

UNE LEÇON GRATUITE DE FORMATION CONTINUE



**DONNE DROIT À
1,5 UNITÉ DE FC**

Le Conseil canadien de l'éducation permanente en pharmacie a accordé 1,5 unité de FC à cette leçon.
Dossier n° 605-0707. Valable jusqu'au 27 août 2010.

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Au terme de la présente leçon de formation continue, les pharmaciens seront en mesure de :

1. comprendre la complexité du cancer du sein;
2. comprendre le rôle de l'endocrinothérapie dans la prise en charge du cancer du sein au stade précoce chez les femmes ménopausées;
3. renseigner les femmes sur l'efficacité et l'innocuité de l'endocrinothérapie;
4. promouvoir une relation entre les pharmaciens communautaires et les équipes de soins oncologiques;
5. connaître le risque de récurrence chez les femmes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant.

Instructions

1. Après avoir lu cette leçon attentivement, étudiez chaque question, puis choisissez la réponse qui vous semble correcte. Encercler la lettre sur la carte-réponse ci-jointe ou répondez en ligne sur www.monportailpharmacie.ca, dans la section FC en ligne, «Autres FC approuvées par le CCEPP».
2. La note minimale pour recevoir les UFC est de 70 % (ou 14 bonnes réponses sur 20). Si vous réussissez, vos UFC seront enregistrées auprès de l'Ordre provincial pertinent. (Remarque: dans certaines provinces, il incombe aux pharmaciens eux-mêmes de notifier l'Ordre.)

COMMENT RÉPONDRE?

- A. Pour connaître vos résultats immédiatement, répondez en ligne sur le site www.monportailpharmacie.ca.
- B. Faites-nous parvenir votre carte-réponse par courrier ou télécopieur au 416-764-3937. Votre carte-réponse sera notée et les Éditions Rogers vous enverront vos résultats par la poste dans un délai de six à huit semaines.

Cette leçon de FC est publiée par le Groupe des publications d'affaires et professionnelles Rogers Media, One Mount Pleasant Rd., Toronto (Ontario) M4Y 2Y5. Tél.: 416-764-3916 - Téléc.: 416-764-3931. Aucune partie de cette leçon de FC ne peut être reproduite partiellement ou intégralement sans autorisation écrite préalable de l'éditeur. ©2007

LE GROUPE PHARMACIE

Québec Pharmacie 
pharmacy practice PharmacyPost



Options de traitements hormonaux chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein au stade précoce

Par Janet Andriano B.Sc. Phm.

DÉCEMBRE 2007

L'auteure déclare être un présentatrice rémunérée par AstraZeneca; les réviseurs déclarent ne pas être en conflit d'intérêts réel ou potentiel.

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le type de cancer le plus couramment diagnostiqué chez les Canadiennes. Pour 2007, on estime que 22 300 femmes auront reçu un diagnostic de cancer du sein et que 5300 décéderont des suites de cette maladie¹. Une femme sur neuf risque de souffrir d'un cancer du sein au cours de sa vie et 1 femme sur 27 en mourra. L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge et dans environ 75 % des cas, il frappe les femmes ménopausées. Dans ce groupe, 80 % des cancers diagnostiqués sont hormonodépendants².

Depuis 1993, l'incidence du cancer du sein s'est stabilisée et le taux de mortalité a diminué¹.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le présent article porte sur le traitement du cancer du sein au stade précoce, qui est

considéré comme une forme curable de la maladie. Après la chirurgie, on a recours à un traitement adjuvant, comme la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'endocrinothérapie, pour réduire le risque de récurrence. Il importe de préciser que les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce qui ont subi une chirurgie sont considérées comme guéries. Tous les autres traitements qui leur sont prodigués ont pour but de réduire le risque de récurrence.

TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE

Le traitement du cancer du sein au stade précoce consiste à enlever la tumeur par une intervention chirurgicale. Le chirurgien et la patiente évaluent les risques et les avantages de la chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie) par rapport à ceux de la mastectomie. On procède à un examen

LEÇON BÉNÉFICIAIRE D'UNE SUBVENTION À VISÉE ÉDUCATIVE DE :

AstraZeneca 
des idées au service de la vie

FIGURES 1-3

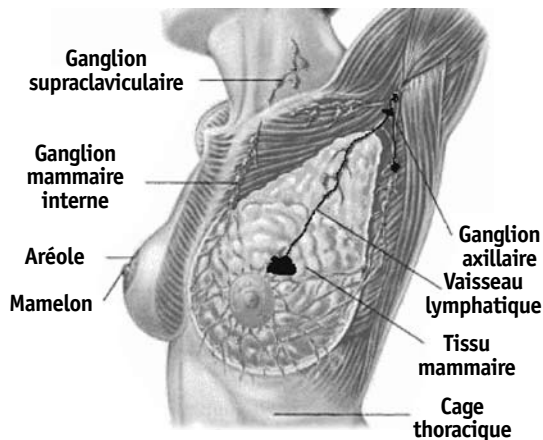


Figure 1 :
Le cancer du sein au stade précoce est une petite tumeur (2 cm ou moins) avec ou sans atteinte lymphatique, ou une petite tumeur < 2 cm avec atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques. Il peut s'agir de carcinomes intracanaux non infiltrants de stade I, IIa, IIb et IIIa.

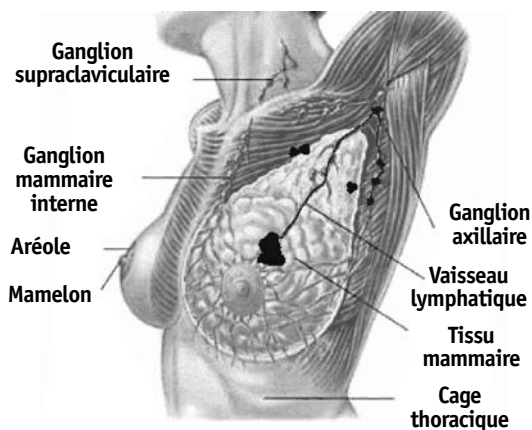


Figure 2 :
Le cancer du sein localisé à un stade avancé est une tumeur dont les caractéristiques histologiques indiquent une croissance plutôt rapide, qui est volumineuse ou qui s'est propagée aux ganglions lymphatiques et/ou aux tissus mammaires avoisinants.

La tumeur peut mesurer moins de 5 cm, mais s'être propagée à plus de 4 ganglions lymphatiques, ou elle peut mesurer plus de 5 cm et s'être propagée aux ganglions lymphatiques avec ou sans atteinte des tissus mammaires avoisinants. Le cancer du sein localisé à un stade avancé peut comprendre le carcinome inflammatoire du sein, qui est une forme très agressive de la maladie pouvant entraîner des modifications cutanées appelées «peau d'orange» ou une ulcération de la peau.

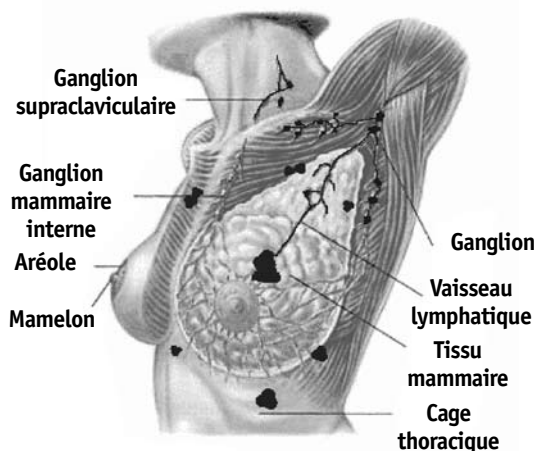


Figure 3 :
Le cancer du sein métastatique est un cancer qui s'est propagé au-delà du tissu mammaire jusqu'à d'autres organes du corps. Les organes les plus couramment touchés par le cancer du sein métastatique sont le foie, les poumons, les os et le cerveau. On parle alors de cancer du sein de stade IV.

des ganglions lymphatiques au moyen d'une dissection du ganglion axillaire ou d'une biopsie du ganglion sentinelle avec ou sans dissection du ganglion axillaire. On évalue également la pertinence de recourir à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Un pathologiste examine toutes les tumeurs pour déterminer leur taille, leur grade pathologique, leur grade histologique ainsi que la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux (p. ex., récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et des Her-2 neu).

Dans le cas d'un cancer du sein hormonodépendant, les patientes peuvent avoir recours à l'endocrinothérapie avec ou sans chimiothérapie préalable. Les médicaments utilisés pour l'endocrinothérapie (traitement hormonal adjuvant) sont notamment le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase de troisième génération comme l'anastrozole, le létrozole ou l'exémestane. On procède généralement à l'endocrinothérapie après une chirurgie, une chimiothérapie et une radiothérapie, selon les besoins.

OPTIONS POUR L'ENDOCRINOTHÉRAPIE

Le tamoxifène

Le tamoxifène est un agent non stéroïdien qui a des effets anti-œstrogènes en se liant de manière compétitive aux récepteurs des œstrogènes situés dans les tissus mammaires et utérins. Depuis 30 ans, le tamoxifène est le médicament généralement utilisé chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant pour prévenir les récides de la maladie⁴.

Outre ses effets antitumoraux établis, le tamoxifène procure d'autres avantages, dont une protection contre la perte osseuse chez les femmes ménopausées ainsi que des bienfaits sur le bilan lipidique. Cependant, ses effets agonistes partiels sont également associés à plusieurs risques clairement définis, comme un risque accru de cancer de l'endomètre, d'événements vasculaires cérébraux et de troubles thromboemboliques. L'importance du risque semble dépendre de la durée du traitement et de la dose. Des études ont montré que le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre est de deux à quatre fois plus élevé chez les femmes traitées par le tamoxifène, comparativement à une population comparable qui ne prend pas de tamoxifène⁵.

