

Cancer du sein

Les traitements systémiques adjuvants et au stade métastatique

S. Anchisi^a, M. Stalder^b, R. Obrist^{a,c}, M. Suleiman^d, L. Perey^e

Traitements adjuvants

Le but des traitements adjuvants est de diminuer le risque de récurrence et de réduire la mortalité due au cancer du sein après le traitement local d'un stade précoce. La réalisation d'études randomisées et de méta-analyses a permis de définir plus clairement les groupes à risque de patientes pour lesquels ces traitements adjuvants sont indiqués [1, 2, 3].

Hormonothérapie

Un traitement de **tamoxifène 20 mg/j pendant 5 ans réduit** le taux de rechute de 47% et **le taux de mortalité de 26% à 10 ans**, chez les patientes dont la **tumeur exprime les récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone (RH+)***. Cet effet bénéfique est observé quelque soit l'âge, le stade ganglionnaire et l'administration ou non d'une chimiothérapie. Ce traitement diminue de manière significative l'incidence des tumeurs du sein contralatérales. La prise de tamoxifène induit un risque de complications thromboemboliques et de cancer de l'endomètre. Ces risques cependant sont incomparablement plus faibles que les bénéfices attendus en terme de diminution de la mortalité [4, 5].

Chez les patientes préménopausées avec tumeur RH+, la suppression de la fonction ovarienne soit par castration chirurgicale, soit par radiothérapie diminue significativement le taux de rechute et la mortalité par rapport au groupe sans traitement systémique [6]. L'efficacité de l'ablation chimique par agoniste du LH-RH, associée ou non au tamoxifène, a également été évaluée dans cette situation. Il est trop tôt pour en tirer des conclusions définitives.

L'utilisation d'autres traitements hormonaux à la place ou en association au tamoxifène, comme le torémifène ou les inhibiteurs de l'aromatase (chez les femmes postménopausées), fait l'objet de plusieurs études en cours.

Le consensus actuel est que **toute patiente avec un cancer du sein invasif RH+ de plus de 1 cm devrait bénéficier d'une thérapie adjuvante par tamoxifène pendant 5 ans.**

Chimiothérapie

Une chimiothérapie administrée **durant 3 à 6 mois augmente** la survie sans rechute et **la survie globale chez les patientes jusqu'à 70 ans** (les données manquent encore pour les patientes plus âgées) [7]. Ce bénéfice est supérieur chez les femmes de moins de 50 ans par rapport à celles de plus de 50 ans avec une réduction du risque de rechute de 35% contre 20% et de décès de 27% contre 11% (tabl. 1).

Types de chimiothérapie

Les consensus récents aboutissent aux conclusions suivantes [1-3]:

L'association de **2 agents ou plus** est supérieure à une monochimiothérapie. Une diminution de dose, non motivée par des critères liés aux toxicités observées, diminue également le bénéfice attendu. Il faut donc administrer les doses telles que décrites dans les publications de références (dose seuil) et respecter les intervalles entre les cycles.

Les chimiothérapies à base d'**anthracycline** (épirubicine ou doxorubicine) **apparaissent supérieures** aux régimes de types CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil) avec un gain de survie significatif à 10 ans de 3,5%. Ce gain n'est pas significatif chez les patientes sans atteinte ganglionnaire (NO). Les anthracyclines ne semblent pas associées à une surmortalité cardiaque.

Chez les patientes avec tumeurs RH+, la **chimiothérapie associée au tamoxifène** apporte un bénéfice de survie par rapport à la chimiothérapie en préménopause et au tamoxifène en postménopause. Une association doit donc être proposée en particulier lors de métastases ganglionnaires axillaires (N+).

La place des taxanes (taxol, taxotère) reste à définir. Les résultats d'une première étude randomisée sont pondérés par une analyse avec un suivi plus long des patientes. Celle-ci ne démontre plus de bénéfice pour le groupe des patientes avec une tumeur RH+. Le bénéfice sur la survie sans rechute persiste chez les patientes RH- mais tend à diminuer par rapport aux présentations précoces. Par ailleurs 2

^a Oncologie, Hôpital de Sion

^b Sierre

^c Institut central des hôpitaux valaisans

^d Radio-oncologie, Hôpital de Sion

^e Morges et centre coordonné d'oncologie CHUV

* L'analyse des récepteurs hormonaux se fait généralement en immunohistochimie. On considère qu'une tumeur est RH+ si 10% (1% pour certains experts) ou plus des cellules sont positives. Ceci concerne environ 60 à 80% des patientes selon l'âge et la définition adoptée pour déterminer RH+.

