

La perte osseuse causée par le traitement contre le cancer

PAR ROBERT G. JOSSE, M.D., FRCPC

Le cancer est la cause principale de mortalité parmi les femmes âgées de 30 à 54 ans, le cancer du sein représentant 28 % de tous les cancers chez les femmes. Une femme sur 8 sera atteinte de cancer durant sa vie. Parmi les cancers du sein, plus de deux tiers sont œstrogéno-dépendants, c'est-à-dire que la tumeur exprime des récepteurs œstrogéniques (RE). Ils répondent aux œstrogènes par une croissance accrue. La suppression des œstrogènes est donc une cible thérapeutique importante^{1,2}. Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes aux É.U., représentant environ 30 % des nouveaux cas de cancer en 2002. C'est la deuxième cause principale de décès chez les hommes et il représente 11 % de la mortalité totale³. L'American Cancer Society estime qu'environ 230 000 nouveaux cas de cancer de la prostate et 216 000 cas de cancer du sein invasif seront diagnostiqués chaque année⁴. L'atteinte osseuse compte parmi les conséquences les plus fréquentes des cancers du sein et de la prostate. Les complications squelettiques comprennent les fractures et les métastases osseuses. Quelque 65 à 75 % des patients atteints de cancer de la prostate ou du sein développent des métastases squelettiques et d'autres événements liés au squelette (ÉLS) qui sont souvent utilisés comme critères d'évaluation dans les études cliniques évaluant les stratégies préventives et thérapeutiques^{5,6}. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons la pathophysiologie des métastases osseuses chez les sujets recevant un traitement contre le cancer impliquant la déplétion des œstrogènes et des androgènes et nous nous concentrons sur les traitements par les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les bisphosphonates chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et le traitement androgéno-suppressif et les bisphosphonates chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate.

Mis à part les effets squelettiques du cancer, la perte osseuse résultant du traitement contre le cancer est un problème nouveau. Elle est due généralement à l'hypogonadisme causé par les traitements contre le cancer, c'est-à-dire une hypo-œstrogénie secondaire à l'inhibition de l'enzyme aromatasase dans le cancer du sein et une carence en testostérone secondaire aux agonistes de l'hormone de libération de la gonadotropine (GnRH) et aux anti-androgènes dans le cancer de la prostate. Cette perte osseuse induite par les traitements contre le cancer (POITC) – due à la déplétion des œstrogènes et des androgènes – favorise le développement de l'ostéoporose et augmente le risque de fracture^{4,7}.

La pathophysiologie des métastases osseuses et la POITC^{8,9,10}

L'os est un tissu dynamique subissant un processus de résorption et de formation pendant toute la vie. Ce cycle de remodelage, qui survient de manière asynchrone au niveau des unités multicellulaires de base (BMU) dans tout le squelette, est un processus couplé. Chez un jeune adulte normal, lorsque la croissance linéaire est terminée, la résorption et la formation osseuses sont plus ou moins équivalentes et il existe un équilibre osseux net. Dans l'ostéoporose, la résorption excède généralement la formation osseuse (la première activité peut être excessive, la deuxième peut être inadéquate, ou il existe diverses permutations des deux activités) et l'effet net est la perte osseuse, une résistance osseuse réduite et un risque accru de fractures.

Les mécanismes cellulaires régissant l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes et leur interaction sont maintenant mieux compris, mais cela dépasse la portée de cet article. En bref, les cellules de la lignée des ostéoblastes – lorsqu'elles sont stimulées, par exemple, par l'hormone parathyroïdienne, la PGE₂, la 1,25-dihydroxy-vitamine D et d'autres activateurs – libèrent le ligand RANK (RANKL) qui interagit avec le récepteur RANK sur les progéniteurs des ostéoclastes pour accroître la différenciation et la prolifération de ces cellules en ostéoclastes actifs. L'ostéoblaste produit également un récepteur leurre, l'ostéoprotégérine (OPG), qui freine ou réprime la stimulation en se liant au RANKL, empêchant sa liaison au récepteur RANK sur l'ostéoclaste. C'est l'équilibre entre ces processus qui permet de maintenir l'intégrité squelettique. L'arrêt de la production d'œstrogènes chez les femmes ou d'androgènes chez les hommes entraîne la stimulation des ostéoclastes en raison de l'activité accrue de diverses cytokines, par exemple les membres de la famille des interleukines et le TNF- α .

Le traitement moderne du cancer du sein et du cancer de la prostate en réduisant le taux des stéroïdes sexuels augmente la résorption osseuse par les ostéoclastes et favorise la perte osseuse. Ce phénomène augmente le risque de fractures de fragilité et peut également favoriser le développement de métastases osseuses.