Le tamoxifène entraîne également d'autres effets secondaires, dont des bouffées de chaleur (25 %) ainsi que des nausées de faible intensité et des vomissements (15 %). Avec le temps, les patientes peuvent développer une certaine tolérance à ces effets indésirables. Le tamoxifène peut aussi

causer des pertes et des saignements vaginaux qui doivent faire l'objet d'une évaluation rapide afin d'écartier toute possibilité de cancer de l'endomètre ou de sarcome. Des changements oculaires se sont aussi produits chez certaines patientes, tels que troubles de la vue et, plus rarement, modifications de la cornée et rétinopathie. On a également constaté une augmentation des cas de cataractes. Enfin, de rares cas de neutropénie, de leucopénie, d'anémie et de thrombocytopénie ont également été signalés⁴.

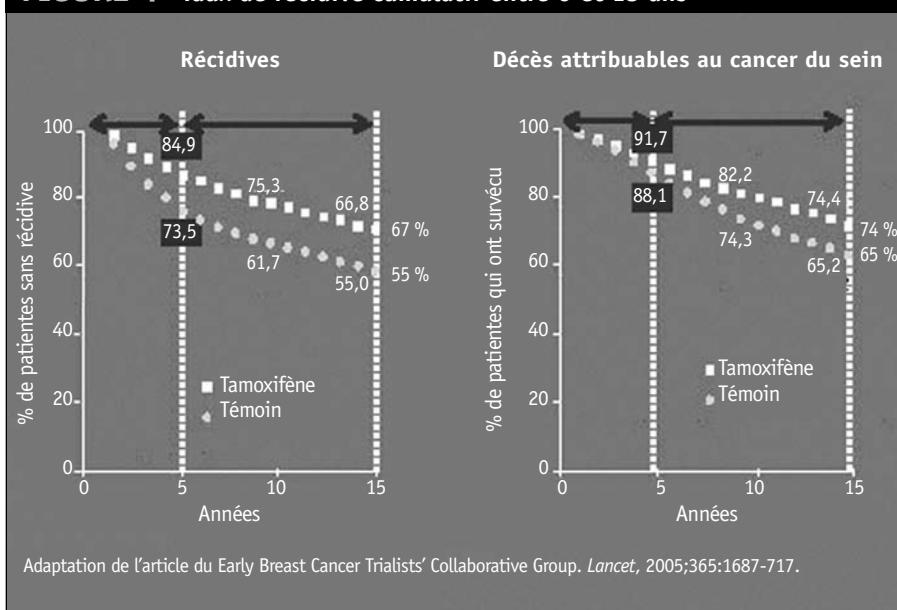
Les inhibiteurs de l'aromatase

Au milieu des années 1990, les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération ont fait leur apparition sur le marché. Au départ, ils étaient utilisés pour le traitement du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées qui ne répondaient pas au tamoxifène. Les inhibiteurs de l'aromatase constituent une classe de médicaments qui inhibent la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes chez les femmes ménopausées en inactivant une enzyme appelée aromatase. L'anastrozole (Arimidex) et le létrozole (Femara) sont des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase et l'exémestane (Aromasin) est un inhibiteur stéroïdien de cette enzyme. Tous ces médicaments sont actifs à la suite d'une administration par voie orale et ce sont des agents très sélectifs qui réduisent les taux d'œstrogènes circulants chez les femmes ménopausées⁵. Comme tous ces médicaments se prennent une seule fois par jour, les patientes sont plus susceptibles de suivre leur traitement.

L'anastrozole, le létrozole et l'exémestane sont généralement bien tolérés. L'activité pharmacologique des inhibiteurs de l'aromatase peut donner lieu à certains effets indésirables prévisibles, comme les bouffées de chaleur (dans 12 % à 36 % des cas), la sécheresse vaginale (15 %) et une légère perte de cheveux. Les inhibiteurs de l'aromatase ont aussi été associés à divers effets indésirables tels que malaises gastro-intestinaux, somnolence, céphalées et éruptions cutanées (rares)⁴. Les résultats des études indiquent généralement que les effets secondaires gynécologiques (comme la sécheresse vaginale, les saignements et les bouffées de chaleur) provoqués par les inhibiteurs de l'aromatase sont mieux tolérés. L'incidence des cataractes documentées est de 6 %⁶.

On sait que les inhibiteurs de l'aromatase causent des myalgies et des arthralgies (de 2 % à 6 %) qui s'avèrent inconfortables chez certaines patientes et qui peuvent compromettre l'observance thérapeutique. Ils augmentent également l'incidence des fractures (de 2 % à 10 %). Toutefois, la perte

FIGURE 4 Taux de récurrence cumulée entre 0 et 15 ans



osseuse est l'effet secondaire le plus grave associé à ces agents. La comparaison directe avec le tamoxifène, qui a un effet protecteur sur la densité osseuse, peut cependant entraîner une surestimation de l'importance de la perte osseuse attribuable aux inhibiteurs de l'aromatase. Comme la perte osseuse est prévisible et que le risque de fractures est plus important, il est essentiel d'évaluer la densité minérale osseuse avant d'entreprendre un traitement par les inhibiteurs de l'aromatase et de prescrire aux patientes des suppléments de calcium (1 g par jour de calcium élémentaire) et de vitamine D (800 UI par jour). Il faut répéter l'évaluation de la densité minérale osseuse chaque année. Au besoin, il faut prendre les mesures qui s'imposent pour protéger la santé osseuse et prescrire un bisphosphonate, conformément aux lignes directrices sur l'ostéoporose. On croit toutefois que la perte osseuse associée aux inhibiteurs de l'aromatase atteint un plateau après deux ou trois ans de traitement⁶.

GÉNÉRALITÉS SUR L'HORMONOTHÉRAPIE ADJUVANTE

Le risque de récurrence du cancer du sein demeure présent pendant une période indéterminée après une chirurgie, une radiothérapie et un traitement médical^{7,8}. Il reste important après cinq ans d'endocrinothérapie (Figure 4).

L'usage du tamoxifène, un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes, a permis de réduire à long terme le risque de récurrence du cancer du sein hormono-dépendant. On pense que les œstrogènes favori-

sent la croissance des tumeurs. Grâce à la concurrence qu'il livre aux œstrogènes en inhibant les récepteurs hormonaux, le tamoxifène est la pierre angulaire de l'endocrinothérapie depuis de nombreuses années.

L'administration postopératoire de tamoxifène pendant cinq ans réduit de 47 % le risque de récurrence et de 26 % le risque de mortalité^{8,9}, ce qui en fait l'un des antinéoplasiques les plus efficaces jamais commercialisés. Cependant, une étude effectuée dans le cadre du projet NSABP (National Surgical Breast and Bowel Project) a révélé que les résultats étaient moins bons chez les femmes qui avaient poursuivi le traitement par le tamoxifène pendant plus de cinq ans, comparativement à celles qui l'avaient cessé au bout de cinq ans^{10,11}. On recommande donc de limiter à cinq ans l'hormonothérapie par le tamoxifène¹².

On pense que l'échec du traitement par le tamoxifène au-delà de cinq ans serait attribuable à une exagération de l'activité agoniste partielle, ce qui atténuerait les effets antinéoplasiques potentiels du médicament¹³.

Les inhibiteurs de l'aromatase ont évolué au cours des 30 dernières années, en particulier l'aminoglutéthimide. Un grand nombre d'études ayant évalué le traitement adjuvant chez des femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ont permis de constater une amélioration de la survie sans maladie durant un traitement par un inhibiteur de l'aromatase, comparativement au tamoxifène¹⁴. Ces études ont répondu à un grand nombre de questions, mais de nombreuses autres demeurent encore sans réponse.

TABLEAU 1

	Traitement initial (n [%])		Risque relatif (IC à 95 %)*	p
	Anastrozole (n = 3092)	Tamoxifène (n = 3094)		
Effets indésirables				
Tous les effets indésirables	2904 (94 %)	2928 (95 %)	0,99 (0,98-100)	0,2
Effets indésirables liés au traitement	1884 (61 %)	2117 (68 %)	0,89 (0,86-0,92)	< 0,0001
Effets indésirables ayant entraîné le retrait de l'étude	344 (11 %)	442 (14 %)	0,78 (0,68-0,89)	0,0002
Effets indésirables liés au traitement ayant entraîné le retrait de l'étude	200 (6 %)	272 (9 %)	0,73 (0,61-0,87)	0,0005
Effets indésirables graves				
Tous les effets indésirables graves	1031 (33 %)	1115 (36 %)	0,93 (0,86-0,99)	0,03
Effets indésirables graves liés au traitement	146 (5 %)	277 (9 %)	0,53 (0,43-0,64)	< 0,0001
Effets indésirables graves ayant entraîné le retrait de l'étude	145 (5 %)	183 (6 %)	0,79 (0,64-0,98)	0,004
Effets indésirables liés au traitement ayant entraîné le décès	101 (3 %)	110 (4 %)	0,92 (0,70-1,20)	0,6

* Se rapporte à la comparaison entre l'anastrozole et le tamoxifène. Comme dans les rapports antérieurs, les chercheurs de l'étude ATAC ont constaté une incidence accrue de fractures chez les patientes qui prenaient l'inhibiteur de l'aromatase, comparativement à celles qui recevaient le tamoxifène¹⁵. Ils ont répertorié 340 fractures (11 %) dans le groupe anastrozole, contre 237 (8 %) dans le groupe tamoxifène (p < 0,0001) (Figure 5). Il convient de préciser qu'aucune patiente de l'étude ne prenait de suppléments de calcium ni de vitamine D. Le taux annuel de fractures est demeuré constant durant toute la période de traitement.

Adaptation de la référence n° 15

Ce qu'on sait :

- Les inhibiteurs de l'aromatase doivent être réservés au traitement des femmes ménopausées⁴.
- Le tamoxifène est le seul médicament pouvant être administré pour l'endocrinothérapie chez les femmes NON ménopausées (la ménopause peut être naturelle [absence de règles au cours des 12 derniers mois] ou résulter d'une intervention pharmacologique, d'une radiothérapie ou d'une chirurgie)⁶.
- Un traitement de cinq ans par le tamoxifène chez des femmes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant au stade précoce améliore la survie sans maladie ainsi que la survie globale^{8,9}.
- Le traitement par le tamoxifène ne procure aucun bienfait au-delà de cinq ans¹².

