



# Certitudes et interrogations concernant les inhibiteurs d'aromatase

Certainties and questions on aromatase inhibitors

**Mots clés :** Inhibiteurs d'aromatase , Cancer du sein, Adjuvant

**Keywords :** Aromatase inhibitors, Breast cancer, Adjuvant

J. Bonnetterre <sup>(1)</sup>

L'hormonothérapie est une arme thérapeutique utilisée depuis que Beatson, en 1896, a réalisé la première castration pour un cancer du sein métastatique. Ultérieurement, ont été utilisés paradoxalement les estrogènes à fortes doses, puis les androgènes : ces deux hormones étaient efficaces, mais entraînaient des effets secondaires, limitant leur utilisation.

Le tamoxifène est apparu dans les années 1970, molécule à activité antiestrogène, bloquant la prolifération tumorale grâce à sa fixation sur le récepteur de l'estradiol des cellules tumorales. Ce traitement, contrairement aux précédents, avait le mérite d'être remarquablement toléré. Progressivement, il s'est imposé en première ligne d'hormonothérapie, puis en situation adjuvante.

Dans les années 1980, l'aminoglutéthimide est apparu comme une hormonothérapie de deuxième et troisième ligne. C'était la première molécule à activité antiaromatase non spécifique (elle inhibe aussi les 17, 21 et 11 hydroxylases) et était relativement peu puissante (*inhibiteur d'aromatase de première génération*). Son manque de spécificité impliquait une corticothérapie associée. Son indéniable efficacité était hypothéquée par des effets secondaires importants.

*La deuxième génération* d'antiaromatases n'a pas marqué un progrès par rapport à l'aminoglutéthimide (4-OH-androstènedione).

Les inhibiteurs d'aromatase de *troisième génération*, plus puissants et plus spécifiques que les molécules plus anciennes, se sont progressivement imposés comme hormonothérapie de référence, d'abord en deuxième ligne par rapport aux progestatifs et à l'aminoglutéthimide, puis en première ligne par rapport au tamoxifène.

Ces derniers peuvent être divisés en deux groupes : les antiaromatases non stéroïdiens (anastrozole et létrozole) et stéroïdiens (exémestane).

1. Centre Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, 59000 Lille.

Les antiaromatases de troisième génération bloquent la conversion des androgènes en estrogènes au niveau périphérique, mais aussi dans la tumeur du sein. Ils ne sont pas actifs chez la femme en activité génitale.

Les inhibiteurs de troisième génération sont venus bouleverser les habitudes thérapeutiques : en deuxième ligne métastatique, les trois inhibiteurs actuellement commercialisés (anastrozole, létrozole et exémestane) se sont montrés le plus souvent supérieurs à l'acétate de mégestrol et toujours mieux tolérés. Le létrozole est également supérieur à l'aminoglutéthimide et également mieux toléré. Il a été montré que l'exémestane pouvait être efficace après l'échec d'un inhibiteur non stéroïdien (anastrozole ou létrozole) [1].

En première ligne métastatique, les trois inhibiteurs se sont montrés plus efficaces que le tamoxifène et mieux tolérés [2]. En effet, si globalement la fréquence des bouffées vasomotrices est peu différente, l'augmentation des risques de cancer de l'endomètre disparaît et l'on observe deux fois moins de thrombophlébites qu'avec le tamoxifène. Des réponses au tamoxifène restent possibles après échappement aux inhibiteurs d'aromatase, mais l'ordre optimal d'utilisation des différentes hormonothérapie n'est pas connu. Alors que les études de première ligne métastatique étaient en cours, des essais adjuvants étaient débutés avec des protocoles différents, des durées de traitement variables ; les premiers résultats publiés montrent tous un avantage du traitement comprenant des inhibiteurs d'aromatase.