Métastases osseuses⁹

Lorsque les cellules du cancer du sein envahissent les os, il se produit une résorption accrue, en partie par la sécrétion locale de PTHrP, qui stimule l'activité ostéoclastique. De plus, les cellules



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL
A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael's

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, *ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES*

GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
SOPHIE JAMAL, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
LETICIA RAO, PHD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
ROBERT ZEMAN, MD

Hôpital St. Michael's
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael's, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication. La publication d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

tumorales sécrètent des substances qui augmentent la production de RANKL qui, à son tour, stimule l'ostéoclastogénèse. De plus, les facteurs libérés de l'os qui se résorbe attirent les cellules cancéreuses à la surface des os et de là, elles s'incorporent dans l'os et se développent pour devenir des métastases. Ce cercle vicieux crée un microenvironnement favorable à la perpétuation de la croissance de la tumeur métastatique. On pense que les bisphosphonates aident à interrompre ce cycle en inhibant la résorption osseuse et en réduisant la production des facteurs qui attirent un plus grand nombre de cellules cancéreuses vers la face endostéale de l'os. De plus, les bisphosphonates puissants (p. ex. le zoledronate) peuvent avoir des propriétés anti-angiogéniques qui peuvent contribuer à réduire la croissance métastatique en prévenant le développement de leur apport sanguin essentiel¹¹. En outre, la capacité des bisphosphonates à inhiber les métalloprotéinases (MMP) de la matrice compte parmi leurs nombreux effets démontrés. Il existe des données concluantes démontrant que les cellules cancéreuses de la prostate qui expriment un taux élevé de MMP, métastasent de préférence aux os¹². Des études préliminaires chez l'animal, plus précisément un modèle murin de cancer de la prostate, révèle que le traitement par des bisphosphonates peut supprimer et retarder la progression tumorale dans les os¹³. Cela offre un avantage potentiel important dans les maladies humaines, étant donné que des métastases osseuses ont été rapportées chez 85 à 100 % des patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé durant l'évolution naturelle de leur maladie¹⁴. En fait, les bisphosphonates, et plus précisément l'acide zoledronique, réduisent le taux de morbidité squelettique (nombre d'ÉLS dans le temps) de plus de 25 %¹⁵.

Bien que les métastases du cancer de la prostate soient souvent qualifiées d'ostéoblastiques, elles sont en fait des lésions ostéoblastiques/ostéolytiques mixtes. Ces cellules tumorales métastatiques libèrent des facteurs huméraux, tels que le PTHrP, qui stimulent le recrutement et la différenciation ostéoclastiques. De plus, ces cellules cancéreuses de la prostate produisent conjointement des facteurs paracrines solubles (TGF- α , IGF, PMO [protéines morphogénétiques osseuses]) qui entraînent l'activation des ostéoblastes. Un cercle vicieux similaire, décrit pour le cancer du sein, se perpétue étant donné que les ostéoblastes libèrent des facteurs de croissance (TGF- α) qui stimulent davantage la croissance des cellules tumorales. C'est l'action réciproque et l'interaction des différents facteurs de croissance sur les populations cellulaires dans le microenvironnement osseux qui entraînent le type de maladie métastatique souvent caractérisée par des lésions ostéoblastiques¹⁵.

La POITC et le cancer du sein

L'estradiol, l'œstrogène le plus puissant, est synthétisé à partir des androgènes par le complexe enzymatique du cytochrome P450 appelé aromatasé. Les ovaires des femmes ménopausées, le placenta et les tissus adipeux périphériques des femmes ménopausées et des hommes comportent le taux enzymatique le plus élevé. Pour réduire les effets de stimulation de la croissance tumorale des œstrogènes dans le cancer du sein, deux stratégies principales ont été élaborées : le blocage des œstrogènes pour prévenir sa liaison à son récepteur et la réduction de la production d'œstrogènes.

Les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (MSRE), tels que le tamoxifène et le raloxifène, exercent le premier effet et les inhibiteurs de l'aromatase (IA), le deuxième. Il existe deux types d'IA :

- Les inhibiteurs compétitifs non stéroïdiens (p. ex. anastrozole et létrozole)
- Un inhibiteur stéroïdien non compétitif irréversible, l'exémestane¹.

Le tamoxifène a été longtemps considéré comme le traitement endocrinien adjuvant standard du cancer du sein au stade

précoce¹⁶. Un traitement adjuvant de cinq ans par le tamoxifène *vs* un placebo fournit un gain de 10 ans en termes de mortalité dans le cancer du sein au stade précoce et exprimant des récepteurs œstrogéniques (RE), chez les patientes présentant une atteinte des ganglions lymphatiques (32 % *vs* 45,5 %) et chez celles ne présentant pas d'atteinte des ganglions lymphatiques (12,2 % *vs* 17,5 %)¹⁷. Conjointement à son avantage pour la survie, le tamoxifène a également certains effets protecteurs sur les os et les lipides. Cependant, il a également des effets négatifs, p. ex. il entraîne un risque accru de cancer de l'endomètre et de maladie thromboembolique. De plus, l'emploi prolongé du tamoxifène peut être associé à une résistance tumorale accrue¹⁸. Les limites de l'emploi du tamoxifène à long terme ont encouragé la recherche d'autres thérapies telles que l'emploi clinique des IA comme endocrinothérapie adjuvante chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormono-sensible. Des données cliniques récentes ont démontré que les IA assurent une prévention plus efficace des récurrences du cancer du sein et ont un meilleur profil de tolérabilité que le tamoxifène dans le cancer du sein au stade avancé¹⁹. Cependant, leur utilisation est associée à une perte osseuse et à un risque accru de fractures de fragilité.