Questions restant sans réponse :

- Les inhibiteurs de l'aromatase procurent-ils d'autres bienfaits, comparativement au tamoxifène, dans le traitement des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant au stade précoce?
- Serait-il plus avantageux d'administrer un traitement concomitant par le tamoxifène et un inhibiteur de l'aromatase chez les

femmes ménopausées souffrant d'un cancer du sein hormonodépendant au stade précoce?

- Pourrait-on optimiser l'endocrinothérapie (c.-à-d. traitement initial par un inhibiteur de l'aromatase en monothérapie, traitement par le tamoxifène pendant deux ou trois ans, puis passage à un inhibiteur de l'aromatase ou traitement au long cours par un inhibiteur de l'aromatase après un traitement de cinq ans par le tamoxifène)?
- Quelles sont les complications à long terme des inhibiteurs de l'aromatase?

Des nombreuses études réalisées au cours des 10 dernières années ont tenté de répondre à certaines de ces questions. Dans le cadre de la présente leçon, nous ferons un survol des études ATAC, ABCSG 8, ARNO 95, BIG 1-98, IES et MA-17. Tous ces essais sont des études de grande envergure de phase III avec répartition aléatoire des sujets. La répartition des groupes de traitement et des groupes témoins a été uniforme dans toutes les études. Comme les analyses statistiques effectuées sont adéquates dans chacune de ces études, nous pouvons parler de leurs résultats dans la présente leçon^{2,15,16,18}.

SURVOL DES ÉTUDES

L'étude ATAC

L'étude ATAC (Arimidex, Tamoxifène, Alone or in Combination) avait pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'anastrozole et du tamoxifène comme traitement adjuvant chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. L'innocuité et la tolérabilité ont été évaluées après un suivi de longue durée (plus de cinq ans)¹⁵.

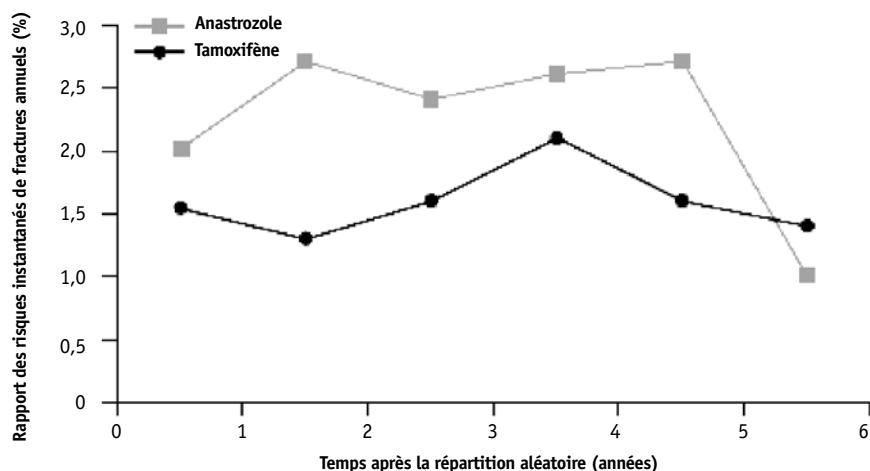
L'étude ATAC a été la première à comparer un inhibiteur de l'aromatase au tamoxifène. Pour cette étude, 9366 patientes ont été recrutées dans 21 centres entre juillet 1996 et mars 2000. Au total, 6241 patientes ont été réparties en deux groupes de traitement, qui ont reçu soit du tamoxifène, soit de l'anastrozole en monothérapie. Un groupe ayant reçu un traitement d'association des deux médicaments a été démembré après l'analyse initiale, qui n'a révélé aucun avantage additionnel sur le plan de l'efficacité ou de la tolérabilité, comparativement au tamoxifène en monothérapie¹². Il faut préciser que seules 84 % des tumeurs présentaient des récepteurs des œstrogènes ou de la progestérone. Au moment de l'analyse, la durée médiane du suivi était de 68 mois. Après cette date, seules 8 % des patientes ont poursuivi l'étude et il leur restait moins de un an de traitement à faire¹⁵.

Les participantes ont été réparties au hasard en deux groupes : l'un d'eux a reçu du tamoxifène à raison de 20 mg par jour pendant cinq ans et l'autre de l'anastrozole à raison de 1 mg par jour pendant cinq ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été relevée entre les groupes pour ce qui était des effets indésirables. Cependant, on a observé une différence statistiquement significative en faveur de l'anastrozole (14 % vs 11 %) (Tableau 1) en ce qui avait trait aux effets indésirables ayant entraîné un arrêt du traitement. Les chercheurs ont évalué les effets indésirables prévisibles et constaté qu'ils ont été significativement moins nombreux dans le groupe anastrozole, comparativement au groupe tamoxifène, y compris les événements vasculaires cérébraux (62 [2 %] vs 88 [3 %]; p = 0,03), les événements thromboemboliques veineux (87 [3 %] vs 140 [5 %]; p = 0,004) et le cancer de l'endomètre (5 [0,2 %] vs 17 [8 %] chez les femmes dont l'utérus était intact au début de l'étude; p = 0,02).

Les études ABCSG 8 et ARNO 95

L'étude ATAC a montré que l'anastrozole, pris comme traitement initial, est plus effi-

FIGURE 5 Fréquence d'une première fracture avant une récurrence, par groupe de traitement



Nombre de patientes à risque	0	1	2	3	4	5	6
Anastrozole	3092	2923	2724	2553	2393	2070	845
Tamoxifène	3095	2932	2741	2579	2401	2100	846

Données calculées grâce aux estimations de Kaplan-Meier
Adaptation de la référence n° 15

On a observé dans le groupe anastrozole un nombre excessif de fractures à plusieurs endroits, dont le poignet, l'humérus et la colonne vertébrale. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui était de l'incidence des fractures de la hanche (37 [1 %] vs 31 [1 %]).

Même si l'on sait que les inhibiteurs de l'aromatase entraînent une incidence plus élevée d'arthralgies, peu de patientes des deux groupes se sont retirées de l'étude à cause de cet effet indésirable (13 dans le groupe anastrozole, contre 6 dans le groupe tamoxifène).

Les chercheurs ont également constaté qu'un moins grand nombre de patientes du groupe anastrozole ont éprouvé des effets gynécologiques (effets ayant entraîné une hystérectomie, une candidose vaginale, une incontinence urinaire ou une infection des voies urinaires), comparativement aux patientes ayant reçu le tamoxifène.

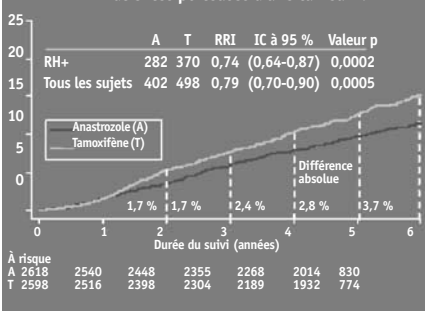
Une diminution de la libido et une dyspareunie ont également été signalées plus souvent chez les patientes du groupe anastrozole, comparativement à celles du groupe tamoxifène, et la plupart de ces événements sont survenus chez des patientes qui présentaient une sécheresse vaginale. Comme prévu, l'incidence des cas d'hypercholestérolémie était supérieure dans le groupe anastrozole, tout comme les cas d'ostéopénie, d'ostéoporose et de concentrations accrues de phosphatase alcaline¹⁵.

En matière d'efficacité, l'analyse des résultats de l'étude ATAC effectuée après un suivi médian de 68 mois a indiqué que l'anastrozole a procuré des avantages statistiquement significatifs comparativement au tamoxifène en ce qui avait trait à la survie sans maladie (tous les sujets : $p = 0,01$; RRI+ : $p = 0,005$)*, au temps écoulé avant une récurrence (tous les sujets : $p = 0,005$; RRI+ : $p = 0,002$)* et à l'incidence du cancer du sein controlatéral (tous les sujets : $p = 0,01$; RRI+ : $p = 0,001$)*. Il semblait également y avoir une tendance en faveur de l'anastrozole en ce qui avait trait au temps écoulé avant une récurrence à distance, au temps écoulé avant le décès attribuable au cancer du sein et à la survie globale. Toutefois, ces données ne sont pas encore suffisamment solides pour que l'on puisse en tirer une conclusion statistiquement probante. On a finalement constaté une réduction de 26 % des récurrences après cinq ans chez les femmes traitées par l'anastrozole (Graphiques 1 à 4)⁵.

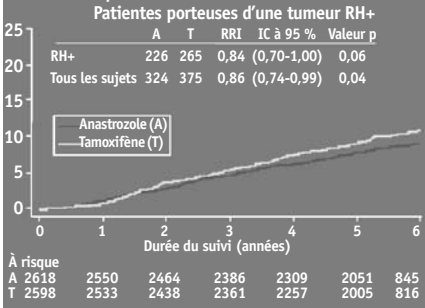
* Les valeurs p se rapportent à tous les sujets (toutes les femmes réparties au hasard et visées par l'intention de traiter) et à celles dont les tumeurs sont porteuses de récepteurs hormonaux (RH+) (sous-groupes des patientes inscrites à l'étude, à l'exception de celles atteintes d'un cancer non hormonodépendant), car il s'est avéré que 16 % des tumeurs n'étaient pas porteuses de récepteurs hormonaux.

