

Acquis et limites de l'hormonothérapie adjuvante

Endocrine treatment in breast cancer in adjuvant setting: a lot done, still a lot to be done

M. Debled et L. Mauriac

Mots clés : cancer du sein, adjuvant, hormonothérapie, acquis, limites

Keywords: breast cancer, adjuvant, endocrine treatment, review

Les acquis

Depuis plus de 25 ans, les méta-analyses de l'EBCTCG se suivent et se ressemblent concernant le tamoxifène (TAM) : son administration durant 5 ans réduit le risque relatif de rechute de $47\% \pm 3\%$ durant les 5 premières années et de $32\% \pm 6\%$ durant les années suivantes. Au-delà de la 10^e année, ce bénéfice se maintient montrant que l'hormonothérapie (HT) ne fait pas que retarder les rechutes, mais a un rôle curatif. La mortalité annuelle par cancer du sein est réduite d'environ un tiers ($RR = 0,70 \pm 0,05$) durant les 15 premières années. Ce bénéfice est indépendant de l'âge, des différents facteurs pronostiques, ou encore de l'administration d'une chimiothérapie [1]. Se basant sur une autre méta-analyse ayant porté sur 19 000 patientes [2], toutes les sociétés savantes recommandent aujourd'hui d'intégrer un inhibiteur de l'aromatase (IA) chez les patientes ménopausées : l'administration d'un IA permet une réduction supplémentaire du risque relatif de rechute de $23\% \pm 5\%$ (si administré d'emblée) à $29\% \pm 6\%$ (en relai après 2-3 ans de TAM) par rapport au TAM seul, soit un

bénéfice absolu de 3 % à 5 ans dans ces études où 40 % des patientes environ présentaient une atteinte ganglionnaire (N+).

Les effets secondaires de l'HT sont également bien connus, particulièrement concernant le TAM prescrit de façon systématique en adjuvant chez les patientes ménopausées depuis près de 30 ans et chez les patientes non ménopausées depuis près de 15 ans [3]. Les effets secondaires à court terme des IA ont sans doute été pour la plupart décrits par les larges études randomisées qui ont permis l'AMM des IA. Leurs incidences et leurs impacts demeurent sans doute sous-estimés en particulier concernant les effets musculo-articulaires [4]. Ces différentes études ont permis de bien appréhender les risques thérapeutiques [5], mais le recul reste encore limité (l'AMM de l'anastrozole en situation adjuvante date de mai 2004).

Les limites

Si le bénéfice de l'HT adjuvante est solidement établi et unanimement reconnu, son administration systématisée et stéréotypée dès lors que la tumeur exprime des récepteurs hormonaux souligne les limites de nos pratiques : identifier les patientes qui n'ont pas besoin d'une HT adjuvante, reconnaître les tumeurs hormonorésistantes et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour contourner ces résistances, choisir le traitement antihormonal qui sera le mieux adapté ou encore améliorer l'adhésion aux traitements sont parmi les axes actuels de recherche.

Une HT pour toutes les patientes opérées d'une tumeur RH+ ?

Analyse pronostique

Une étude danoise publiée récemment doit amener à rediscuter de la prescription systématique d'une HT pour des tumeurs de très bon pronostic. Christiansen *et al.* [6] ont analysé les taux de mortalité standardisée sur l'âge de 3 197 patientes opérées d'une tumeur RH+ N- et qui n'avaient pas reçu de traitement systémique adjuvant. Avec un recul de 15 ans, les patientes ≥ 60 ans avec une tumeur pT1a, b de grade 1 (ou lobulaire de grade 1-2) avaient une survie identique à la population contrôle. Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux observés à partir de la base SEER [7].

Analyse prédictive

Les tumeurs RH+ sont définies en France par un pourcentage seuil de 10 % de positivité pour l'expression nucléaire des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone en immunohistochimie. Si ce cutt-of permet de distinguer les tumeurs luminales des autres sous-types, il n'est pas sûr qu'il soit le meilleur pour définir l'hormonosensibilité. Par ailleurs, une analyse rétrospective récente à partir de 800 patientes traitées à Marseille suggère une absence de bénéfice voire un effet délétère de l'HT en cas d'expression des RE < 40 % [8]. Ces résultats divergent cependant de ceux observés dans la dernière méta-analyse [1].

