

## **Hormonothérapie des cancers du sein. Prise en charge pratique basée sur l'efficacité attendue et les effets secondaires. (M.NAMER)**

L'hormonothérapie est un des 2 traitements systémiques des cancers du sein. Elle n'est indiquée que pour les patientes qui ont un taux positif de récepteurs d'œstrogène et/ou de progestérone

### **GENERALITES**

On la prescrit dans 3 circonstances

- Après la découverte d'une rechute, parfois locale, souvent dans d'autres organes que l'on distingue en « viscéral » et « non viscéral » : c'est l'hormonothérapie de la phase métastatique.
- Après la fin du traitement locorégional : c'est l'hormonothérapie adjuvante qui a pour but la prévention des rechutes
- Avant la prise en charge locorégionale, c'est l'hormonothérapie néoadjuvante qui est réalisée dans 2 circonstances particulières :
  - La tumeur primitive est trop grosse : L'hormonothérapie tente de diminuer la taille dans le but d'augmenter les chances de conservation mammaire.
  - La patiente ne peut pas tolérer une intervention chirurgicale à cause soit de son âge ou de son état général. En cas de rémission objective, l'association d'une hormonothérapie à une radiothérapie pourrait éviter l'exérèse chirurgicale si celle-ci est difficilement réalisable.

Il existe 4 formes d'hormonothérapie

- L'arrêt de la fonction ovarienne : elle est obtenue soit par l'exérèse chirurgicale des ovaires, soit par leur irradiation soit par une méthode médicale avec l'aide des analogues de la LH-RH : Zoladex®, Énantone®, Décapeptyl®.
- Les antioestrogènes : le plus fréquemment utilisé est le tamoxifène.
- Les antiaromatases : ceux de 3<sup>e</sup> génération consistent en l'anastrozole (arimidex®), létrozole (Fémara®) et exémestane (Aromasine®)
- Les progestatifs dont le plus connu est l'acétate de Mégestrol ou Mégace®.

Les patientes qui reçoivent une hormonothérapie peuvent être dans deux états gynécologiques différents : elles sont non ménopausées ou ménopausées.

Dans certaines situations cliniques il y aura 2 types d'hormonothérapie de même efficacité : elles pourraient donc être interchangeables

## **INDICATIONS**

Chez la femme ménopausée

- En situation adjuvante, après le traitement locorégional, le tamoxifène et l'anastrozole ont la même indication et peuvent donc être échangeables si cela s'avère nécessaire. A la suite d'un traitement de 5 ans de tamoxifène, une antiaromatase peut ajouter une prévention supplémentaire des rechutes. Les 3 antiaromatases de dernière génération sont interchangeables.
- Quand une patiente a rechuté et qu'on lui prescrit la première ligne d'hormonothérapie, le tamoxifène peut être échangé avec soit l'anastrozole soit le létrozole.
- Quand une patiente qui présente une rechute, échappe à un traitement par tamoxifène, l'utilisation d'un antiaromatase est préférentielle. Les 3 formes peuvent être également utilisées et sont donc échangeables.

Chez la femme non ménopausée

- Le tamoxifène est le traitement standard.
- Les analogues de la LH-RH peuvent y être associés.
- Les antiaromatases ne peuvent pas être utilisées seules.

## **SITUATIONS CLINIQUES**

A - FEMMES MENOPAUSEES.

1 : Situation adjuvante :

- La patiente prend depuis un certain temps du tamoxifène. La prise en charge est différente et plus facile pour les patientes qui ont eu dans leur antécédents une hystérectomie. Quand l'utérus est en place et que des échographies pelviennes régulières montrent une augmentation de l'épaisseur de l'endomètre sans qu'il y ait de symptomatologie utérine associée, comme des

métrorragies, il n'est pas obligatoire, théoriquement, de changer de traitement. Néanmoins, quand l'épaisseur dépasse 10 à 12 mm, l'angoisse de la patiente devient trop forte et le changement du tamoxifène pour de l'anastrozole facilite les relations entre la patiente et son oncologue.

- La patiente prend depuis un certain temps du tamoxifène et elle présente une métrorragie. Des examens utérins sont indispensables (hystéroscopie et biopsie si anomalie. Quels que soient les résultats, il faudra remplacer le tamoxifène par une antiaromatase. La durée totale de l'hormonothérapie (tamoxifène + antiaromatases) sera au minimum de 5 ans. Il est recommandé de donner l'antiaromatase pendant 2 à 3 ans minimum.
- La patiente prend depuis un certain temps du tamoxifène et elle présente un trouble thromboembolique (veines ou artères), le tamoxifène sera changé pour de l'anastrozole.
- La patiente prend depuis un certain temps du tamoxifène et présente un des troubles suivants : prise de poids, perte des cheveux, bouffées de chaleur, cataractes ; on remplacera le tamoxifène par de l'Anastrozole
- La patiente prend depuis un certain temps de l'anastrozole et se plaint de douleurs osseuses diffuses ou spécifiquement aux articulations. Il faudra demander une densitométrie osseuse et changer éventuellement l'anastrozole soit pour du tamoxifène soit pour l'exémestane.