GRAPHIQUES 1-4

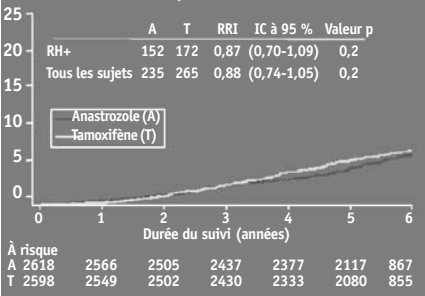
Graphique 1 Temps écoulé avant une récurrence
Patientes porteuses d'une tumeur RH+



Graphique 2 Temps écoulé avant une récurrence à distance
Patientes porteuses d'une tumeur RH+



Graphique 3 Temps écoulé avant le décès attribuable au cancer du sein
Patientes porteuses d'une tumeur RH+



Graphique 4 Survie globale
Patientes porteuses d'une tumeur RH+

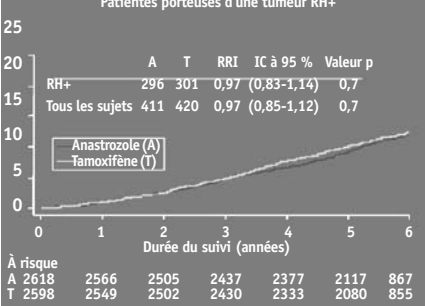
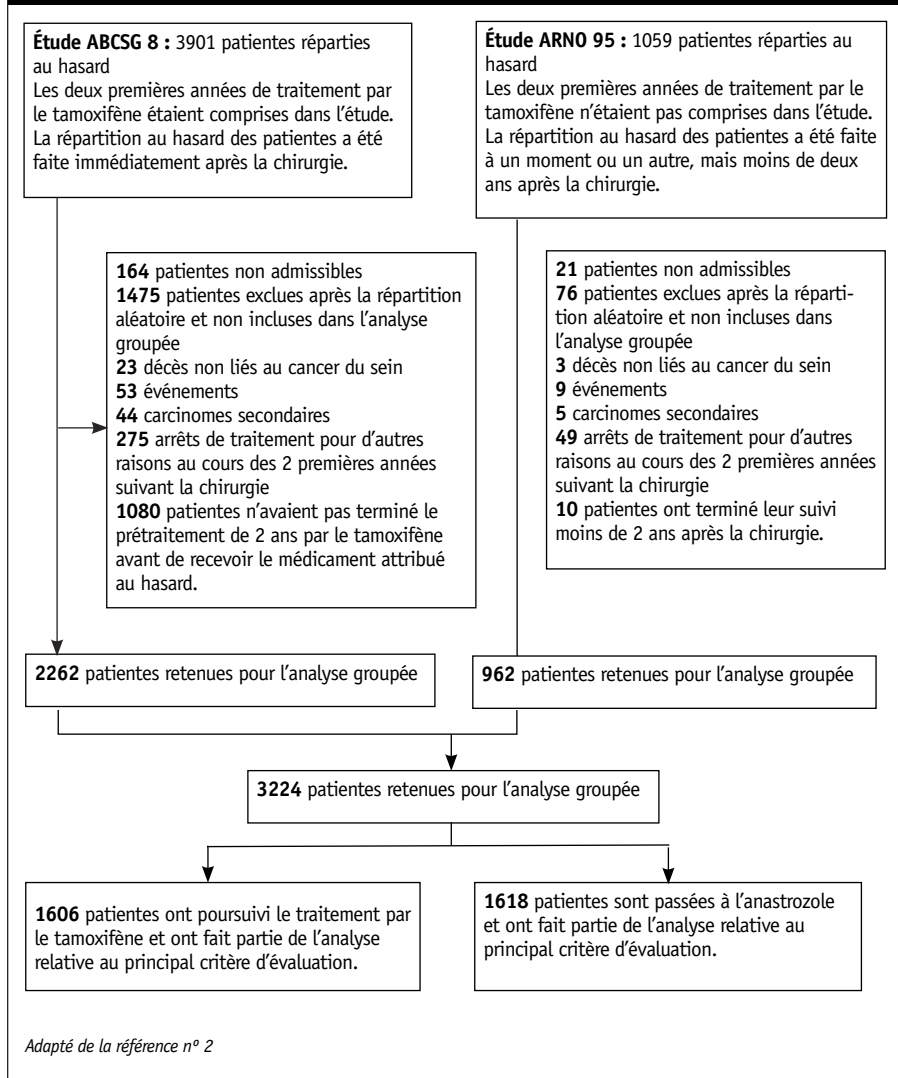


FIGURE 6

cace et entraîne moins d'effets indésirables que le tamoxifène. Une équipe a fait une analyse groupée des résultats des études ABCSG 8 et ARNO 95 (deux études très similaires) pour déterminer si les patientes qui avaient reçu du tamoxifène comme traitement adjuvant pendant deux à cinq ans ont tiré avantage du passage à l'anastrozole¹⁴.

La figure 6 illustre le déroulement des études, où 3224 patientes ont été réparties aléatoirement en deux groupes, l'un ayant continué à prendre le tamoxifène (n = 1618) et l'autre étant passé à l'anastrozole (n = 1606). La durée médiane du suivi a été de 28 mois et 55 % des patientes de chaque groupe ont suivi leur traitement pendant les cinq années de l'étude².

Les résultats combinés des études ABCSG 8 et ARNO 95 ont ajouté des données probantes aux résultats de l'étude ATAC; ainsi l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a recommandé que le traitement

convenant aux femmes ménopausées qui ont un cancer du sein au stade précoce avec présence de récepteurs hormonaux devrait comprendre un inhibiteur de l'aromatase. Cet inhibiteur pourrait être utilisé à la place du tamoxifène ou après un traitement de deux à trois ans par le tamoxifène².

L'étude BIG 1-98

L'étude BIG 1-98 est un essai de phase III qui a été réalisé à double insu avec répartition aléatoire des sujets afin de comparer quatre groupes de traitement hormonal. Deux groupes de patientes ont reçu du tamoxifène ou du létrozole en monothérapie pendant cinq ans. Les deux autres groupes ont reçu des traitements séquentiels par le létrozole pendant deux ans, puis par le tamoxifène pendant trois ans ou par le tamoxifène pendant deux ans, puis par le létrozole pendant trois ans. Cet essai a été réalisé auprès de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein infiltrant avec

récepteurs d'œstrogènes et/ou récepteurs de progestérone, qui pouvaient être opérées¹⁶.

Exclusion faite des données se rapportant aux traitements séquentiels, l'analyse fournit une information utile comparant le létrozole et le tamoxifène administrés en monothérapie¹⁷.

Les résultats se rapportant aux 4922 patientes évaluables, réparties au hasard dans les groupes ayant reçu du tamoxifène ou du létrozole en monothérapie pendant cinq ans, ont été examinés après un suivi médian de 51 mois. Au moment de l'analyse, la moitié des patientes environ recevaient toujours le traitement qui leur avait été attribué. Un plus grand nombre de patientes du groupe létrozole ont cessé leur traitement du fait d'un effet indésirable (respectivement 12,3 % et 11,1 % des patientes traitées par le létrozole et le tamoxifène), tandis qu'un plus grand nombre de patientes du groupe tamoxifène l'ont fait en raison d'une progression de la maladie (respectivement 7,9 % et 11,5 % des patientes ayant reçu le létrozole et le tamoxifène)¹⁶.

Efficacité

Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie (SSM). On a répertorié 352 événements dans le groupe létrozole et 418 dans le groupe tamoxifène (p = 0,007) (Figure 7A). La SSM à cinq ans a été estimée à 84 % pour le létrozole et à 81,1 % pour le tamoxifène, ce qui montre une réduction du risque absolu de 3 % en faveur du létrozole. Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée à ce moment quant à la survie globale (SG) et à la SSM systémique (Figure 7B)¹⁶.

Innocuité

Tout au long de l'étude BIG 1-98, de nombreux effets indésirables prédéterminés ont été relevés à intervalles de six mois. Un plus grand nombre de patientes traitées par le létrozole ont signalé au moins un effet indésirable (4,6 % vs 3,8 % pour le tamoxifène). En ce qui a trait à l'innocuité, les résultats des analyses effectuées dans les groupes ayant reçu une monothérapie concordent généralement avec les principaux résultats globaux de l'étude BIG 1-98. Comme pour des résultats antérieurs, les patientes traitées par le tamoxifène ont éprouvé un nombre significativement plus élevé d'événements thromboemboliques, de pathologies endométriales, de bouffées de chaleur, de sueurs nocturnes et de saignements vaginaux, comparativement à celles qui prenaient du létrozole. Par contre, les patientes du groupe létrozole ont connu un nombre significativement plus important de fractures osseuses et d'arthralgies ainsi que d'augmenta-

tions du taux de cholestérol de faible densité, comparativement à celles du groupe tamoxifène. On a aussi observé une tendance, quoique non significative, à une augmentation du nombre d'événements cardiovasculaires autres que la cardiopathie ischémique et l'insuffisance cardiaque. Le nombre de cas relativement plus élevé d'augmentations du taux de cholestérol de faible densité associées au létrozole pourrait en grande partie être un phénomène artificiel reflétant un effet hypocholestérolémiant du tamoxifène¹⁷.

L'analyse des résultats relatifs aux groupes ayant reçu une monothérapie dans le cadre de l'étude BIG 1-98 fournit des données pertinentes que l'on peut comparer avec celles de l'étude ATAC, dans laquelle on a évalué la prise de tamoxifène et d'anastrozole pendant cinq ans. Dans l'étude BIG 1-98, après un suivi médian de 51 mois, on a signalé 671 événements SSM, le rapport des risques instantanés (RRI – hazard ratio) étant de 0,83 (IC à 95 % : 0,71-0,96), comparativement à 635 pour l'étude ATAC après un suivi de 47 mois, le RRI s'établissant à 0,82 (IC à 95 % : 0,65-0,93) en faveur de l'anastrozole.