## Certitudes : synthèse des résultats publiés

La première étude a comparé le tamoxifène, l'anastrozole et l'association des deux chez 9 366 patientes ménopausées (étude ATAC). Dès la première analyse, alors que la durée moyenne de suivi (et donc de traitement), n'était que de 33,3 mois [3], le risque de récurrence était plus faible dans le bras anastrozole que dans le bras tamoxifène (HR : 0,83-IC 95 % : 0,71-0,96) ( $p = 0,01$ ) ou dans le bras associant tamoxifène et anastrozole (HR : 0,81- IC95 : 0,70-0,94) ( $p = 0,006$ ) qui a ensuite été abandonné puisque ne donnant pas des résultats meilleurs que le tamoxifène. Le risque de controlatéralisation était également diminué par rapport au tamoxifène (HR : 0,42- IC 95 % : 0,22-0,79) ( $p = 0,007$ ). Ces résultats ont été confirmés après un suivi de 47 mois [4]. Globalement, la tolérance était également en faveur de l'anastrozole avec moins de métorragie, de phlébite mais davantage d'événements "musculosquelettiques" en particulier de fractures (5,9 % versus 3,7 %) ( $p < 0,0001$ ).

La deuxième étude publiée a comparé, après 5 ans de tamoxifène, le létrozole prévu pour une durée de 5 ans à un placebo [5]. Ainsi, 5 187 patientes ont été randomisées, après une durée médiane de suivi de 2,4 ans – alors que 1 % des patientes avaient reçu 5 ans de létrozole –, le risque de récurrence locale, métastatique ou de controlatéralisation était significativement diminué avec un HR de 0,57 ; IC 95 % : 0,43-0,75 ( $p = 0,00008$ ). Lors de la réunion de l'ASCO en 2004, une mise à jour a montré un bénéfice sur la survie chez les patientes ayant plus de trois ganglions axillaires envahis [6]. Les effets secondaires correspondent à ceux qui sont habituellement observés avec les inhibiteurs d'aromatase, en particulier les manifestations musculosquelettiques.

La troisième étude publiée teste également l'effet de la séquence mais pour une durée totale

de 5 ans ; les patientes ayant reçu 2 à 3 ans de tamoxifène sont randomisées entre 2 à 3 ans d'exémestane ou la poursuite du tamoxifène jusqu'à une durée totale de 5 ans [7]. Ainsi, 4 742 patientes ont été randomisées ; après un suivi médian de 30,6 mois, le nombre de récurrences était significativement plus faible chez les malades ayant reçu du tamoxifène (HR : 0,68 ; IC 95% = 0,56-0,82) ; le risque de controlatéralisation est également plus faible (HR : 0,44 ; IC 95 % : 0,20-0,98). Comme dans les autres études, les manifestations thromboemboliques et les complications gynécologiques étaient plus fréquentes après tamoxifène et les manifestations musculosquelettiques après exémestane.

Il est intéressant de noter que *Boccardo*, utilisant le même principe de séquence, a publié des résultats montrant l'avantage de la séquence tamoxifène puis aminogluthétimide par rapport au traitement par tamoxifène seul [8]. Reprenant le même rationnel mais avec la séquence tamoxifène-anastrozole sur une population moins importante, il a pu montrer un avantage de la séquence sur le risque de récurrence [9].

On peut donc considérer comme acquis que les inhibiteurs d'aromatase ont une place de choix dans le traitement adjuvant des cancers du sein.

## Interrogations : elles sont nombreuses

Si on part des aspects pratiques vers les plus fondamentaux, on peut arbitrairement individualiser environ six questions qui se posent à la fin 2004 sur les inhibiteurs d'aromatase en général.

### *Quel est le protocole optimal ?*

Les études brièvement rappelées plus haut permettent de conclure qu'un inhibiteur d'aromatase est supérieur au tamoxifène en termes d'efficacité et qu'une utilisation successive du tamoxifène puis d'un inhibiteur est préférable à l'utilisation du tamoxifène seul.

Que peut on attendre d'un inhibiteur d'aromatase utilisé pendant plus de 5 ans ? On a peu d'information en termes d'efficacité comme de tolérance. Si l'on considère que la perte de la masse osseuse survient essentiellement pendant les deux premières années, ce type de protocole pourrait être envisagé.

La séquence tamoxifène pendant 2 à 3 ans puis létrozole pour une durée totale de 5 ans est-elle prometteuse ? Actuellement, on ne peut pas l'affirmer mais le contraire serait surprenant. Les résultats de l'étude BIG devrait nous en apporter la confirmation en donnant une autre information sur la séquence inverse : létrozole puis tamoxifène. Cette étude ne permettra malheureusement pas de savoir si la durée totale de la séquence doit être de 5 ans ou plus.