Correspondance:
Dr Anchisi Sandro
Médecin adjoint oncologie
Hôpital de Champsec
CH-1950 Sion

sandro.anchisi@hopsion.vsnet.ch

autres études randomisées ne démontrent pour l'instant aucun bénéfice du traitement comprenant un dérivé taxane.

Il n'y a **aucune donnée convaincante pour considérer une intensification de dose** de chimiothérapie, avec sauvetage par cellules souches hématopoïétiques, en dehors d'un protocole d'étude.

Chimiothérapie préopératoire (néoadjuvante):

L'administration d'une chimiothérapie préopératoire à base d'anthracycline ne montre pas de

différence de survie sans rechute et de survie globale par rapport à son administration postopératoire [8]. Un nombre significativement plus élevé de patientes a pu bénéficier d'une chirurgie conservatrice du sein après chimiothérapie néoadjuvante (67% contre 60%). Le taux de réponse clinique complète était de 36%, le taux de réponse pathologique complète de 12%. De nombreuses études sont en cours pour déterminer qu'elle est l'association la plus efficace.

Cette stratégie est certainement à privilégier chez les patientes avec **cancer du sein localement avancé ou inflammatoire**. Dans cette situation, certaines équipes évaluent la possibilité de s'abstenir de chirurgie lors de réponse complète et de n'effectuer alors qu'une radiothérapie complémentaire. Une chimiothérapie préopératoire devrait être discutée lorsqu'une **chirurgie conservatrice n'est pas possible d'emblée**.

Autres traitements en situation adjuvante

L'administration de biphosphonates ne devrait être effectuée que dans le cadre d'études. Les résultats publiés avec le clodronate sont discordants.

L'utilité d'un traitement adjuvant par anticorps monoclonal (trastuzumab) dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique HER2 est testée dans des études randomisées. La détermination de HER2 manque encore de standardisation.

Choix des traitements en fonction des groupes à risque

La détermination des groupes à risque repose toujours sur les **facteurs pronostiques standards** tels que le **status ganglionnaire (N)**, la **taille de la tumeur (T)**, la détermination des **récepteurs hormonaux** pour les œstrogènes et la progestérone, et l'**âge** de la patiente.

Pour les patientes N0 qui présentent moins de 10% de risque de rechute à 10 ans (groupe à risque faible), un traitement adjuvant n'est pas indiqué de routine.

Pour les autres patientes N0 (groupe à haut risque) et toutes les patientes avec atteinte ganglionnaire (N+) un traitement adjuvant est proposé (tabl. 2).