L'étude IES

L'étude IES (Intergroup Exemestane Study) est une étude internationale intercoopérative de phase III qui a été menée auprès de femmes ménopausées ayant déjà reçu un diagnostic de cancer du sein avec ou sans récepteurs d'œstrogènes confirmés. Toutes les femmes avaient déjà reçu un traitement adjuvant local et systémique (chimiothérapie plus ou moins radiothérapie après la chirurgie), y compris un traitement par

tamoxifène. Les patientes qui n'avaient connu aucune récidive après deux ou trois ans de traitement par le tamoxifène ont été réparties au hasard en deux groupes, l'un étant passé à l'exémestane (25 mg par jour) et l'autre ayant continué à prendre du tamoxifène (20 mg ou 30 mg [Danemark] par jour) jusqu'à la fin de la période de l'endocrinothérapie de cinq ans¹⁴.

Comme pour les essais dont nous avons déjà parlé, la population de l'étude IES était importante et regroupait 4724 femmes ménopausées. Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie, la survie globale étant un critère secondaire. Les analyses d'efficacité ont été effectuées sur toutes les patientes visées par l'intention de traiter.

L'étude IES avait pour objectif de déterminer si le passage à l'exémestane après deux ou trois ans de traitement par le tamoxifène pouvait améliorer la survie sans maladie. Cette étude reposait sur l'hypothèse selon laquelle le recours au traitement séquentiel par les deux médicaments pouvait améliorer l'efficacité et réduire les effets secondaires, comparativement à l'un ou l'autre des médicaments pris seuls. On a postulé que la poursuite du traitement après une exposition initiale au tamoxifène permettrait de prolonger les bienfaits du traitement et de réduire certains des effets secondaires associés aux inhibiteurs de l'aromatase, comme une perte excessive de calcium. On a aussi postulé que le passage à l'exémestane pourrait réduire le nombre d'accidents thromboemboliques et de cancers de l'endomètre associés au tamoxifène, qui sont depuis longtemps associés à la durée du traitement.

Résultats

Entre 1998 et 2003, 4724 patientes provenant de 366 centres répartis dans 37 pays ont fait l'objet d'une répartition aléatoire. Les données présentées ici ont été obtenues après un suivi médian de 55,7 mois. À ce moment-là, plus de 95 % des patientes avaient suivi au moins trois ans de traitement ou étaient décédées.

En regard de la survie sans maladie, les chercheurs ont répertorié 809 événements : 354 se rapportaient à des patientes qui étaient passées à l'exémestane et 455 à des patientes qui avaient poursuivi le traitement par le tamoxifène. Si l'on considère l'ensemble des patientes visées par l'intention de traiter, le rapport des risques instantanés (RRI) non corrigé pour la survie sans maladie était de 0,76 (IC à 95 % : 0,65-0,87; $p = 0,0001$) en faveur de l'exémestane. Ce rapport s'est traduit par une amélioration absolue de la survie sans maladie de respectivement 3,3 % (IC à 95 % : 1,6-4,9) et 3,4 % (0,1-6,8) deux ans et demi et cinq ans après la répartition aléatoire. Le passage à l'exémestane a entraîné une amélioration au chapitre de la survie sans cancer du sein, du temps écoulé avant une récidive à distance et du temps écoulé avant l'apparition d'un cancer dans l'autre sein.

Après un suivi médian de près de cinq ans, environ 10 % des patientes étaient décédées. Sur les 483 décès rapportés, 222 sont survenus dans le groupe exémestane et 261 dans le groupe tamoxifène. Au total, 317 de ces décès se rapportaient directement au cancer du sein ou ont suivi une récidive du cancer du sein (151 dans le groupe exémestane et 166 dans le groupe tamoxifène). La cause de 23 décès (8 dans

FIGURE 7

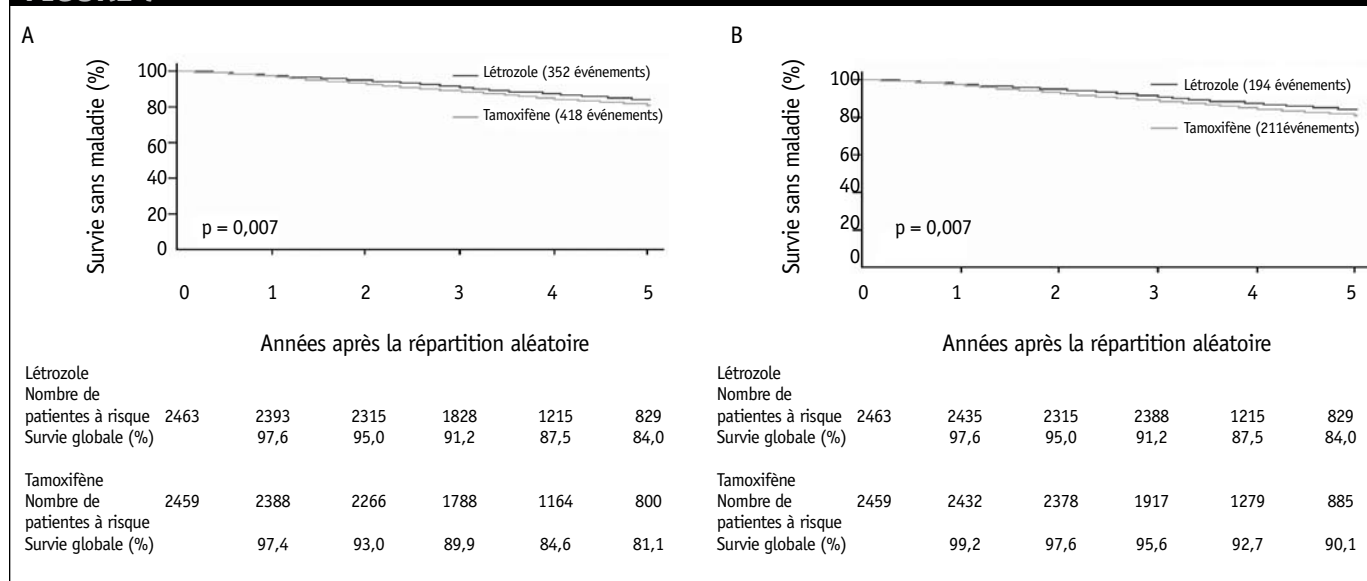


FIGURE 8

	Ensemble des patientes visées par l'intention de traiter		Cancers du sein avec récepteurs d'œstrogènes/ cancers du sein de type inconnu	
	RRI (IC à 95 %)	p	RRI (IC à 95 %)	p
Survie sans cancer du sein	0,76 (0,65-0,89)	0,0004	0,75 (0,64-0,88)	0,0003
Temps écoulé avant une récurrence à distance	0,83 (0,71-0,99)	0,03	0,83 (0,70-0,98)	0,03
Temps écoulé avant l'apparition d'un cancer dans l'autre sein	0,57 (0,33-0,98)	0,04	0,56 (0,33-0,98)	0,04
RRI (IC à 95 %) pour d'autres critères d'efficacité (exémestane vs tamoxifène)				

le groupe exémestane et 15 dans le groupe tamoxifène) est inconnue ou considérée comme probablement liée au cancer du sein. On a constaté un moins grand nombre de décès attribuables à un autre cancer que le cancer du sein dans le groupe exémestane que dans le groupe tamoxifène.

Si l'on fait exception des 122 patientes dont les tumeurs ne comportaient pas de récepteurs des œstrogènes, on constate une différence statistiquement significative sur le plan de la survie globale. Dans le groupe exémestane, 210 patientes sont décédées, comparativement à 251 dans le groupe tamoxifène (réduction relative de 17 %; $p = 0,05$). L'écart entre les courbes est apparu après deux ans et s'est maintenu tout au long de la période ayant suivi le traitement (Figure 9).

Au total, 4658 patientes ont reçu un des médicaments à l'étude, ce qui correspond à 99,6 % de toutes les patientes inscrites. Dans le groupe exémestane, 2146 patientes (92,5 %) ont signalé un effet indésirable, tous niveaux de gravité confondus, comparativement à 2165 patientes (92,6 %) traitées par le tamoxifène.

Les patientes qui ont reçu l'exémestane ont connu un moins grand nombre d'événements thromboemboliques veineux, comparativement aux patientes du groupe tamoxifène. L'incidence des événements cardiovasculaires a été comparable dans les deux groupes.

Comme on pouvait s'y attendre, certains effets indésirables tels que douleurs musculo-squelettiques, syndrome du canal carpien, raideurs articulaires, paresthésie et arthralgie ont été plus fréquents chez les patientes qui sont passées du tamoxifène à l'exémestane, comparativement à celles qui ont continué à prendre le tamoxifène, tandis que les crampes étaient moins fréquentes. On a aussi relevé une incidence de fractures plus élevée chez les patientes qui sont passées à l'exémestane. Un moins grand nombre d'effets gynécologiques cliniquement graves ont été signalés dans le groupe qui est passé à l'exémestane, com-

parativement à celui qui a poursuivi le traitement par le tamoxifène¹⁴.

Discussion

Les résultats de l'étude IES concordent avec ceux des essais ABCSG 8 et ARNO 95, qui ont aussi porté sur le remplacement du tamoxifène par un autre médicament, soit l'anastrozole. Une méta-analyse des résultats de ces essais a confirmé les bienfaits associés au changement de médicament dans le traitement du cancer du sein au stade précoce¹⁴.

On ne dispose encore d'aucun résultat provenant des études qui ont comparé directement la prise d'un inhibiteur de l'aromatase en monothérapie avec le traitement séquentiel ou de substitution. Les données à cet effet provenant des groupes de traitement séquentiel de l'étude BIG 1-98 sont attendues avec impatience. En raison du traitement préalable par le tamoxifène, il faut toutefois être prudent si l'on cherche à comparer indirectement les essais sur la monothérapie et le traitement de substitution.

Dans l'étude IES, on a constaté un risque accru de fractures chez les patientes qui sont passées à l'exémestane, ce risque étant attribuable à un renouvellement plus marqué de la masse osseuse. Dans cette étude, la vitesse de la perte osseuse associée à l'exémestane semblait en partie atténuée par la prise antérieure de tamoxifène. Après la perte osseuse initiale rapide attribuable à l'arrêt de la suppression du renouvellement de la masse osseuse provoquée par le tamoxifène, la perte osseuse subséquente a été inférieure à 1 % par an durant le traitement. Fait important à signaler, aucune patiente dont la densité minérale osseuse était normale au moment de l'inscription à l'étude n'a présenté d'ostéoporose au cours du traitement par l'exémestane.