On comprend mieux cet effet négatif lorsque l'on apprécie le rôle essentiel des œstrogènes dans le métabolisme osseux⁸. Les ostéoblastes augmentent la production d'OPG et diminuent la production de RANKL lorsqu'ils sont stimulés par les œstrogènes. De plus, plusieurs facteurs (cytokines et facteurs de croissance) sont accrus par les œstrogènes, incluant l'IGF-1, le TGF- α et les PMO. En outre, les œstrogènes augmentent la production des inhibiteurs de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes (p. ex. le NO [monoxyde d'azote] et le TGF- α). Les stimulateurs puissants de l'action des ostéoclastes, les IL-1 et 6, sont également inhibés. Il est donc évident qu'une baisse du taux d'œstrogènes aura un effet néfaste sur les os. De plus, la POITC est généralement plus rapide et plus grave que l'ostéoporose liée à l'âge chez les femmes ménopausées. (Des bisphosphonates puissants peuvent donc être nécessaires pour arrêter le processus.) De plus, il existe des données précliniques à l'appui d'une relation possible entre la résorption osseuse accrue et la possibilité de développer des métastases osseuses. Le cancer du sein prédomine parmi les cancers qui métastasent aux os, un taux aussi élevé que 70 % de patientes atteintes d'un cancer du sein présentant des métastases osseuses à l'examen autopsique²⁰. Les métastases osseuses peuvent être associées à une morbidité et à une mortalité importantes dues aux fractures pathologiques, à l'hypercalcémie, à la douleur et à la compression de la colonne vertébrale⁵.

L'ostéoporose est définie comme un trouble squelettique caractérisé par une diminution de la résistance osseuse qui prédispose à un risque accru de fracture. La résistance osseuse reflète l'intégration de deux principales caractéristiques : la densité osseuse et la qualité des os²¹. Le cancer du sein est associé à un risque élevé de fractures vertébrales (probabilité 4,7 à partir du premier diagnostic) qui peuvent entraîner une douleur chronique, une perte de mobilité et une perte d'indépendance fonctionnelle²².

Les agents endocriniens adjuvants disponibles affectent différemment le métabolisme osseux. Le tamoxifène a une action œstrogénique sur le squelette des femmes ménopausées en augmentant la masse osseuse²³, ainsi qu'en réduisant le renouvellement des cellules osseuses et le risque de fracture^{24,25}. Par opposition, les IA bloquent spécifiquement la conversion des androgènes sécrétés par les surrénales en œstrogènes et par conséquent, réduisent les effets protecteurs des œstrogènes sur les os.

Les risques associés à l'endocrinothérapie adjuvante sur le métabolisme osseux

Anastrozole

La méthodologie de l'étude ATAC (*Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination*) incluait des rapports d'événements

indésirables résultant de troubles du métabolisme osseux (p. ex. fractures)^{26,27}. L'incidence globale des fractures osseuses après un suivi médian de 68 mois était de 11,0 % pour les patientes assignées au hasard à l'anastrozole seul *vs* 7,7 % pour les patientes recevant le tamoxifène seul (risque relatif, 1,49 ; IC à 95 %, 1,25-1,77, $p < 0,0001$). Bien qu'il y ait eu plus de fractures dans le groupe sous l'anastrozole, le risque relatif de subir une fracture osseuse avec l'anastrozole *vs* le tamoxifène est demeuré stable dans le temps.

L'analyse intérimaire effectuée à 48 mois dans le cadre du suivi des fractures osseuses observées dans l'étude ATAC démontre que le risque de fractures avec l'anastrozole était maximal à 24 mois, puis il était relativement stable²⁸. Les taux de fracture à 6 mois étaient également stables dans les deux groupes et après une augmentation initiale, les taux de fractures avec l'anastrozole n'ont pas augmenté dans le temps.

Un sous-protocole préspecifié de l'étude ATAC, axé sur les effets sur les os, évalue la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire et de la hanche totale dans un sous-groupe de patients en utilisant l'absorptiométrie biénergique à rayons X (DEXA). Les résultats préliminaires lors d'un suivi médian à 1 an indiquaient que l'anastrozole peut être associé à une légère baisse de la DMO, alors que le tamoxifène entraîne une légère hausse de la DMO (modification estimée en pourcentage au niveau de la colonne lombaire : -2,59 % avec l'anastrozole *vs* +1,01 % avec le tamoxifène)²⁹.