## 2 : Situation métastatique

- Le tamoxifène a été prescrit en première ligne de la maladie métastatique. Toutes les raisons qui ont été données dans le chapitre du traitement adjuvant comme les symptomatologies utérines, les troubles thromboemboliques, la prise de poids, la perte de cheveux, les bouffées de chaleur, les cataractes, seront la cause du changement du tamoxifène vers une antiaromatase. Dans cette situation métastatique on ajoutera une cause supplémentaire : la non efficacité du produit sur la tumeur qui évolue à nouveau. L'antioestrogène sera remplacé par l'anastrozole, le létrozole ou l'exémestane.
- Une antiaromatase, l'anastrozole ou létrozole, a été prescrite en première ligne de la maladie métastatique. Ce traitement est efficace. La patiente est très gênée par les arthralgies et autres douleurs osseuses : demander une

densitométrie osseuse et changer l'antiaromatase utilisé pour de l'exémestane.

- L'anastrozole ou le létrozole prescrits en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ne montrent pas d'efficacité :
  - Si les lésions ne sont pas viscérales et ne ont pas très évolutives, changer soit pour de l'exémestane soit pour du tamoxifène.
  - Si les lésions sont viscérales et/ou évolutives proposer une chimiothérapie.

### 3 : Situation néoadjuvante.

- Le létrozole ou l'anastrozole sont l'indication préférentielle. La durée du traitement est de 4 à 6 mois. Les effets secondaires déjà cités n'ont pas le temps de devenir gênant. Les changements de l'antiaromatase vers le tamoxifène ne se feront que pour cause d'inefficacité.

## B – FEMMES NON MÉNOPAUSÉES

Définition : patiente âgée de moins de 50 ans et qui présente une fonction ovarienne souvent accompagnée de règles plus ou moins régulière. On n'emploiera jamais d'antiaromatase dans cet état. Une forme particulière est la patiente de moins de 50 ans ayant une aménorrhée post chimiothérapie. Un bilan biologique, FSH, LH, O2, pourra nous aider à mieux classer cette patiente. Cet état de sidération ovarienne peut céder à tout moment, d'autant plus que la patiente est jeune. Il faut éviter d'utiliser dans cette situation une antiaromatase même si cliniquement la patiente paraît ménopausée.

### 1 : Situation métastatique

Il existe 2 traitements standards : les analogues de la LH-RH et le tamoxifène. Leur association a démontré une meilleure efficacité aussi bien pour le taux de rémission objective, pour le temps avant progression et pour la survie. Cette association va être responsable d'effets secondaires spécifiques qui vont être très mal perçus comme les bouffées de chaleur, la baisse de la libido, la prise de poids et un état dépressif. Il n'y a pas de solution de rechange sauf à arrêter un des 2 traitements ce qui peut modifier d'une manière significative la probabilité de rémission.

Si les analogues de la LH-RH seuls peuvent être responsables d'une ostéopénie, leur association avec le tamoxifène évitera cet effet secondaire.

Les analogues de la LH-RH peuvent être associés aux antiaromatases. La baisse de l'oestradiolémie sera encore plus importante. Le thérapeute espère une meilleure efficacité. Il n'y a pas eu encore d'étude comparative pour confirmer cet espoir. Les effets secondaires qui sont dus à la baisse de l'oestradiolémie seront plus importants. Ils seront souvent associés dans ce cas avec une ostéopénie. Une surveillance de l'état osseux par des mesures de la densimétrie est nécessaire.

## 2 : Situation adjuvante

Le traitement standard est le tamoxifène, 20 mg/jour pendant 5 ans. Cette durée est importante. Toutes les études qui ont été réalisées avec une durée plus courte et qui ont été rapportées par la méta-analyse de Pétó n'avaient pas retrouvé d'efficacité du tamoxifène dans cette situation. Seules les patientes qui ont pris 5 ans ont un bénéfice statistiquement significatif

Les effets secondaires sont différents

- Les effets classiques sont beaucoup moins importants : il n'y a pratiquement pas de risque de cancer de l'endomètre ou de thromboses veineuses ou artérielle.
- Il peut y avoir plus rarement une prise de poids et des bouffées de chaleur.
- L'effet le plus important a une répercussion clinique et biologique :
  - La surveillance de l'oestradiol circulant montre parfois une augmentation du taux qui peut dépasser 1000 pmol/ml. Ceci est le résultat de l'effet Clomid.
  - Au niveau clinique on retrouve parfois une tension mammaire associée avec des mastodynies.
  - Au niveau radiologique, l'échographie met souvent en évidence des kystes ovariens