

## EDITORIAL

Chères consœurs, chers confrères,

Chez les femmes, le cancer le plus fréquent est le cancer du sein. Son traitement comprend en règle générale la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et un traitement anti-œstrogènes sur plusieurs années. Il peut s'en suivre un épuisement prématuré de la fonction ovarienne. La carence en œstrogènes qui en résulte affecte notamment les os et le risque de fracture augmente. Pour les différentes disciplines impliquées dans la prise en charge d'une patiente souffrant d'un cancer du sein, il est donc essentiel d'établir le risque de fracture individuel et, le cas échéant, d'engager un traitement spécifique protecteur pour les os.

A cet effet, l'étude systématique de T. Rordorf résume les recommandations de diverses associations spécialisées internationales.

Je vous souhaite une excellente lecture.

PD Dr med. Petra Stute, Berne

## Effets des traitements adjuvants du cancer du sein sur la santé osseuse

L'ostéoporose est une maladie multifactorielle fréquente, caractérisée par une faible masse osseuse, une perturbation de la microarchitecture et un risque de fracture accru. Elle touche 4 à 5 fois plus souvent les femmes que les hommes. Chez les patients cancéreux, le risque de développer une ostéopénie ou une ostéoporose est nettement plus élevé qu'au sein d'une population normale. Parmi les patients les plus touchés, on trouve les femmes avec cancer du sein et les hommes avec cancer de la prostate.

Le remodelage osseux («bone remodelling») est un processus continu qui, dans un os sain, est caractérisé par un équilibre entre la résorption par les ostéoclastes et la formation par les ostéoblastes. Au niveau moléculaire, la fonction des ostéoblastes et la fonction des ostéoclastes sont régies par l'interaction de trois facteurs: le récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANK); le récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B ligand (RANK-L) et l'ostéoprotégérine (OPG). La liaison de RANK-L à RANK conduit à l'activation de RANK et, par conséquent, à une ostéoclastogénèse, une activation des ostéoclastes et une résorption osseuse. L'OPG contrecarre ce processus. Par sa liaison avec RANK-L, elle bloque l'activation de RANK et donc la résorption osseuse.

### Les principes du traitement adjuvant lors d'un cancer du sein

Lors de cancer du sein précoce, le but du traitement adjuvant est de réduire le risque de récurrence et d'améliorer la survie.

Le risque de récurrence et la possibilité de le réduire doivent être évalués individuellement pour chaque patiente, afin de pouvoir recommander un traitement optimal adapté aux risques. Le stade tumoral, le statut ménopausique, l'expression des récepteurs d'hormones stéroïdes, l'amplification du gène HER2 et le grade histologique sont les facteurs cliniques et histologiques décisifs pour l'évaluation du risque de récurrence (pronostic) et l'efficacité attendue du traitement (prédiction).

Lors de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, un traitement endocrinien est une mesure très efficace réduisant de manière significative le risque de récurrence tout en améliorant les chances de survie. Il existe trois groupes de médicaments: les modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes (tamoxifène), les inhibiteurs de l'aromatase (létrazole, anastrozole, exemestane) et les analogues de la LHRH (gosérelène, triptoréline, leuprorelène). Le principal critère pour le choix du traitement endocrinien est le statut ménopausique. Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase sont utilisés dès le début («upfront») ou en séquentiel avec le tamoxifène («switch»). Chez les femmes non ménopausées, le tamoxifène – éventuellement en combinaison avec des analogues de la LHRH – est le traitement recommandé. Pour les cas particuliers et dans le cadre d'études, il est également possible de prescrire à des femmes non ménopausées des inhibiteurs de l'aromatase, toujours en combinaison avec un analogue de la LHRH. L'importance de cette combinaison fait encore l'objet d'études cliniques. En règle générale, un traitement endocrinien dure cinq ans. Chez les femmes ménopausées, ce traitement accentue les symptômes tels que bouffées de chaleur et sécheresse de la muqueuse vaginale. Ces symptômes sont plus prononcés lors de traitement avec les inhibiteurs de l'aromatase que lors de traitement par tamoxifène. Chez les femmes non ménopausées, la suppression de la fonction ovarienne avec des analogues de la LHRH entraîne une diminution rapide du taux d'œstradiol avec une ménopause généralement réversible. D'autres effets secondaires d'un traitement aux inhibiteurs de l'aromatase sont les troubles musculo-squelettiques. Le tamoxifène augmente le risque de thrombose et peut provoquer, rarement et comme séquelle tardive, un cancer de l'endomètre.