Optimiser les traitements actuels

Durée de l'HT

À la différence des tumeurs RH-, le risque de rechute persiste indéfiniment pour les tumeurs RH+ et la majorité des rechutes survient même après 5 ans, c'est-à-dire après l'arrêt de l'HT. La question de poursuivre davantage l'HT se pose donc, ce d'autant que la CT n'est d'aucune efficacité démontrée dans la prévention des rechutes tardives. Les résultats préliminaires des études ATLAS, et aTTom ont récemment suggéré un bénéfice à poursuivre le TAM au-delà de 5 ans en cas d'atteinte ganglionnaire. Des résultats similaires ont pu être observés avec les IA [9-11].

Place de la suppression ovarienne

L'administration de Tam chez une patiente non ménopausée entraîne une très forte augmentation de l'estradiolémie, posant la question d'adjoindre un agoniste de la LHRH chez ces patientes. Si une réduction du risque de rechute de 15 % a pu être observée dans une méta-analyse portant sur les agonistes de la LH-RH, celle-ci n'est pas statistiquement significative [12]. Une réponse devrait être apportée par l'étude SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*) dont les inclusions sont maintenant terminées.

Choisir entre les différents traitements hormonaux disponibles

Malgré des mécanismes d'action tout à fait différents, aucun marqueur moléculaire prédictif n'a permis à ce jour d'orienter le choix entre les différents médicaments disponibles. Des éléments d'ordre pharmacocinétique/pharmaco-

génomique pourraient cependant aider à optimiser les traitements dans les années à venir :

- Sur un plan pharmacocinétique, de grandes variabilités interindividuelles existent lorsque l'on analyse les concentrations plasmatiques des médicaments et de leurs métabolites [13]. Plusieurs analyses sont en faveur d'une moindre efficacité des IA en cas d'excès pondéral en comparaison au TAM [14-16]). Si l'hypothèse la plus probable est celle d'un taux plus élevé d'estradiol du fait d'une plus forte activité de l'aromatase, on ne peut non plus exclure à l'inverse que l'effet différentiel serait lié à une meilleure efficacité du TAM.
- De nombreuses discussions demeurent concernant l'impact des différentes formes du CYP2D6 sur la métabolisation du TAM en endoxifène, la forme active du médicament [17]. Les résultats négatifs des analyses des études BIG et ATAC [18, 19] sont controversés [20], et la question demeure donc ! Des variations génétiques portant sur d'autres cytochromes pourraient intervenir dans l'efficacité des IA [21-23].

Contourner les résistances

En situation adjuvante, la réduction du risque relatif de rechute obtenue par l'HT est de 47 % : une patiente sur deux ne bénéficie pas du traitement. Ces résultats se retrouvent en phase métastatique avec un taux de réponse objective en première ligne de 30 à 40 %. L'enjeu d'analyses moléculaires à haut débit est donc de mieux comprendre les mécanismes de résistance primaire ou secondaire pour pouvoir les contourner par l'adjonction de thérapies ciblées. Les analyses publiées jusqu'à maintenant soulignent cependant la complexité de ces mécanismes et leur multitude [24, 25]. Les résultats récemment obtenus en situation métastatique avec l'évérolimus représentent cependant un très grand espoir [26, 27].

Optimiser l'adhésion aux traitements ?

En dépit de l'efficacité et de la relative bonne tolérance de l'HT, le taux annuel d'interruption du traitement atteint 7 à 10 % et seulement une patiente sur deux poursuivra son traitement durant les cinq années recommandées, qu'il s'agisse du TAM ou des IA [28]. Un objectif essentiel doit donc être de mieux comprendre les raisons de ces interruptions de traitements, très probablement associées à un sur-risque de rechute, pour essayer d'en diminuer la fréquence. L'étude CANTO en cours vise notamment à mieux évaluer la tolérance de ces traitements, peut-être mal évaluée actuellement [29].