L'étude MA-17

L'étude MA-17, réalisée à double insu avec contrôle par placebo, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement de cinq ans par le létrozole (2,5 mg par jour) chez

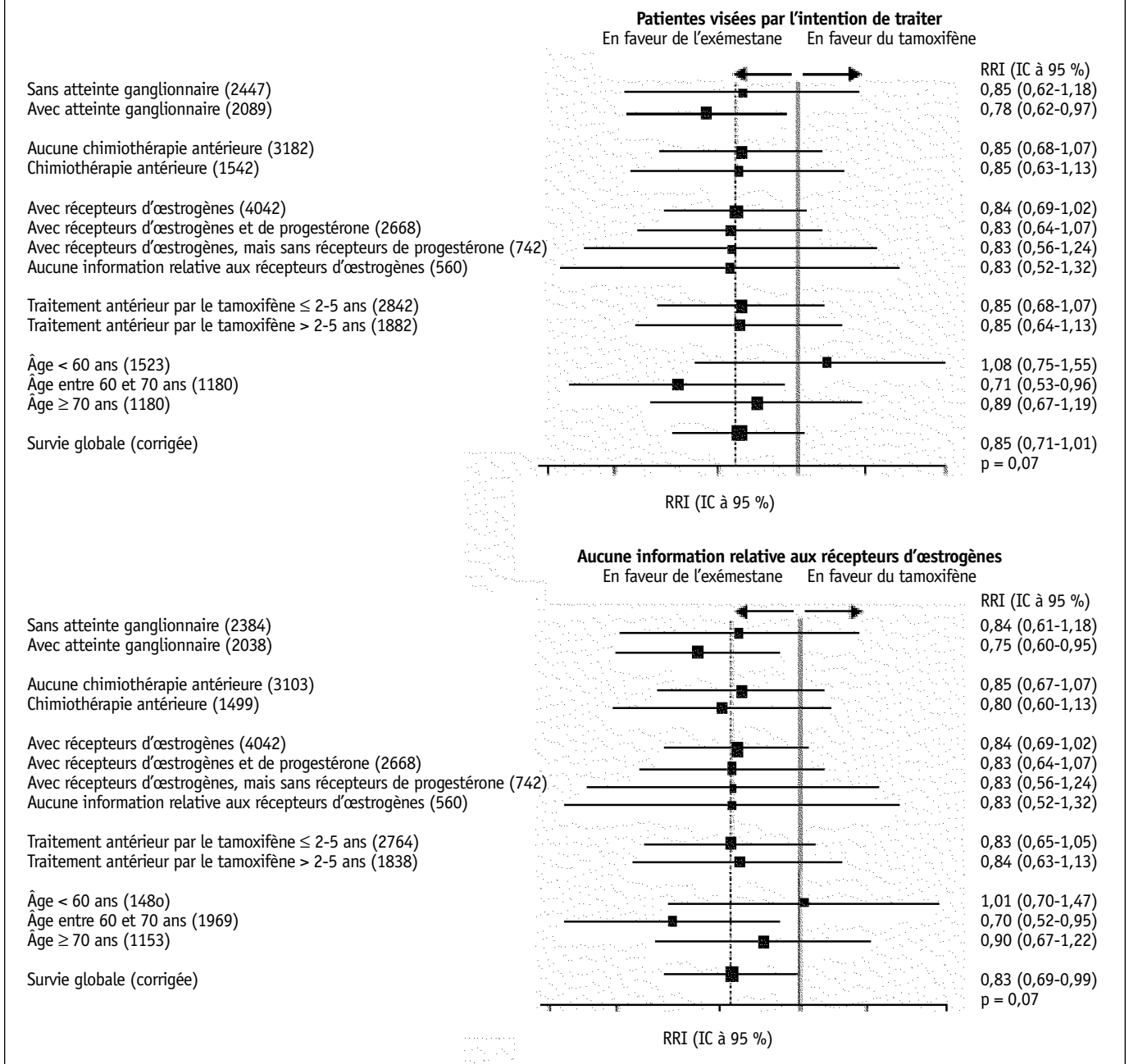
des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein qui avaient pris du tamoxifène pendant cinq ans. Le groupe témoin a reçu un placebo pendant cinq ans. Cette étude reposait sur des résultats antérieurs qui montraient qu'un traitement postopératoire de cinq ans par le tamoxifène réduisait de 47 % le risque de récurrence et de 26 % le risque de mortalité, qu'il n'y avait aucun avantage à poursuivre le traitement par le tamoxifène pendant plus de cinq ans et que les femmes recommandaient à avoir des récurrences après avoir pris du tamoxifène pendant cinq ans¹⁹. On espérait que le létrozole, un inhibiteur de l'aromatase, améliorerait les résultats à la suite de l'arrêt du traitement par le tamoxifène en inhibant la production d'œstrogènes.

Il s'agit d'une étude de grande envergure bien contrôlée qui a été réalisée auprès de groupes similaires. Les premiers résultats ont été dévoilés à la suite d'une analyse préliminaire (prévue) des données recueillies après un suivi médian de 2,4 ans. Le taux de survie estimé à quatre ans était de 93 % dans le groupe létrozole et de 87 % dans le groupe placebo. Le rapport des risques instantanés pour une récurrence locale ou métastatique ou pour un nouveau cancer controlatéral était de 0,57 (IC à 95 % : 0,43-0,75; $p = 0,00008$) dans le groupe létrozole, comparativement au groupe placebo (Graphique 6). Le comité responsable des données et de l'innocuité a conclu que les résultats relatifs à la survie sans maladie exigeaient que l'on poursuive l'étude sans insu. Les résultats ont également révélé une tendance à la baisse de la mortalité générale dans le groupe létrozole, ce qui a confirmé que le cancer du sein demeure toujours hormonodépendant à l'égard des œstrogènes¹⁹.

Innocuité

Les effets toxiques ont été évalués et rapportés chez les 4299 premières femmes inscrites à l'étude. Ils étaient de grade 1 et 2 pour la plupart. Les bouffées de chaleur, l'arthrite, l'arthralgie et la myalgie ont été plus courantes dans le groupe létrozole que dans le groupe placebo. Par contre, les saignements vaginaux ont été plus fréquents dans le groupe placebo. Au total, 4,5 % des femmes du groupe létrozole ont abandonné leur traitement pour cause d'effets indésirables, contre 3,6 % dans le groupe placebo, mais cette différence n'était pas significative sur le plan statistique. Les chercheurs ont noté une tendance à une augmentation du nombre de cas d'ostéoporose nouvellement diagnostiqués dans le groupe létrozole. Une carence en œstrogènes est associée à l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et des données ont montré que l'anastrozole et le

FIGURE 9



létrozole augmentent la résorption osseuse. En raison de l'interruption prématurée de l'étude, il est possible que les effets indésirables du létrozole aient été sous-estimés. Le cancer de l'endomètre est en partie un cancer œstrogènes-dépendant et il représente une rare complication du traitement par le tamoxifène. Le risque de cancer de l'endomètre peut persister après l'arrêt du traitement par le tamoxifène. Il est donc nécessaire de prolonger le suivi consécutif à l'étude MA-17. Il est aussi nécessaire de faire un plus long suivi pour déterminer si la poursuite du traitement par le létrozole peut modifier l'incidence du cancer de l'endomètre.

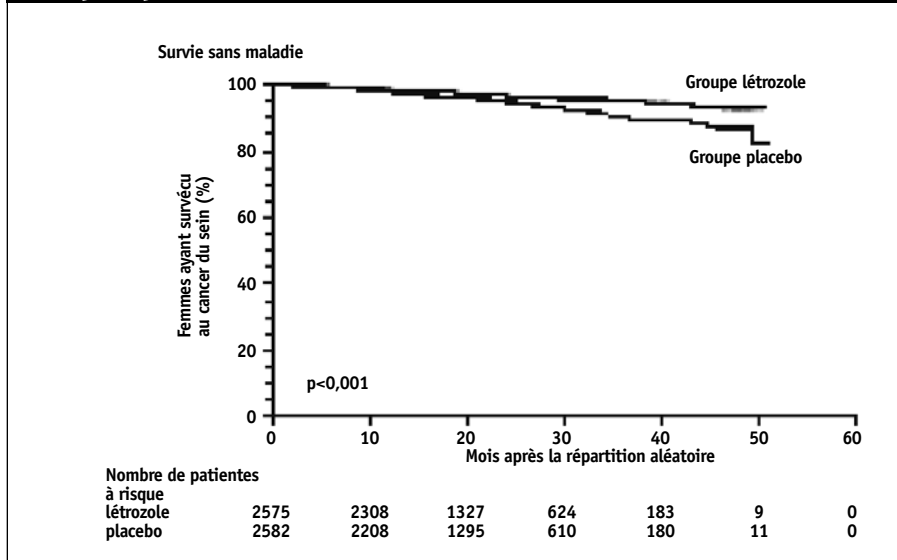
RÔLE DU PHARMACIEN COMMUNAUTAIRE

Chaque nouveau diagnostic de cancer du sein a ses caractéristiques propres et chaque patiente a besoin de soins spécialisés pour maximiser ses chances de survie sans maladie et de survie globale.

Depuis de nombreuses années, le cancer du sein hormonodépendant au stade précoce répond bien à l'endocrinothérapie, qui repose principalement sur le tamoxifène. Malgré les bienfaits considérables (réduction de 47 % du risque de récurrence du cancer du sein) de l'endocrinothérapie, au bout de cinq ans, les femmes qui prennent du

tamoxifène sont toujours sujettes aux récurrences ou à l'apparition d'un nouveau cancer du sein (Figure 4). Des données ont montré que les inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole et exémestane) procurent davantage de bienfaits que le tamoxifène et sont mieux tolérés. De nombreux essais ont porté sur chacun de ces inhibiteurs de l'aromatase. Ils ont démontré collectivement les bienfaits supérieurs de ces agents dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant à un stade précoce chez les femmes ménopausées. Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être utilisés dès le départ, à la place du tamoxifène, de manière séquentielle

Graphique 6



après un traitement de deux ou trois ans par le tamoxifène, ou pendant une période prolongée après un traitement de cinq ans par le tamoxifène.