Bien que les données sur la DMO présentent un intérêt, les taux de fracture sont le critère d'évaluation clinique le plus pertinent sur le plan clinique. Il est important de noter que l'ATAC n'était pas conçue comme une étude sur les os et certaines variables n'étaient pas contrôlées ni mesurées. Par exemple, parmi les patientes recrutées dans l'étude ATAC, 35 % avaient reçu antérieurement une hormonothérapie substitutive et 21 % avaient subi une chimiothérapie, les deux facteurs étant connus pour influencer sur le métabolisme osseux. L'étude incluait des patientes appartenant à une large gamme d'âge (moyenne 60 ± 9 ans) et les valeurs obtenues n'avaient pas été ajustées en fonction des facteurs de risque d'ostéoporose tels que des fractures antérieures ou une faible DMO (tableau 1). L'incidence des fractures a été notée comme un événement secondaire signalé par les patientes et il n'y avait pas de données sur l'apport en calcium et en vitamine D. Cependant, une incidence de fractures de 7,1 % dans le groupe sous anastrozole *vs* 4,4 % dans le groupe sous tamoxifène a été signalée.

Toutefois, les données intérimaires de l'étude ABCSG/ARNO (*Austrian Breast Cancer Study Group/Arimidex/Nolvadex Trial 95*) montrent également un nombre significativement plus élevé de fractures chez les patientes passant à l'anastrozole ($n = 27$, 2,4 %) *vs* celles qui ont poursuivi le traitement par le tamoxifène ($n = 14$, 1,2 %)³⁰. Inversement, l'analyse intérimaire de l'étude ITA (*Italian Tamoxifen Arimidex*) n'a rapporté aucune différence

significative dans les fractures osseuses entre les groupes sous anastrozole (0,9 %) et sous tamoxifène (0,9 %, $p = 0,9$)³¹.

Létrozole

Les résultats intérimaires sur l'emploi du létrozole comme traitement initial et de deuxième intention après 5 ans de traitement par le tamoxifène commencent à être publiés. Les résultats de l'étude BIG 1-98 (*Breast International Group*) révèlent que le traitement initial par le létrozole était associé à un risque accru de fractures osseuses *vs* le traitement par le tamoxifène (5,7 % *vs* 4,0 %) ($p = 0,0006$)³².

Les résultats de l'étude MA-17, dans laquelle le létrozole ou un placebo était administré après un traitement de 5 ans par le tamoxifène, n'ont montré aucune différence significative dans l'incidence des fractures osseuses entre les deux groupes (3,6 % avec le létrozole *vs* 2,9 % avec le placebo) lors d'un suivi médian à 2,5 ans. L'incidence des nouveaux cas d'ostéoporose signalée par les patients était significativement plus élevée chez les patientes recevant le létrozole que chez celles recevant le placebo ($n = 209$ [8 %] avec le létrozole *vs* $n = 155$ [6 %] avec le placebo, $p = 0,003$)³³.

Exémestane

Étant donné que l'exémestane inhibe irréversiblement l'aromatase, on a montré un intérêt particulier pour ses effets sur le métabolisme osseux. Les patientes ayant participé à l'étude IES (*Intergroup Exemestane Study*) ont bénéficié des effets du traitement par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans avant d'être assignées au hasard à l'exémestane ou à la poursuite du traitement par le tamoxifène. Lors de l'analyse intérimaire à 30,6 mois, les effets secondaires musculo-squelettiques étaient plus fréquents avec l'exémestane. Cependant, on n'a noté aucune différence significative dans les taux de fractures ($n = 72$ avec l'exémestane [3,1 %] *vs* $n = 53$ avec le tamoxifène [2,3 %], $p = 0,08$)³⁴. Les données d'innocuité à 37,4 mois sont similaires à celles dans l'analyse antérieure et ont continué à montrer une incidence plus élevée d'ostéoporose avec l'exémestane ($n = 175$ [8,3 %]) comparativement au tamoxifène ($n = 145$ [6,9 %], $p = 0,05$)³⁵.

Les effets de l'exémestane sur les os ont été étudiés de façon plus approfondie dans le sous-protocole de l'étude IES sur les os. Une analyse préliminaire à 1 an de 206 patientes a révélé que les effets protecteurs du tamoxifène disparaissaient rapidement et que les différences dans la DMO survenaient dans un délai de 6 mois après qu'elles aient arrêté le traitement par le tamoxifène et amorcé le traitement avec l'exémestane³⁶. On note une perte osseuse similaire à 12 mois chez les patientes qui sont passées du tamoxifène à l'exémestane, comparativement à celle observée avec d'autres IA. La différence absolue dans la densité minérale osseuse se situait entre 2 et 3 % durant la première année de traitement avec l'IA. Des modifications similaires de la DMO ont été observées dans la population « normale » appariée en fonction de l'âge. Par conséquent, il est difficile de détecter avec fiabilité des changements de seulement 2 % chez la patiente moyenne pendant cette période.

Rôle des bisphosphonates dans l'endocrinothérapie adjuvante

Les bisphosphonates sont reconnus comme un traitement efficace pour l'ostéoporose. Des études antérieures avec le clodronate et le risédronate ont démontré que les bisphosphonates pouvaient fournir une protection au squelette normal et prévenir la perte osseuse chez les femmes souffrant d'une insuffisance ovarienne induite par la chimiothérapie^{37,38}. Le rôle des bisphosphonates puissants dans la prise en charge de la perte osseuse induite par les IA a été examiné dans plusieurs études.