Références

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2011) Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378: 771-84
2. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J *et al.* (2010) Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 28: 509-18
3. Debled M, Dalenc F, Mauriac L, Brain E (2011) Traitement médical des tumeurs RH+ Her2-. *Bull Cancer* 98: 655-70
4. Lesur A, Barlier C (2012) Arthralgies, effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase : fréquence, signification et conséquences. *Oncologie* 14: 365-73
5. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A (2011) Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 103: 1299-309
6. Christiansen P, Bjerre K, Ejlersen B *et al.*; Danish Breast Cancer Cooperative Group (2011) Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 103: 1363-72
7. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH *et al.* (2007) Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 25: 4952-60
8. Mazouni C, Bonnier P, Goubar A, Romain S, Martin PM (2010) Is quantitative oestrogen receptor expression useful in the evaluation of the clinical prognosis? Analysis of a homogeneous series of 797 patients with prospective determination of the ER status using simultaneous EIA and IHC. *Eur J Cancer* 46: 2716-25
9. Goss PE, Ingle JN, Martino S *et al.* (2005) 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* 97: 1262-71
10. Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL *et al.* (2008) Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol* 26: 1965-71
11. Jakesz R, Greil R, Gnant M *et al.* Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (2007) Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 99: 1845-53
12. Adjuvant Breast Cancer Trials Collaborative Group (2007) Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: Results from the international adjuvant breast cancer ovarian ablation or suppression randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 99: 516-25
13. Ingle JN, Buzdar AU, Schaid DJ *et al.* (2010) Variation in anastrozole metabolism and pharmacodynamics in women with early breast cancer. *Cancer Res* 70: 3278-86
14. Folkerd EJ, Dixon JM, Renshaw L, A'hern RP, Dowsett M (2012) Suppression of plasma estrogen levels by letrozole and anastrozole is related to body mass index in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 30: 2977-80

15. Pfeiler G, Königsberg R, Fesl C *et al.* (2011) Impact of body mass index on the efficacy of endocrine therapy in premenopausal patients with breast cancer: an analysis of the prospective ABCSG-12 trial. *J Clin Oncol* 29: 2653-9
16. Sestak I, Distler W, Forbes JF, Dowsett M, Howell A, Cuzick J (2010) Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 28: 3411-5
17. Lash TL, Lien EA, Sorensen HT *et al.* (2009) Genotype-guided tamoxifen therapy: time to pause for reflection? *Lancet Oncol* 10: 825-33
18. Regan MM, Leyland-Jones B, Bouzyk M *et al.* Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. (2012) CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the breast international group 1-98 trial. *J Natl Cancer Inst* 104: 441-51
19. Rae JM, Drury S, Hayes DF *et al.*; ATAC trialists (2012) CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 104: 452-60
20. Nakamura Y, Ratain MJ, Cox NJ, McLeod HL, Kroetz DL, Flockhart DA (2012) Re: CYP2D6 Genotype and Tamoxifen Response in Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer: The Breast International Group 1-98 Trial. *J Natl Cancer Inst* 104: 1264
21. Desta Z, Kreutz Y, Nguyen AT *et al.* (2011) Plasma letrozole concentrations in postmenopausal women with breast cancer are associated with CYP2A6 genetic variants, body mass index, and age. *Clin Pharmacol Ther* 90: 693-700
22. Garcia-Casado Z, Guerrero-Zotano A, Llombart-Cussac A *et al.* (2010) A polymorphism at the 3'-UTR region of the aromatase gene defines a subgroup of postmenopausal breast cancer patients with poor response to neoadjuvant letrozole. *BMC Cancer* 10: 36
23. Wang L, Ellsworth KA, Moon I *et al.* (2010) Functional genetic polymorphisms in the aromatase gene CYP19 vary the response of breast cancer patients to neoadjuvant therapy with aromatase inhibitors. *Cancer Res* 70: 319-28
24. Ellis MJ, Ding L, Shen D *et al.* (2012) Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature* 486: 353-60
25. Miller WR, Larionov A, Renshaw L *et al.* (2009) Gene expression profiles differentiating between breast cancers clinically responsive or resistant to letrozole. *J Clin Oncol* 27: 1382-7
26. Baselga J, Campone M, Piccart M *et al.* (2012) Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 366: 520-9
27. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C *et al.* (2012) Randomized Phase II Trial of Everolimus in Combination With Tamoxifen in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer With Prior Exposure to Aromatase Inhibitors: A GINECO Study. *J Clin Oncol* 30: 2718-24
28. Hershman DL, Kushi LH, Shao T *et al.* (2010) Early discontinuation and nonadherence to adjuvant hormonal therapy in a cohort of 8,769 early-stage breast cancer patients. *J Clin Oncol* 28: 4120-8
29. Oberuggenberger A, Hubalek M, Sztankay M *et al.* (2011) Is the toxicity of adjuvant aromatase inhibitor therapy underestimated? Complementary information from patient-reported outcomes (PROs). *Breast Cancer Res Treat* 128: 553-61