.

B - Étude TEAM

2 bras : *randomisation après la radiothérapie entre :*

- Tam, 20 mg/j, 5 ans.
- Exémestane 25 mg/j, 5 ans.

C - Étude ICCG

2 bras : Tam, 20 mg, 2 à 3 ans ;

puis randomisation entre :

- Tam, 20 mg/j, 3 à 2 ans.
- Exémestane, 25 mg/j, 3 à 2 ans.

Essais dépassant 5 ans

A - Étude NCIC

- 2 bras : Tam, 20 mg/j, 5 ans ;
puis randomisation entre :
 - Létrozole, 2,5 mg/j, 5 ans.
 - Placebo, 5 ans.

B - Étude NSABP

- 2 bras : Tam, 20 mg/j, 5 ans ;
puis randomisation entre :
 - Exémestane, 25 mg/j, 2 ans.
 - Placebo, 2 ans.

À la fin de ces études, nous disposerons de toute une série de comparaisons :

- Comparaison frontale entre le Tam et l'Anastrozole, entre le Tam et le Létrozole et entre le Tam et l'exémestane ;
- Comparaison entre une mono hormonothérapie, le Tam, et l'association concomitante Tam plus Anastrozole ;
- Comparaison entre une mono hormonothérapie, le Tam, et l'association séquentielle Tam → Létrozole, Tam → Exémestane, Létrozole → Tam ;
- Comparaison entre 5 ans de traitement et 7 ans ou 10 ans.

CONCLUSIONS

L'hormonothérapie adjuvante a fait de très grands progrès en 25 ans. Elle s'est diversifiée. Elle est devenue plus spécifique des différentes tranches d'âge : castration pour les préménopausées, anti-aromatases pour les ménopausées et tamoxifène pour les 2 situations. Les profils de tolérance sont différents.

De nombreuses incertitudes restent, comme la connaissance de la durée optimale, l'intérêt d'associer à une autre hormonothérapie ou à une chimiothérapie, en combinaison ou en séquentiel. Enfin et surtout, il manque les facteurs prédictifs qui permettraient de choisir entre toutes les possibilités qui s'offrent à nous.

Bibliographie

1. Beatson GW. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1986; 2.
2. Cole MP. A clinical trial of an artificial menopause in carcinoma of the breast. in Namer M, Lalanne CM, eds. *Hormones and breast cancer*. Paris: INSERM 1975: 143-150.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen in early breast cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998: 1451-67.
4. Swedish Breast Cancer Cooperative Group. Randomized trial of two versus five years of adjuvant tamoxifen for postmenopausal early stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1543-9.
5. Current trials working Party of the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group. Preliminary results from the Cancer Research Campaign Trial evaluating tamoxifen duration in women aged fifty years or older with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1834-9.
6. Albain KS, Green JS, ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent : initial results from intergroup trial 0100. *Proceedings of ASCO 2000*, 21: 37a.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer : overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer :an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930.
9. Namer M. Adjuvant therapy of breast cancer in premenopausal women : hormone therapy, chemotherapy or both ?. *Breast Cancer : Prognosis, Treatment and Prevention*. Ed. Jorge R Pasqualini, Marccel Dekker: 405 - 415.
10. Davidson N, O'Neill A, Vucov A, et al. Effect of Chemohormonal Therapy in Premenopausal, Node (+), Receptor (+) Breast Cancer : an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101) *Proceedings of ASCO 1999*; 18: Abstract 249.