Le rôle du pharmacien communautaire consiste principalement à veiller à l'observance et à contribuer à la prise en charge des effets indésirables. Comme nous l'avons vu dans cette leçon, il est essentiel que les patientes qui suivent une endocrinothérapie respectent bien leur traitement. Les centres anticancer ont pour rôle de prescrire le traitement le plus approprié et elles comptent sur leurs partenaires communautaires pour aider au suivi des patientes. On trouve dans de nombreux centres une équipe de soutien qui aide les patientes à composer avec les exigences du traitement et les effets indésirables, et qui peut donner des conseils en ce qui concerne le changement de médicaments.

Les pharmaciens communautaires devraient s'assurer que les patientes traitées par un inhibiteur de l'aromatase prennent également des suppléments de calcium (1000 mg par jour de calcium élémentaire) et de vitamine D (800 UI par jour), conformément aux lignes directrices pour la prévention de l'ostéoporose. Ils doivent expliquer à leurs clientes l'importance du suivi de la densité minérale osseuse au cours d'un traitement par un inhibiteur de l'aromatase ainsi que le rôle des bisphosphonates en cas d'ostéopénie ou d'ostéoporose.

Le plus grand défi est toujours de savoir prendre en charge les bouffées de chaleur provoquées par ces traitements endocriniens. Chez certaines femmes, les bouffées de chaleur peuvent se révéler dévastatrices et les traitements vraiment bénéfiques n'ont pas encore été trouvés. De nombreux com-

posés ont été étudiés, dont la clonidine, les ISRS (venlafaxine, fluoxétine, paroxétine) et la carbamazépine pour n'en nommer que quelques-uns. Un effet bénéfique de 30 % a été observé dans le groupe placebo de plusieurs de ces études, ce qui a mené plusieurs médecins à croire que le temps et l'attention accordés aux patientes sont très importants, et que le fait d'essayer une chose à la fois est utile pour tenter de faire du bien. Le message à garder, c'est que l'équipe de soins oncologiques et les pharmaciens communautaires peuvent jouer un grand rôle dans l'observance thérapeutique.

RÉFÉRENCES

1. Site Web de la Canadian Cancer Society. Highlights of 2007 breast cancer statistics. www.cancer.ca/ccs/internet/mediarelease-list/0,,3543_434465_1836477531_land-Id-en.html. Dernière modification le 11 avril 2007.
2. Raimund J, Walter J, Michael G et coll. Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years of adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet*, 2005;455-62.
3. National Cancer Institute. Dictionary of Terms. www.cancer.gov/Templates/db_alpha.aspx?CdrID=446564 (visité le 6 avril 2007).
4. *Compendium of Pharmaceutical and Specialties*, 2007. Toronto: Canadian Pharmaceutical Association;2303-4.
5. The ATAC Trialists' group. Baum M, Cuzick J, Houghton J et coll. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first result of the ATAC randomized trial. *Lancet*, 2007;359:2131-9.

6. Lexi comp on-line, 2007 (visité le 18 avril 2007).

7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*, 1992; 339:71-85.

8. Idem. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 1998;351:1451-67.

9. Fisher B, Costantino J, Redmond C et coll. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen receptor-positive tumours. *N Engl J Med*, 1989;320:479-84.

10. Fisher B, Dignam J, Bryant J et coll. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumours. *J Natl Cancer Inst*, 1996;88:1529-42.

11. Fisher B, Dignam J, Bryant J et coll. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 2001;93:684-90.

12. Clinical announcement: adjuvant therapy of breast cancer-tamoxifen update. Bethesda, MD: *National Cancer Institute*, novembre 1995.

13. Wakeling AE, Valcaccia B, Newbould E et coll. Non-steroidal anti-oestrogen-receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. *J Steroid Biochem*, 1984;20:111-20.

14. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et coll. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007;369:559-70.

15. The ATAC Trialists' Group. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 2006;7:633-43.

16. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*, 2005;353:2747-57.

17. Coates A, Aparna K., Beat T et coll. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*, 2007;25(5):1-12.

18. Goss E, Ingle JN, Martino S et coll. 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.

19. Brown JP, Fortier M. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 update. SOGC Clinical Practice Guideline n° 172. *J Obstet Gynaecol Can*, 2006;S95-S112.

1. Lequel des énoncés suivants à propos du cancer du sein est vrai ?

- a) L'incidence du cancer du sein augmente chaque année.
- b) Trente-cinq pour cent des femmes recevront un diagnostic de cancer du sein au cours de leur vie.
- c) Le tamoxifène est l'un des antinéoplasiques les plus efficaces jamais commercialisés. Des données ont montré qu'il réduit de 47 % le risque de récurrence après cinq ans chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant à un stade précoce.
- d) Cinquante pour cent des femmes qui reçoivent un diagnostic de cancer du sein sont ménopausées.

2. Chaque cas de cancer du sein est unique. Quelles sont les caractéristiques à prendre en considération dans le choix d'un traitement approprié ?

- a) Taille de la tumeur, grade pathologique, présence ou absence de récepteurs d'œstrogènes ou de progestérone, présence ou absence de récepteurs Her-2 neu
- b) Emplacement de la tumeur dans le sein, grade histologique, présence ou absence de récepteurs d'œstrogènes
- c) Grade pathologique, grade histologique, emplacement de la tumeur
- d) Grade pathologique, antécédents de cancer du sein, nombre de ganglions lymphatiques non atteints

3. Lequel des médicaments suivants peut-on administrer aux femmes en préménopause dans le cadre d'une endocrinothérapie ?

- a) Anastrozole (Arimidex)
- b) Létrozole (Femara)
- c) Tamoxifène (Nolvadex)
- d) Exémestane (Aromasin)

4. Lequel des énoncés suivants sur le tamoxifène est faux ?

- a) Le tamoxifène procure des bienfaits dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant pendant une durée indéterminée.
- b) Le tamoxifène se lie aux récepteurs des œstrogènes de manière compétitive.
- c) Le tamoxifène protège contre la perte osseuse.
- d) Le tamoxifène peut causer des nausées, des vomissements et des bouffées de chaleur chez 25 % des patientes.

5. Quel effet indésirable des inhibiteurs de l'aromatase compromet l'observance thérapeutique ?

- a) L'incidence accrue d'effets indésirables cardiaques
- b) Les doses quotidiennes multiples
- c) L'incidence accrue de fractures
- d) La perte de cheveux

6. Lequel des énoncés suivants est vrai à propos du traitement par un inhibiteur de l'aromatase ?

- a) La durée optimale du traitement a été établie à trois ans.
- b) Il est recommandé de mesurer la densité minérale osseuse avant le traitement et d'administrer des suppléments de calcium et de vitamine D.
- c) Le traitement par un inhibiteur de l'aromatase doit être suivi d'un traitement d'au moins deux ans par le tamoxifène.
- d) Il est possible de comparer toutes les études sur les inhibiteurs de l'aromatase entre elles sans risquer de compromettre leur intégrité statistique.

7. Les bouffées de chaleur associées à l'endocrinothérapie :

- a) sont liées à la consommation de matières grasses des patientes.
- b) surviennent chez environ 25 % à 30 % des patientes.
- c) ne surviennent pas durant la journée.
- d) sont généralement de faible intensité et passagères.

8. Une patiente (L. K.) se présente à votre pharmacie pour un renouvellement de son ordonnance d'anastrozole. Vous remarquez que son dernier approvisionnement de trois mois remonte à 137 jours. Lequel des énoncés suivants traduit votre principale préoccupation ?

- a) En ne respectant pas bien son traitement, elle court un plus grand risque d'éprouver des maux de tête.
- b) Elle pourrait inutilement prendre des suppléments de calcium et de vitamine D.
- c) Sa densité minérale osseuse aurait dû être évaluée depuis quelque temps déjà.
- d) Comme elle ne respecte pas bien son traitement, sa survie sans maladie et sa survie globale peuvent être compromises.

9. Lors d'une discussion avec L. K., vous découvrez qu'elle éprouve des bouffées de chaleur qui la dérangent dans son travail. Laquelle des suggestions suivantes lui faites-vous ?

- a) Les bouffées de chaleur associées à l'endocrinothérapie sont de faible intensité et ne devraient pas perturber ses activités quotidiennes.
- b) Cesser de prendre l'anastrozole et en parler avec son médecin la prochaine fois qu'elle le verra.
- c) Prendre un rendez-vous dans un centre anti-cancer pour discuter de la prise en charge de ses symptômes.
- d) Réduire sa consommation quotidienne de calcium.

10. Il est important de connaître le stade de la maladie pour faire un pronostic. À cet égard, lequel des énoncés suivants est vrai ?

- a) Il est possible que les ganglions soient atteints chez une patiente qui présente un cancer du sein au stade précoce.
- b) Le cancer du sein au stade IV ou métastatique peut être guéri.
- c) Dans le cas d'un cancer du sein localisé de stade avancé, il y a toujours de nombreux ganglions lymphatiques atteints (> 4 ganglions atteints).
- d) Au stade précoce, le cancer du sein est toujours un carcinome intracanalair non infiltrant.

11. L'analyse statistique des études où les sujets ont été répartis de manière aléatoire peut prêter à confusion. Il importe :

- a) de vérifier que l'étude a été bien conçue et qu'elle comporte des groupes témoins dont les caractéristiques sont similaires à celles des patientes des groupes de traitement.
- b) de s'assurer que le nombre de sujets inscrits à l'étude est faible.
- c) de tenir compte des autres paramètres qui se révèlent intéressants au fil de l'étude.
- d) de comparer les résultats d'autres études qui portent sur les mêmes médicaments.