Les résultats des différents autres protocoles en cours devraient nous permettre d'y voir plus clair dans les années à venir.

### *Faut-il traiter toutes les malades ménopausées par inhibiteurs d'aromatase ?*

On peut envisager la question sous deux angles :

– Dispose-t-on de critères permettant de prédire la réponse à un inhibiteur d'aromatase ? Clairement, la réponse est non, mais des études sont en cours tentant de définir un profil génétique de sensibilité au létrozole [10]. L'étude du létrozole en néoadjuvant tendait à montrer que la probabilité de réponse au létrozole était supérieure à celle du tamoxifène chez les malades surexprimant HER2 [11]. À notre connaissance, ces résultats n'ont pas été reproduits dans une autre étude et ne permettent pas actuellement de guider le choix thérapeutique.

– Existe-t-il des situations cliniques dans lesquelles l'usage des inhibiteurs est contre-indiqué ? À l'évidence non, la modulation de l'indication en fonction de la masse osseuse mérite d'être discutée. Il semble exister un consensus sur l'intérêt de l'ostéodensitométrie chez les patientes à qui l'on va proposer un inhibiteur d'aromatase. Si la masse osseuse est normale, sauf en cas de facteurs de risque d'ostéoporose, l'indication peut être posée sans état d'âme. En cas d'ostéopénie, a fortiori d'ostéoporose, le rapport bénéfice-risque doit être sérieusement évalué ; il faut être conscient que l'avantage d'un inhibiteur de l'aromatase sur le tamoxifène, bien que réel, est faible et que le tamoxifène reste une alternative tout à fait valable. Une autre alternative serait d'associer un traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose (règles hygiéno-diététiques, calcium, vitamine D, bisphosphonates) sans toutefois aller jusqu'au SERM à moins que, compte tenu de son effet sur le risque de récurrence du cancer du sein, on préfère donner un SERM comme le tamoxifène à la place de l'inhibiteur d'aromatase !

### *Y a-t-il une différence entre les inhibiteurs d'aromatase ?*

Sur le plan biologique, c'est certain, il y a les inhibiteurs non stéroïdiens comme l'anastrozole et le létrozole, de type 2 qui se fixent par compétition sur le site hème du cytochrome P450 de façon réversible et les inhibiteurs stéroïdiens, de type 1 qui se fixent de façon irréversible sur le site de fixation de l'androstènedione comme le formestane et l'exémestane.

De plus, si les trois inhibiteurs de troisième génération sont très puissants, il existe des différences. Il a été montré *in vitro* comme *in vivo* sur le plan pharmacodynamique que le létrozole était plus efficace que l'anastrozole pour diminuer les taux sériques d'estrogènes [12]. Cette différence a-t-elle un intérêt en clinique ? Ce n'est pas évident ; la très grande différence de puissance entre aminoglutéthimide et létrozole s'est traduite par une différence significative mais modérée d'efficacité sans commune mesure avec la différence de puissance biologique. De la même façon, la comparaison frontale de l'anastrozole et du létrozole en deuxième ligne a montré une différence significative en taux de réponse mais pas en délai sans progression, ni durée de vie [13]. Dans l'état actuel de nos connaissances, on peut donc utiliser indifféremment létrozole et anastrozole.

Il n'existe pas de résistance croisée totale entre les inhibiteurs stéroïdiens et les non stéroïdiens. On peut utiliser chaque catégorie successivement et obtenir quelques réponses et plus souvent un bénéfice clinique. La séquence optimale n'est pas connue.

Il existe donc bien des différences entre les inhibiteurs mais les conséquences cliniques sont à ce jour largement inconnues, ce qui ne permet pas d'en déduire des conduites thérapeutiques particulières. Cette constatation a un corollaire : est-il possible et/ou souhaitable "d'améliorer" les inhibiteurs ? Il ne paraît pas utile de les rendre encore plus puissants. Une des interprétations possibles pourrait être que le mécanisme d'action des inhibiteurs sur les tumeurs

du sein passe surtout par leur action intratumorale.