### Contenu

- Editorial	Page 1
- Traitement adjuvant	Pages 1-4
- Agenda	Page 4



En présence d'autres facteurs de risque lors de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs, comme un taux de prolifération élevé ou lorsque plusieurs ganglions lymphatiques sont touchés, les mesures post-opératoires recommandées sont une chimiothérapie suivie d'un traitement endocrinien. Pour un cancer ne présentant ni expression des récepteurs d'hormones ni amplification de HER-2 (cancer triple négatif), on se contentera d'une chimiothérapie adjuvante. Si le gène HER-2 est amplifié, le traitement adjuvant consiste en la combinaison de l'anticorps monoclonal trastuzumab et d'une chimiothérapie, suivie du trastuzumab en monothérapie pour une année au total ainsi qu'un traitement endocrinien en cas de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs.

Lors d'une chimiothérapie adjuvante, on associe deux ou trois cytostatiques de différents groupes. Sont utilisés le plus souvent les anthracyclines (adriamycine, épirubicine), les taxanes (paclitaxel et docétaxel), les agents alkylants (cyclophosphamide) et les antimétabolites (5-fluorouracile, méthotrexate). Les effets secondaires aigus les plus courants de la chimiothérapie sont la nausée, la fatigue, l'alopécie, l'hématotoxicité et le risque d'infection. La neurotoxicité est un effet secondaire typique des taxanes. Les complications cardiaques peuvent survenir lors de traitement par les anthracyclines. L'aménorrhée quant à elle est un effet secondaire courant de la chimiothérapie chez les femmes non ménopausées, elle peut être réversible ou permanente.

#### Effets du traitement adjuvant sur l'os

La baisse physiologique du taux d'œstradiol lors de début de la ménopause conduit à des changements du métabolisme osseux et à une diminution de la densité minérale osseuse. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, la baisse rapide du taux d'œstradiol associé au traitement entraîne une perte beaucoup plus rapide de la substance osseuse par rapport aux femmes ménopausées en bonne santé. Plusieurs études ont montré une augmentation du taux de fracture chez les patientes recevant un traitement endocrinien ou cytostatique adjuvant.

**Le traitement cytostatique** peut provoquer une aménorrhée temporaire ou une ménopause prématurée chez les patientes non ménopausées ou en péri-ménopause. En outre, les patientes qui présentent des règles régulières après une chimiothérapie peuvent présenter une fonction ovarienne diminuée et une limitation de la fécondité. La diminution de la réserve ovarienne est fonction de l'âge, des cytostatiques utilisés et de la dose totale. Une corrélation directe entre la dose

de cyclophosphamide et l'insuffisance ovarienne a été démontrée. Si les six cycles d'une chimiothérapie contenant des agents alkylants provoquent une aménorrhée permanente chez moins de 20% des femmes de moins de 30 ans, ce chiffre passe à 80% chez les femmes de plus de 40 ans. Un traitement de quatre cycles d'adriablastine et de cyclophosphamide (AC) provoque moins souvent une aménorrhée, probablement en raison de la dose cumulée inférieure. Une autre étude a montré que six mois après la fin d'une chimiothérapie adjuvante, 85% des femmes de moins de 35 ans avaient retrouvé leurs menstruations. Chez les femmes âgées de plus de 40 ans, c'était le cas pour seulement 25% d'entre elles.

**Traitement endocrinien:** Tant la suppression ovarienne avec des analogues de la LHRH chez les femmes non ménopausées que le traitement par inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes ménopausées conduisent à une diminution de la densité minérale osseuse.

Chez les femmes non ménopausées, pour lesquelles un traitement endocrinien adjuvant est indiqué, le tamoxifène est la norme. Les analogues de la LHRH, en combinaison avec le tamoxifène, sont principalement utilisés chez les très jeunes femmes. Actuellement, il n'est pas clair chez quelles patientes cette association est effectivement plus indiquée que le tamoxifène seul. Les études qui ont examiné cette question sont terminées et les résultats seront publiés prochainement. Ces études ont également examiné l'association d'inhibiteurs de l'aromatase et de la LHRH chez les femmes non ménopausées.