L'étude ABCSG-12 (*Austrian Breast Cancer Study Group-12*) a évalué les effets protecteurs de l'acide zolédronique chez des

Tableau 1 : Facteurs de risque d'ostéoporose⁵²

Principaux facteurs de risque	Facteurs de risque mineurs
Fracture de fragilité antérieure (après l'âge de 40 ans)*	Polyarthrite rhumatoïde
Âge (> 65 ans)*	Faible apport en calcium alimentaire
Faible densité minérale osseuse (score t 2,5)	Tabagisme
Antécédents familiaux de fractures ostéoporotiques*	Consommation excessive d'alcool
Fracture vertébrale par compression	Consommation excessive de caféine
Ostéopénie apparente sur les clichés radiographiques	(> 4 tasses par jour)
Hypogonadisme	Poids (< 57 kg)
Ménopause précoce (avant l'âge de 45 ans)	Perte pondérale > 10 % du poids à l'âge de 25 ans

*Facteurs de risque clé

femmes préménopausées assignées à un traitement par la goséréline (agoniste de la LHRH entraînant une suppression ovarienne réversible) en concomitance avec le tamoxifène ou l'anastrozole³⁹. Les 401 patientes incluses dans la sous-étude sur la DMO ont été évaluées, afin de déterminer la perte osseuse induite par le traitement endocrinien d'association et si l'on pouvait contrecarrer cette perte osseuse avec l'acide zolédronique. La DMO a été mesurée initialement et après un traitement endocrinien de 6 mois, et de 1 et 3 ans. La POITC était fréquente chez les patientes préménopausées recevant une endocrinothérapie d'association et la gravité augmentait avec la durée du traitement tel que mesuré par la DMO. La POITC a été plus sévère lorsque l'on a utilisé l'anastrozole en association avec la goséréline (-16 %, score t -1,6) *vs* le tamoxifène/la goséréline (-8 %, score t -1,0). Dans les groupes recevant un traitement avec l'acide zolédronique, les valeurs de la DMO étaient stables *vs* celles recevant une endocrinothérapie seule (DMO -12 %, score t -1,2) ($p < 0,0001$). Dans cette étude, l'acide zolédronique a contrecarré efficacement la POITC et le traitement par des bisphosphonates peut donc être envisagé chez les patientes présentant une POITC. Des mesures régulières de la DMO sont recommandées chez les patientes atteintes d'un cancer du sein recevant une endocrinothérapie d'association.

L'étude Z-FAST (É.-U)/ZO-FAZT (Europe) a également évalué les effets protecteurs de l'acide zolédronique *i.v.* sur l'os chez des femmes ménopausées recevant un traitement adjuvant par le létrozole et dont les scores t initiaux étaient $> 2,0$ ⁴⁰. Dans un groupe de traitement, l'acide zolédronique a été amorcé immédiatement pour la protection des os, alors que dans le deuxième groupe, le traitement a été retardé jusqu'au premier signe de perte de la DMO. Le paramètre primaire était la modification en pourcentage de la DMO au niveau de la colonne lombaire à 12 mois. Les résultats à un an de cette étude multicentrique ouverte avec répartition aléatoire suggèrent que l'administration initiale d'acide zolédronique prévient la POITC chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce et recevant un traitement adjuvant par le létrozole. La DMO de la colonne lombaire a augmenté de 2,02 % par rapport à la période initiale lorsque l'acide zolédronique a été amorcé au début du traitement par le létrozole comparativement à une réduction de la DMO de -2,61 % lorsque l'administration a été retardée, ce qui correspond à une différence globale de 4,63 % ($p < 0,001$) entre les deux groupes. Les marqueurs osseux sériques dans un sous-groupe de patients ($n = 226$) ont montré une suppression importante sur 12 mois en faveur de l'administration « immédiate » *vs* « retardée » de l'acide zolédronique. L'administration immédiate de l'acide zolédronique en association avec un traitement adjuvant par le létrozole chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce peut donc être une option thérapeutique sûre et efficace pour gérer la perte osseuse à 12 mois⁴¹. D'autres études et un suivi plus long sont nécessaires pour définir précisément les avantages potentiels du traitement par des bisphosphonates dans le contexte d'un traitement adjuvant par un IA pour le cancer du sein au stade précoce.

En résumé, les IA peuvent être associés à une perte osseuse chez les femmes ménopausées. Cependant, on ne connaît pas précisément la mesure et la durée de la perte osseuse excessive par rapport au placebo. Les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions rigoureuses concernant les effets indésirables sur la DMO, bien que les IA puissent entraîner un risque accru de fractures vertébrales, possiblement plus marqué chez les

Tableau 2: Recommandations suggérées pour les patients amorçant un traitement adjuvant avec des IA

- Évaluation des facteurs de risque d'ostéoporose et de fractures (tableau 1 et référence⁵²)
- DEXA initialement
- Mesures « d'hygiène des os » : modification du mode de vie favorisant la santé des os
 - Calcium
 - Vitamine D
 - Cessation du tabagisme
 - Consommation d'alcool limitée (< 2 unités par jour)
 - Activité physique accrue
- Envisager un traitement avec des bisphosphonates si le score test $\leq 2,5$ ou plus, ou si des facteurs de risque de fracture sont présents.

patientes présentant initialement une faible DMO et des facteurs de risque de perte osseuse accrue. L'identification précise des facteurs de risque d'ostéoporose pour chaque patiente devrait faciliter les décisions thérapeutiques lorsque l'on envisage d'amorcer un traitement par un IA ou de faire passer la patiente à un IA.