### ***Quel est le mécanisme de résistance aux inhibiteurs d'aromatase ?***

À notre connaissance, il n'est pas connu et ne repose pas uniquement sur la perte de l'hormono-sensibilité puisqu'un traitement par un autre inhibiteur peut être efficace.

### ***Pourquoi les inhibiteurs d'aromatase ne seraient-ils pas efficaces chez la femme en activité génitale ?***

L'aromatase existe dans l'ovaire comme dans les tissus extra-gonadiques ; si l'activité enzymatique est la même, sa régulation diffère ; elle est sous la dépendance de la FSH dans l'ovaire, des glucocorticoïdes, de l'AMP cyclique, des prostaglandines E2 en dehors de l'ovaire. Cette régulation implique des promoteurs différents selon les tissus [14]. Chez la femme en activité génitale, la diminution de l'imprégnation tissulaire par les estrogènes entraînerait un *feed-back* positif avec augmentation de la sécrétion de FSH et donc une hyperactivité de l'aromatase ovarienne qui serait plus difficile à bloquer. Peut-être une augmentation de la dose d'inhibiteur administrée pourrait bloquer cette hyperactivité ? Il faut noter que l'activité aromatase intratumorale est presque nulle chez la femme en activité génitale, ce qui diminuerait encore l'efficacité des inhibiteurs [15].

### ***Ne faudrait-il pas ajouter une autre hormonothérapie aux inhibiteurs de l'aromatase ?***

Le sulfate d'estrone est l'estrogène le plus abondant dans le sérum des femmes ménopausées. L'activité sulfatase intratumorale est beaucoup plus importante que l'activité aromatase chez la femme ménopausée comme chez la femme en activité génitale [14]. Ne serait-il pas utile de s'intéresser aux inhibiteurs de sulfatase qui complèteraient l'effet des inhibiteurs d'aromatase dans les tumeurs hormonosensibles ?

## **Conclusion**

Les inhibiteurs d'aromatase constituent un progrès thérapeutique en donnant, en situation adjuvante, une alternative thérapeutique au tamoxifène. Leur efficacité est meilleure et la tolérance bonne, avec les avantages et les inconvénients par rapport au tamoxifène, de l'absence d'effet agoniste. Leurs indications précises et surtout leurs modalités d'administration restent à définir. Au-delà de ces problèmes pratiques immédiats, force est de constater que ces inhibiteurs ne règlent pas tous les problèmes de l'hormonothérapie.

## **Références bibliographiques**

[1] Smith I, Dowsett M. Aromatase Inhibitors in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-42.

[2] Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JFR et al. Anastrozole versus Tamoxifen as first line therapy for advan -

ced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-57.

[3] The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with Tamoxifen versus Tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer : first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.

[4] The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in Combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: results of the ATAC trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-10 .

[5] Goss PE, Ingle J, 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.

[6] Goss PE, Ingle J, Martino S et al. Updated Analysis of the NCIC CTG MA17 Randomized placebo controlled trial of letrozole after five years of tamoxifen in postmenopausal women with early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;23, 87,abstr 847.

[7] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A Randomized study of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.

[8] Boccardo F, Rubagotti A, Amaroso D et al. Sequential tamoxifen and aminoglutethimide versus tamoxifen alone in the adjuvant treatment of posmenopausal breast cancer patients: results of an italian cooperative study. *J Clin Oncol* 2001;19:4209-15.

[9] Boccardo F, Amoroso D, Mesiti M et al. Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2004;82,supp 1:S6-S7,abstr 3.

[10] Lloveras B, Monzo M, Colomer R et al. Letrozole efficacy is related to human aromatase CYP19 single nucleotide polymorphisms (SNPs) in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;23,4,abstr 507.

[11] Eiermann W, Paepke S, Apfellstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double blind multicenter study. *ANN Oncol* 2001;12:1527-32.

[12] Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lonning PE. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross over study. *J Clin Oncol* 2002;20:751-7.

[13] Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A et al. Letrozole (Femara) vs anastrozole (Arimidex®): second line treatment in postmenopausal women with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;21,34,abstr 131.

[14] Brodie AMH. Aromatase inhibitors and their application to the treatment of breast cancer. In: *Breast Cancer-Prognosis, Treatment and Prevention*, Pasqualini JR ed, Marcel Dekker, New York, 2002:251-69.