Chez les femmes ménopausées, le tamoxifène a un effet protecteur partiel sur l'os. Chez les femmes non ménopausées, une diminution – relativement faible – de la densité minérale osseuse a été notée durant le traitement au tamoxifène. Plus de 95% des femmes non ménopausées traitées avec des analogues de la LHRH développent une aménorrhée. [1]

L'étude ABCSG-12 a examiné les effets des analogues de la LHRH en association avec soit le tamoxifène soit des inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes non ménopausées. [2] La moitié des femmes a en outre été traitée par zolédronate, l'autre moitié recevant un placebo. L'ensemble de patientes sans zolédronate a présenté une diminution significative de la densité minérale osseuse. Chez les femmes traitées par zolédronate, la densité minérale osseuse est restée inchangée.

Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase provoquent une ostéopénie ou une ostéoporose qui est toutefois moins prononcée par rapport aux changements intervenant chez les

patientes non ménopausées. Comme les inhibiteurs de l'aromatase sont plus efficaces que le tamoxifène chez les femmes ménopausées, ils sont de plus en plus utilisés. Par conséquent, la signification de la diminution de la densité minérale osseuse s'avère d'une importance croissante chez ces patientes.

Les marqueurs du remodelage osseux, tels que le CTX sérique, pourraient aider à l'avenir à identifier les besoins thérapeutiques des patientes et à évaluer la réponse des patients au traitement. Aujourd'hui, leur utilisation est encore limitée en raison de leur faible spécificité. Les déterminations de ces marqueurs sont intégrées à plusieurs études en cours. [3]

Plusieurs grandes études sur les adjuvants ont examiné l'effet des inhibiteurs de l'aromatase sur l'os chez des femmes ménopausées. L'étude ATAC (Anastrozol, Tamoxifen, alone or in Combination) auprès de patientes ménopausées a montré une augmentation significative du taux de fracture parmi les femmes prenant de l'anastrozole. Cette étude a aussi montré que les femmes ménopausées qui présentaient une densité minérale osseuse normale avant de commencer le traitement par inhibiteurs de l'aromatase ont développé une ostéopénie durant le traitement, mais pas d'ostéoporose. Une partie des femmes qui avaient déjà des valeurs ostéopéniques au début de la thérapie ont développé une ostéoporose durant le traitement. Dans le suivi à plus long terme, il a été observé que la densité minérale osseuse a augmenté de nouveau après la fin du traitement par inhibiteurs de l'aromatase. [4] Une autre étude sur les adjuvants chez des femmes ménopausées a montré un taux de fracture accru chez les femmes qui ont reçu du létrozole par rapport à celles ayant pris du tamoxifène. Dans cette étude, le taux de fracture est aussi resté plus élevé après cinq ans chez les femmes traitées par des inhibiteurs de l'aromatase. [5] Dans l'étude IES, les patientes ménopausées ont soit reçu un traitement séquentiel avec tamoxifène suivi d'exemestane (cinq ans au total) ou avec tamoxifène uniquement. Là aussi, le taux de fracture était plus élevé dans le groupe prenant des inhibiteurs de l'aromatase. [6]

Le Fracture Risk Assessment (FRAX) tool est un outil développé sous l'égide de l'OMS permettant d'évaluer la probabilité de fracture sur dix ans chez les femmes ménopausées en bonne santé. Différents paramètres – la densité minérale osseuse, l'âge, le sexe, la taille, le poids, les antécédents de fractures, les fractures au sein de la famille, la prise de stéroïdes, l'ostéoporose secondaire – sont pris en compte dans l'algorithme. Le risque de fracture est ensuite calculé sur la base de

ces facteurs. Toutefois FRAX ne tient pas compte de la diminution rapide du taux d'œstradiol sous traitement endocrinien avec un effet correspondant sur le métabolisme osseux. FRAX n'est pas validé pour les femmes non ménopausées. [7]

### Substances antirésorptives

Diverses études ont montré qu'une ostéopénie ou une ostéoporose induite par un traitement endocrinien peut être significativement prévenue, voire réduite, par l'administration de bisphosphonates ou de denosumab. Pour les femmes ménopausées, nous disposons de données tant pour les bisphosphonates que pour le denosumab. Pour les patientes non ménopausées, le denosumab n'a pas été testé et n'est pas approuvé.