Prise en charge des risques, pour le métabolisme osseux, associés au traitement adjuvant par les IA

Le traitement endocrinien adjuvant avec un IA peut être considéré comme un facteur de risque de développement de l'ostéopénie/de l'ostéoporose et de fractures osseuses chez les femmes ménopausées en raison de la suppression importante des taux d'œstrogènes circulants et de la résorption osseuse accrue en résultant⁴². Dans la population générale des femmes ménopausées, l'ostéoporose est une affection traitable et que l'on peut prévenir, et cela devrait également être vrai chez les femmes recevant un traitement endocrinien adjuvant pour le cancer du sein au stade précoce. Ce processus commence par une évaluation précise initiale, suivie d'une surveillance continue avec ou sans interventions appropriées en vue de réduire le risque de futures fractures (tableau 2).

La prévalence de fractures vertébrales est un facteur prédictif important de futures fractures. Une étude menée par Lindsay et coll. a montré qu'un an après leur première fracture vertébrale, 20 % de ces femmes souffraient d'une deuxième fracture. De cela on peut conclure que les cliniciens doivent identifier et traiter avec un certain degré d'urgence toutes les patientes qui présentent des fractures vertébrales⁴³.

Résumé

Sur la base des résultats des études cliniques, l'American Society for Clinical Oncology (ASCO) a recommandé que l'hormonothérapie adjuvante optimale pour les femmes ménopausées dont le cancer du sein exprime des récepteurs hormonaux comprenne un IA comme traitement initial ou après un traitement par le tamoxifène⁴⁴.

La POITC et le cancer de la prostate

L'ostéopathie associée au cancer de la prostate est multifactorielle. Elle reflète les effets du traitement de cette maladie, soit le traitement androgéno-suppressif (TAS) qui entraîne une ostéoporose, ainsi que la forme métastatique de la maladie, dans laquelle plus de 80 % des hommes qui ont des métastases présentent une atteinte osseuse. De plus, comparativement aux hommes qui ne souffrent pas d'un cancer de la prostate, ceux dont la maladie n'est pas traitée présentent un risque élevé de complications squelettiques, incluant une faible masse osseuse et des fractures de fragilité⁴⁵.

Le TAS est fréquemment utilisé chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate, en particulier du fait que les données les plus récentes suggèrent un avantage progressif en termes de survie. Initialement le TAS consistait en une orchidectomie avec ou sans œstrogénothérapie d'appoint. Récemment les agonistes de la GnRH et les anti-androgènes sont devenus les TAS de choix. Une complication bien connue est l'ostéoporose. Parmi les hommes qui ont subi une orchidectomie, le risque de fractures osseuses est 2,5 fois plus élevé que le taux de fractures des témoins dans la communauté⁷. De plus, l'incidence cumulative des fractures chez les patients suivis pendant 10 ans était de 65 %⁴⁶. Plusieurs études prospectives ont examiné le taux de perte osseuse parmi des patients recevant un TAS. Les auteurs ont constaté une réduction de la DMO de 3 à 5 % par année⁴⁷. Pendant les deux premières années de TAS, la perte osseuse est progressive (perte allant jusqu'à 7 % par année chez les hommes jeunes après un TAS par une orchidectomie) et plus prononcée chez ceux présentant des facteurs de risque préexistants. Elle peut se stabiliser dans les années subséquentes, bien que chez certains patients, elle se poursuit lorsque la durée du TAS est prolongée⁴⁸. Des études ont également examiné le TAS intermittent. Cette forme de traitement – du moins pendant la durée de l'étude – a été associée à des taux réduits de perte osseuse, car la DMO se stabilise ou même augmente légèrement pendant la période de sevrage thérapeutique⁴⁹.

Les mécanismes par lesquels le TAS cause l'ostéoporose deviennent de plus en plus clairs et sont probablement multiples. Les androgènes, principalement la testostérone, entraînent la différenciation et la prolifération des ostéoblastes et stimulent également la production de facteurs de croissance, tels que le TFG- α et l'IGF-1, qui peuvent être importantes pour la multiplication des ostéoblastes. Cela explique, en partie, que la masse osseuse maximale est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. La carence en androgènes entraîne une réduction de la largeur vertébrale, et de la largeur du col du fémur, de plus la formation osseuse au niveau des unités multicellulaires de base (BMU) est réduite. Les œstrogènes sont également importants chez les hommes et proviennent surtout de l'aromatization des androgènes. Les androgènes et les œstrogènes sont nécessaires pour une croissance squelettique optimale. Les mécanismes de l'accroissement osseux sont probablement dus à des effets antirésorptifs et aux effets anaboliques directs et les œstrogènes sont également importants pour maintenir la masse osseuse chez les hommes adultes. Ces deux stéroïdes sexuels jouent donc un rôle dans la prévention de la perte osseuse et sont tous deux supprimés dans le TAS^{47,50}.