12. A. Z. se présente à votre pharmacie avec une ordonnance d'anastrozole. Elle a 42 ans et prend des suppléments de calcium et de vitamine D. Lequel des énoncés suivants traduit une préoccupation qui vous fait hésiter à exécuter son ordonnance ?

- a) A. Z. risque d'éprouver des bouffées de chaleur qui peuvent perturber son quotidien.
- b) A. Z. ne s'intéresse pas à la santé de ses os et ne veut pas se soumettre à une évaluation de sa densité minérale osseuse.
- c) A. Z. a des antécédents familiaux de maladie cardiaque.
- d) A. Z. peut être en préménopause.

13. L. S. prend du tamoxifène depuis 4,5 ans pour le traitement d'un cancer du sein à un stade précoce ayant déjà fait l'objet d'une résection chirurgicale et d'une chimiothérapie appropriées. Lequel des énoncés suivants représente la meilleure chose à faire pour elle maintenant ?

- a) L. S. devrait prendre rendez-vous avec son médecin pour qu'il lui parle des options d'hormonothérapie substitutive.
- b) L. S. devrait consulter son oncologue pour discuter du bien-fondé de prendre du tamoxifène pendant cinq autres années.
- c) L. S. devrait discuter avec son chirurgien du bien-fondé de subir une mastectomie bilatérale à titre préventif.
- d) L. S. devrait consulter son oncologue pour discuter des bienfaits de la poursuite de son endocrinothérapie à l'aide du létrozole.

14. A. Z., qui vient d'entreprendre un traitement par l'anastrozole, se présente à votre pharmacie et se plaint de nausées et de

bouffées de chaleur. Lequel des conseils suivants lui donneriez-vous?

- a) Prendre son médicament avec des aliments.
- b) Porter plusieurs couches de vêtements de façon à pouvoir mieux composer avec les fluctuations de température corporelle.
- c) Prendre rendez-vous avec son médecin pour discuter d'hormonothérapie substitutive.
- d) Prendre rendez-vous avec son pharmacien ou avec une infirmière du centre anticancer pour discuter du besoin de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D.

15. L'étude ATAC (Anastrozole, Tamoxifène Alone or in Combination) était la première d'un grand nombre d'essais qui ont comparé un inhibiteur de l'aromatase (anastrozole) au tamoxifène chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Cette étude a comparé l'efficacité et l'innocuité de ces traitements. Lequel des énoncés suivants se rapporte à l'étude ATAC.

- a) L'étude a regroupé plus de 25 % des femmes chez qui le cancer s'est révélé hormonodépendant par la suite.
- b) Les résultats ont montré que l'anastrozole a procuré des bienfaits statistiquement significatifs en ce qui a trait à la survie sans maladie et au temps écoulé avant une récurrence.
- c) L'étude ne comportait pas suffisamment de patientes pour que les résultats soient valables sur le plan statistique.
- d) Les patientes ont reçu un traitement approprié pour prévenir la perte osseuse dans les deux groupes de l'étude.

16. L'étude BIG 1-98, qui comportait quatre groupes de traitement, a comparé le tamoxifène au létrozole dans le cadre d'une monothérapie ou d'un traitement séquentiel. Lequel des énoncés suivants est vrai à propos de l'étude BIG 1-98?

- a) Après un suivi médian de 51 mois, l'étude BIG 1-98 a montré qu'il y avait une différence statistiquement significative sur le plan de la survie globale entre le létrozole et le tamoxifène, tous deux administrés en monothérapie.
- b) Aucun effet indésirable prédéterminé n'a fait l'objet d'un suivi.
- c) Les patientes ayant pris du létrozole en monothérapie ont éprouvé un nombre

significativement moins élevé de problèmes osseux, comparativement aux patientes du groupe tamoxifène en monothérapie.

- d) Il est pertinent de comparer les groupes qui ont reçu une monothérapie dans l'étude BIG 1-98 avec ceux de l'étude ATAC et les résultats concordent.

17. L'étude IES (Intergroup Exémestane Study) a comparé le passage à l'exémestane après un traitement de deux à trois ans par le tamoxifène avec la poursuite du traitement par le tamoxifène pendant une durée maximale de cinq ans. Lequel des énoncés suivants à propos de l'étude IES est faux.

- a) L'étude IES était la première à montrer une différence statistiquement probante en faveur du passage à un inhibiteur de l'aromatase, comparativement à la poursuite du traitement par le tamoxifène en ce qui a trait à la survie globale.
- b) Après un suivi médian de près de cinq ans, on n'a observé aucun avantage quant à la survie sans cancer du sein dans le groupe qui est passé à l'exémestane.
- c) Les résultats de l'étude IES corroborent ceux des études ABCSG 8 et ARNO 95, qui ont évalué les effets du passage à l'anastrozole après deux ou trois ans de traitement par le tamoxifène.
- d) Aucune des patientes dont la densité minérale osseuse était normale au début de l'étude n'a développé d'ostéoporose au cours de l'étude IES.

18. Pour quelle raison y a-t-il autant d'études qui comparent le tamoxifène aux inhibiteurs de l'aromatase?

- a) Le risque de récurrence est encore très présent, même après un traitement de cinq ans par le tamoxifène.
- b) Les effets secondaires du tamoxifène s'intensifient avec la durée du traitement.
- c) L'endocrinothérapie optimale n'a pas encore été établie pour le traitement du cancer du sein hormonodépendant au stade précoce.
- d) On suppose que le tamoxifène a des effets protecteurs persistants chez les femmes qui prennent un inhibiteur de l'aromatase et qu'il atténue la perte osseuse.
- e) Toutes les réponses précédentes

19. L'étude MA-17 est une étude menée au Canada qui a évalué l'efficacité de la prise d'un inhibiteur de l'aromatase (létrozole) pendant cinq ans après un traitement de cinq ans par le tamoxifène, comparativement à la prise d'un placebo pendant cinq ans. Lequel des énoncés suivants sur l'étude MA-17 est faux?

- a) Comme toutes les données n'ont pas été recueillies, les résultats ne sont pas encore connus.
- b) Le comité responsable du suivi des résultats et de l'innocuité a dû interrompre l'étude en raison des avantages beaucoup plus importants constatés dans le groupe létrozole.
- c) Après un suivi médian de 2,4 années, les effets indésirables observés dans le groupe létrozole de l'étude MA-17 étaient semblables à ceux répertoriés dans les autres études.
- d) L'étude MA-17 a confirmé que, dans le cas des tumeurs hormonodépendantes, le cancer demeure sensible aux œstrogènes, même après un traitement de cinq ans par le tamoxifène ayant entraîné une survie sans maladie.

20. Le pharmacien communautaire doit :

- a) Identifier les obstacles à l'observance thérapeutique, aider les patientes à s'informer des choix en endocrinothérapie et les conseiller sur la façon de prévenir les fractures en réduisant l'exposition au traitement hormonal.
- b) Encourager les femmes préménopausées à participer à des études cliniques, offrir de l'information sur les soutiens offerts en milieu communautaire et coordonner les soins du cancer du sein avec les familles des patientes et les médecins.
- c) Recommander la prise de suppléments de calcium et de vitamine D, envisager l'ajout d'un bisphosphonate et autoriser les femmes ménopausées à demander de changer pour un inhibiteur de l'aromatase puisque, avec ces médicaments, les fractures sont moins fréquentes.
- d) Revoir l'importance de l'observance thérapeutique, discuter de la prise en charge des effets secondaires avec les patientes et communiquer les questions préoccupantes à l'équipe de soins oncologiques.

COMITÉ DE RÉDACTION: Options de traitements hormonaux chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein au stade précoce

À propos de l'auteur

Janet Adriano, B.Sc. Phm, travaille au Royal Victoria Hospital de Barrie (Ontario) depuis 21 ans. Elle est spécialisée en oncologie et en soins palliatifs. Elle a participé à un grand nombre d'études cliniques sur le cancer du sein dans le cadre du Programme de dépistage du cancer du sein de l'Ontario.

Révision

Toutes les leçons sont révisées par des pharmaciens pour assurer la précision, l'intégralité et la pertinence du contenu conformément à l'exercice actuel de la pharmacie.

Coordonnatrice de la FC

Sheila McGovern, Toronto (Ontario)

Cette information est publiée par Les Éditions Rogers Limitée, One Mount Pleasant Rd., Toronto, (Ontario) M4Y 2Y5. Tél. : 416-764-2000. Télécopieur : 416-764-3931.

Ce document ne peut être reproduit, en tout ou en partie, sans l'autorisation écrite de l'éditeur. ©2007



Code AX07-70F

POUR RÉPONDRE EN LIGNE À CETTE LEÇON DE FORMATION CONTINUE

Si vous avez déjà ouvert une session dans notre PROGRAMME DE FC EN LIGNE, veuillez revenir à la page «Leçons disponibles en ligne» et cliquez sur «Lien vers les questions» correspondant à cette leçon de FC.

Si vous n'avez pas encore ouvert une session, mais que vous êtes inscrit à notre PROGRAMME DE FC EN LIGNE, veuillez cliquer ici :

<http://ce.pharmacygateway.com/Pharmacie/login/index.asp>

Si vous ne vous êtes pas encore inscrit à notre PROGRAMME DE FC EN LIGNE et si vous désirez répondre aux questions en ligne, veuillez cliquer ici :

<http://ce.pharmacygateway.com/Pharmacie/login/adduser.asp>

Pour toute question, veuillez communiquer avec :

(formation continue de Pharmacy Practice, de Pharmacy Post, du Centre Novopharm de FC sur l'observance thérapeutique, d'autres FC approuvées par le CCEPP ou de Tech Talk [anglais] ou Coin Technipharm [français])

Mayra Ramos

Fax : (416) 764-3937

Courriel : mayra.ramos@rci.rogers.com

(pour Québec Pharmacie et L'actualité pharmaceutique)

Stéphane Paradis

Fax : (514) 843-2183

Courriel : stephane.paradis@rci.rogers.com