Les bisphosphonates empêchent la résorption osseuse induite par les ostéoclastes. Les formes orales (alendronate, risédronate, ibandronate) et intraveineuses (ibandronate, zolédronate, pamidronate) peuvent être utilisées dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Les formes orales peuvent conduire à une œsophagite et leur prise – afin de prévenir cet effet secondaire – est quelque peu complexe. Les bisphosphonates par voie intraveineuse sont généralement bien tolérés. Ils peuvent provoquer des réactions de phase aiguë, d'ordinaire légères, telles qu'élévation de la température, frissons et myalgies. Les deux effets secondaires les plus importants sont la néphrotoxicité et l'ostéonécrose des maxillaires.

Le denosumab inhibe la liaison de RANK-L à RANK, empêchant non seulement la fonction des ostéoclastes matures, mais aussi leur développement, leur différenciation et leur prolifération. Dans l'étude randomisée contrôlée par placebo chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, le nombre de fractures était significativement inférieur parmi les patientes ayant pris du denosumab. [8] [9] Le denosumab n'est pas néphrotoxique. Le taux d'ostéonécrose est comparable pour les deux groupes de substances. Le principal effet secondaire du denosumab est une hypocalcémie qui peut être parfois sévère.

### Recommandations de dépistage et de traitement

Pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par le traitement du cancer, diverses organisations et groupes d'experts recommandent une approche adaptée aux risques.

L'ASCO (*American Association of Clinical Oncology*) recommande de déterminer la densité minérale osseuse de toutes les femmes atteintes d'un cancer du sein et présentant des facteurs de risque de fracture élevés. En font notamment partie:

les fractures antérieures, les antécédents familiaux en termes de fractures ou un poids inférieur à 70 kg. En outre, l'ASCO recommande un dépistage DXA pour toutes les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et traitées par inhibiteurs de l'aromatase, mais aussi pour toutes les femmes non ménopausées suivant un traitement susceptible de provoquer une insuffisance ovarienne. [10]

Le NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) recommande lui aussi une approche en fonction des risques. Sont alors considérées comme «patients at risk» toutes les femmes dont le traitement cause une ménopause prématurée, ainsi que les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase. [11] Pour toutes les patientes présentant un risque accru de perte de la masse osseuse et de fracture en raison du traitement suivi ou simplement de l'âge, il est recommandé de procéder à une anamnèse, un examen clinique, une densitométrie et un test FRAX. L'activité physique, la cessation de la consommation d'alcool et de nicotine, la prise de calcium et de vitamine D sont recommandées à toutes les patientes. Les patientes présentant un T-score supérieur à -1 sont examinées une nouvelle fois au bout de deux ans. Pour toutes les autres patientes, le NCCN recommande le contrôle de la 25-(OH)-vitamine D. Pour les patientes présentant un T-score entre -1,5 et -2,0 SD, un traitement antirésorbant doit être envisagé. Lors d'un T-score < -2,0 SD et d'un risque de fracture sur dix ans >20, le traitement antirésorbant est recommandé.

Un autre groupe d'experts a formulé des recommandations spécifiques aux patientes non ménopausées. La densitométrie est recommandée pour toutes les femmes qui ont développé une aménorrhée au cours d'un traitement adjuvant. Les auteurs rappellent que les facteurs de risque habituels – utilisés pour l'évaluation du risque de fracture chez les femmes ménopausées – n'ont pas été validés pour les femmes non ménopausées. Ce groupe recommande de commencer un traitement inhibiteur de la résorption osseuse par bisphosphonates ainsi que la supplémentation de vitamine D et de calcium lors de Z-score < -2 SD ainsi que lors de Z-score entre -1 et -2 SD en cas de réduction annuelle de la densité osseuse de 5 à 10%. [12] Pour les patientes non ménopausées, le denosumab n'a pas été testé et n'est pas approuvé.