Étant donné que le développement de l'ostéoporose est très souvent asymptomatique jusqu'à l'apparition de fractures, la mesure de la DMO est nécessaire pour identifier cette affection. Des séries de mesures peuvent démontrer le taux de perte osseuse. La DEXA est la méthode de choix pour le diagnostic et le suivi.

La POITC produite par le TAS peut être inversée avec un traitement par des bisphosphonates. Cette classe de médicaments, les analogues stables de la pyrophosphatase, est le traitement de référence de l'ostéoporose chez les femmes et les hommes. Des études cliniques ont démontré leur efficacité dans la prévention et l'inversion de l'ostéoporose induite par le TAS. Les bisphosphonates puissants contenant de l'azote (pamidronate, alendronate, risédronate, ibandronate et zolédronate) inhibent certaines enzymes (p. ex. la farnasyl pyrophosphatase synthase, FPP)

dans la voie du mévalonate, en aval de l'HMG-CoA réductase, une enzyme qui joue un rôle d'étape cinétiquement limitante (qui est inhibée par les statines). L'inhibition de cette enzyme (FPP) prévient la prénylation des molécules de signalisation intracellulaire, ce qui entraîne la cessation de l'activité des ostéoclastes et la réduction de la survie cellulaire avec la mort par apoptose.

Les bisphosphonates puissants n'ont pas tous été évalués chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate, avec ou sans métastases. Parmi les bisphosphonates qui ont été le plus généralement évalués, on compte le pamidronate intraveineux et l'acide zolédronique plus puissant. Mise à part la réduction de la perte osseuse, des études ont évalué l'efficacité des bisphosphonates pour aider à soulager la douleur osseuse, réduire la charge métastatique et généralement diminuer le nombre d'événements liés au squelette (ÉLS)^{35,45}. Les résultats de ces études ont souvent été décevants ou équivoques. Cependant, les données les plus frappantes jusqu'à présent sont celles sur l'acide zolédronique i.v. qui, dans une étude de phase III chez des patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé et présentant des métastases osseuses, a diminué significativement la proportion de patients qui ont subi des complications squelettiques et a réduit la douleur squelettique durant l'étude de 15 mois⁵¹.

Le TAS est amorcé plus tôt et utilisé pendant des périodes plus longues chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate et il entraîne des complications squelettiques connues, incluant une perte osseuse accrue et le risque de fractures. On n'a pas proposé de lignes directrices définitives visant à résoudre ces questions et le problème associé du développement de métastases osseuses. Cependant, de nombreuses autorités sont d'accord sur le fait que des mesures pour protéger la santé du squelette et prévenir les ÉLS sont nécessaires^{47,49,50}.

Les recommandations standard pour le traitement de l'ostéoporose chez les hommes peuvent être appliquées pour les hommes présentant une POITC due au TAS. On peut évaluer la rapidité de la perte osseuse en mesurant la DMO initialement et après un an et possiblement en mesurant les biomarqueurs osseux initialement et après 3 à 6 mois⁴⁷.

Il existe peu de données concernant l'utilisation de bisphosphonates puissants et contenant de l'azote dans le cancer de la prostate. Si le cancer a métastasé aux os, les données d'études sur l'acide zolédronique i.v. semblent indiquer que c'est le traitement de choix. D'autres études sont en cours pour déterminer si l'emploi précoce de bisphosphonates peut en fait prévenir les métastases osseuses. Ainsi, le rôle des bisphosphonates dans la POITC spécifiquement liée au TAS continue à évoluer. Cependant, les médecins devraient connaître les effets négatifs du traitement androgéno-suppressif standard du cancer de la prostate et prendre des mesures pour réduire les risques associés aux traitements actuellement disponibles.

Robert G. Joss, M.D., FRCPC est directeur, Osteoporosis Centre, Division of Endocrinology and Metabolism, Hôpital St Michael et professeur de médecine, Université de Toronto.

Références

1. Brueggemeier RW, Hackett JC, Diaz-Cruz ES. Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocr Rev* 2005;26:331-45.
2. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:1609-1618.
3. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
4. Theriault RC. Pathophysiology and implications of cancer treatment induced bone loss. *Oncology* 2004;18(5):11-15.

5. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165-176.
6. Rosen LS. New generation of bisphosphonates: broad clinical utility in breast and prostate cancer. *Oncology* 2004;18(5):26-32.
7. Holzbierlein JM, Castle E, Thrasher JB. Complications of androgen deprivation therapy: prevention and treatment. *Oncology* 2004;18(3):303-309.
8. Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30(6):763-775.
9. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998;19:18-54.
10. Roodman GD. Biology of osteoclast activation in cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3562-3571.
11. Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002;55:210.
12. Teronen O, et al. MMP inhibition and down regulation by bisphosphonates. *Ann NY Acad Sci* 1999;878:453-465.
13. Sun Y, et al. Progression delay of prostate tumor skeletal metastatic effect by bisphosphonates. *J Urol* 1992;148:1270-1273.
14. Saad F. Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: Rationale for bisphosphonate use and results of a phase III trial with zoledronic acid. *Semin Oncol* 2002;29(6):19.
15. Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *European Urology* 2004;45:26.
16. Clemons MJ, et al. Tamoxifen (Nolvadex): a review. *Cancer Treat Rev* 2002;28(4):165-180.
17. Early breast cancer trialists collaborative group. Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival. An overview of the randomized trials. *Cancer* 2005;365:1687.
18. MacGregor JJ, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacol Rev* 1998;50:151.
19. Baum M, Buzdar A. The current status of aromatase inhibitors in the management of breast cancer. *Surg Clin N Am* 2003;83:973.
20. Coleman RE, Rubens A. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61.
21. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
22. Kanis J, McCloskey E, Powles T, et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79(7-8):1179-81.
23. Powles T, Hickish T, Kanis J, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy pre-menopausal and post-menopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14(1):78-84.
24. Fisher B, Costantino J, Wickerham D, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
25. Cosman F, Lindsay R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. *Endocr Rev* 1999;20(3):418-34.
26. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al, for the ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-2.
27. The ATAC ('Arimidex', Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of post-menopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131-9.
28. Locker G, Eastell R. The time course of bone fractures observed in the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:25 (Abstract 98).
29. Eastell R, Adams J. Results of the 'Arimidex' (anastrozole), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial: effects on bone mineral density and bone turnover. ATAC Trialists' Group. *Ann Oncol* 2002;13:32 (Abstract 113PD).
30. Jakesz R, Kaufmann M, Gnant M, et al. Benefits of switching postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: combined results from 3,123 women enrolled in the ABCSG Trial 8 and the ARNO 95 trial. Data presented at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8th 2004, San Antonio, Texas (Abstract 2).
31. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, et al. Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. Presented at the 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 3-6 2003, San Antonio, Texas (Abstract 3).
32. Thurlimann B, Keshaviah A, Mouridsen H, et al. BIG-198: Randomized double-blind phase III study to evaluate letrozole vs. tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for post-menopausal women with receptor-positive breast cancer. Data presented at the 2005 ASCO Annual Meeting, May 13-17, 2005, Orlando, Florida (Abstract 511).
33. Goss P, Ingle J, Martino S. Updated analysis of the NCIC CTG MA-17 randomized placebo controlled trial of letrozole after five years of tamoxifen in post-menopausal women with early stage breast cancer. *J Clin Oncology* 2004;22 (Suppl. 14):847 (Abstract).
34. Coombes C, Hall E, Gibson L, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in post-menopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
35. Coombes C, Hall E, Snowden C, et al. The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in post-menopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen - updated analysis. Data presented at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8th 2004, San Antonio, Texas (Abstract 3).
36. Coleman R, Banks L, Hall E, et al., on behalf of the Intergroup Exemestane Study (IES). Intergroup Exemestane Study: 1 year results of the bone sub-protocol. Data presented at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8, 2004, San Antonio, Texas (Abstract 401).
37. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki, et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in pre-menopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1344-7.
38. Delmas P, Balena R, Confraveux E, et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997;15(3):955-62.
39. Gnant M, on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Zoledronic acid effectively counteracts Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL) in pre-menopausal women receiving adjuvant goserelin and tamoxifen or goserelin and anastrozole for hormone-responsive breast cancer. Data presented at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8, 2004, San Antonio, Texas (Abstract).
40. Brufsky A, Harker G, Beck T, et al. Zoledronic acid for prevention of cancer treatment-induced bone loss in post-menopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: preliminary results of the Z-FAST trial. Data presented at the 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 8, 2004, San Antonio, Texas (Abstract 1114).
41. Brufsky A, Harker W, Beck J, et al. Zoledronic acid effectively inhibits cancer-treatment induced bone loss in post-menopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12 months BMD results of the Z-FAST trial. Data presented at the 2005 ASCO Annual Meeting, May 13-17, 2005, Orlando, Florida (Abstract 533).
42. Hillner B, Ingle J, Chlebowski R, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(21):4042-57.
43. Lindsay R, Silverman S, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320-3.
44. Winer EP, et al. 2005 American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619.
45. Dawson NA. Therapeutic benefit of bisphosphonates in the management of prostate cancer related bone disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(5):705.
46. Melton JL, et al. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J Urol* 2003;169:1747.
47. Ross RW, Small EJ. Osteoporosis in men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;167:1952.
48. Kiratli BJ, et al. Progressive disease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001;57:127.
49. Higano CS. Management of bone loss in men with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:559.
50. Smith MR. Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drugs Aging* 2003;20(3):175.
51. Saad F, et al. A randomized placebo controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458.
52. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2005;16(6):581-9. Epub 2004 Dec 23.
53. Brown J, Josse R. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* 2002;167:1-34.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr Raphaël Bélanger, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à une subvention à l'éducation de
sanofi-aventis