Un groupe d'experts britannique a mis au point deux algorithmes selon le statut ménopausique. Toutes les femmes ménopausées âgées de plus de 75 ans présentant un ou plusieurs facteurs de risque (fracture de la hanche ou cortisone dans l'anamnèse, consommation

d'alcool importante, faible IMC, etc.), reçoivent un traitement par bisphosphonates auquel s'ajoute une supplémentation de calcium et de vitamine D. Le même traitement est recommandé pour les femmes présentant un T-score < -2,0 SD ou ayant eu des fractures vertébrales. Chez les femmes ménopausées de moins de 75 ans présentant un T-score < -1 mais > -2, on optera pour une supplémentation de calcium et de vitamine D, puis la densitométrie sera répétée au bout de deux ans. En cas de diminution de la densité minérale osseuse de >4%, un traitement antirésorbant est recommandé. Chez les femmes non ménopausées dont le traitement provoque une suppression ovarienne, tout comme chez les femmes ayant une ménopause prématurée, le groupe recommande la même procédure que chez les femmes ménopausées. Si une patiente non ménopausée est traitée par des inhibiteurs de l'aromatase, ce groupe recommande un traitement antirésorbant dès un T-score < -1. [13]

Cependant, les recommandations ne s'entendent pas en ce qui concerne la durée du traitement antirésorbant. La recommandation doit alors être individuelle. Les facteurs décisifs sont la durée du traitement du cancer, les valeurs de densité minérale osseuse, l'âge, le statut ménopausique et la présence d'autres facteurs de risque.

En résumé, les effets du traitement adjuvant du cancer du sein sur l'os représentent une question complexe dont l'importante va croissant. Une étroite collaboration entre oncologues et spécialistes du diagnostic et du traitement de l'ostéoporose est indispensable pour élaborer, pour chaque patiente, un plan de suivi individuel adapté aux risques ainsi que les meilleures recommandations de traitement.

Dr med. Tamara Rordorf

Clinique d'oncologie, Hôpital universitaire de Zurich

### Références

- Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4628-4635.
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 679-691.
- Lipton A. Biochemical bone markers in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2006; 32 Suppl 1: 20-22.
- Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years: adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
- Breast International Group 1-98 Collaborative G, Thurlimann B, Keshaviah A et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:

2747-2757.

6. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.

7. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 2008; 11: 75-91.

8. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*

2009; 361: 756-765.

9. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875-4882.

10. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1221-1227.

11. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 Suppl 3: S1-50;

quiz S51.

12. Hadji P, Gnani M, Body JJ et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 798-806.

13. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008; 34 Suppl 1: S3-18.

14. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2929-2953.

## CONGRATULATION for SVGO/ASCO-Awards 2014

### Best oral presentations during SVGO/ASCO-Annual Meeting June 2014

Wildberger L. et al, Rheumatology Unit, Bone and Joint Department, University Hospital Lausanne

**Impact of lumbar syndesmophyte on bone health as assessed by Bone density (BMD) and Bone Texture (TBS) in men with axial spondyloarthritis**

Padlina I. et al, Service de Médecine Interne, University Hospital Lausanne

**Influence of degenerative disorders on the lumbar spine BMD and TBS with age: the Cohort OsteoLaus**

### Best poster presentation during SVGO/ASCO-Annual Meeting June 2014

Tsoumbra M.K. et al, Service of Bone Diseases and Faculty of Medicine, University Hospital Geneva

**Orally Administered Bisphosphonates Alleviate Colonic Inflammation and Bone Loss in a Mouse Model of Acute Colitis**

## AGENDA

### EULAR 2014

11.-14. juin 2014, Paris  
(www.eular.org)

### ASBMR 2014

12.-15 septembre 2014, Houston  
(www.asbmr.org)

## IMPRESSUM

### Editeur: ASCO - SVGO

Association Suisse contre l'Ostéoporose  
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose  
www.svgo.ch

### Rédaction

Rédaction  
Prof. Robert Theiler, Zürich  
(Robert.Theiler@triemli.stzh.ch)

### Traduction

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)  
Barbara Matas-Zeltner (bmatas@bluewin.ch)

### Impression

Wohn- und Bürozentrum für Behinderte (WBZ)  
4153 Reinach  
© Réimpression uniquement avec mention de la source

### Comité de l'ASCO

Prof. Dr. Martin Birkhäuser, Bâle  
Prof. Dr. Patrick Ammann, Genève  
PD Dr. L.M. Benneker, Berne  
Prof. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich  
Prof. Dr. Serge Ferrari, Genève  
Prof. R.W. Kressig, Bâle  
Prof. Dr. Marc-Antoine Krieg, Fribourg  
PD Dr. Olivier Lamy, Lausanne  
Prof. Dr. Kurt Lippuner, Berne  
PD Dr. Christian Meier, Bâle (Président)  
Prof. Dr. Robert Theiler, Zurich  
PD Dr. Petra Stute, Berne  
PD Dr. Daniel Uebelhart, Fribourg