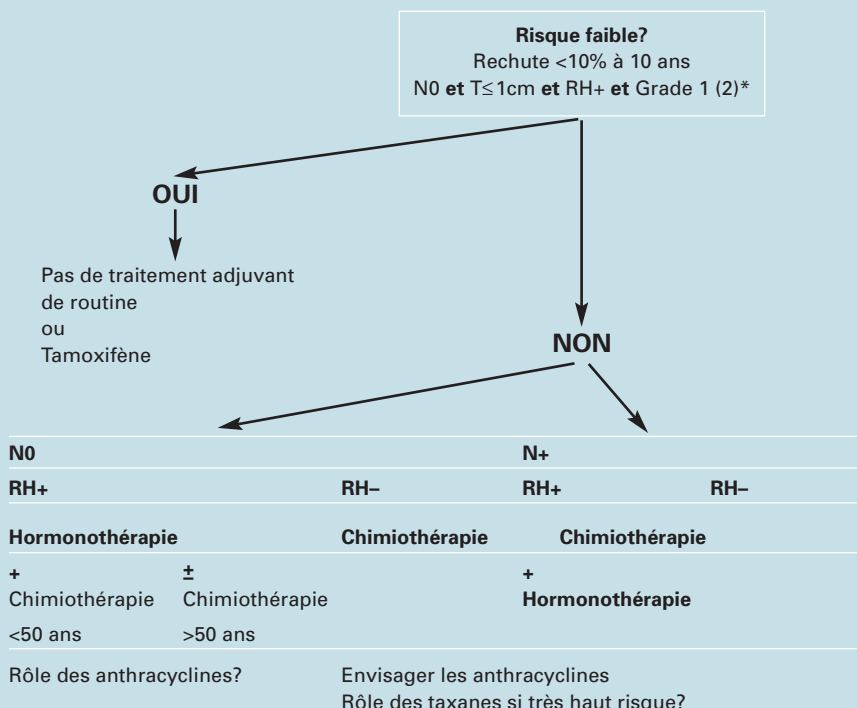
Traitement des stades métastatiques

L'apparition de métastases signe encore aujourd'hui pour la très grande majorité des patientes une évolution fatale avec une médiane de survie de 2 à 2,5 ans. Dans cette situation les traitements systémiques ne sont pratiquement **jamais curatifs**. Par contre, ils permettent souvent d'**améliorer le confort de survie** et sont susceptibles d'**augmenter légèrement la survie** [9].

Tableau 1.
Survie à 10 ans après cancer du sein.

Age	Status ganglionnaire	sans chimiothérapie	avec chimiothérapie	Gain absolu
<50 ans	N+	42%	53%	11%
	N-	71%	78%	7%
>50 ans	N+	46%	49%	3%
	N-	67%	69%	2%

Tableau 2.
Choix des traitements systémiques adjuvants en fonction des groupes à risque.



* certains experts considèrent également que les sous types histologiques tels que les carcinomes tubulaires ou mucineux jusqu'à 2 cm et G1 et RH+ et N0 comme pouvant justifier l'abstention d'une chimiothérapie.

Les patientes de 35 ans ou moins sont à considérer comme présentant un risque plus élevé. La présence d'une lymphangite carcinomateuse péri-tumorale est également considérée par certains experts comme un facteur de risque.

Hormonothérapie

En raison de ses effets toxiques minimes, une hormonothérapie doit être considérée chez toute **patiente métastatique** avec une **tumeur RH+** et ne nécessitant pas une action anti-tumorale rapide (des métastases viscérales extensives sont probablement mieux contrôlées au départ par une chimiothérapie).

Les thérapies hormonales envisageables sont multiples:

L'ablation ovarienne, chirurgicale, par radiothérapie ou chimique (agoniste du LHRH), est une option chez les femmes non ménopausées. Parmi les **anti-œstrogènes**, le **tamoxifène** est le plus ancien et le plus connu. Le tamoxifène possède à la fois une activité anti-œstrogénique et œstrogénique [5]. De nouveaux anti-œstrogènes ont été développés avec une activité anti-œstrogénique plus puissante et des propriétés agonistes plus faibles ou sélectives selon les tissus, voire inexistantes (anti-œstrogènes purs). Le torémifène (Fareston®) est actuellement enregistré pour le traitement des situations métastatiques. Les taux de réponse observés sont comparables au tamoxifène chez les femmes post-ménopausées. Le Fulvestrant (Faslodex®), anti-œstrogène pur, disponible sous forme injectable dépôt seulement, a également démontré son efficacité en situation métastatique, parfois même chez certaines patientes considérées comme résistantes au tamoxifène.

Les inhibiteurs de l'aromatase ne sont utilisés que chez les femmes ménopausées. L'aromatase est un complexe enzymatique actif dans la biosynthèse des œstrogènes à partir des androgènes. Cette synthèse se fait principalement au niveau ovarien chez les femmes préménopausées. Il y a également une synthèse extra-gonadique (graisse, muscle, foie) à partir de l'androstènedione produite par les surrénales. L'aminoglutéthimide (Orimétène®) représente la première génération des inhibiteurs non stéroïdien de l'aromatase. Son action non sélective nécessitait la prescription simultanée de corticostéroïdes. Ce sont essentiellement les médicaments

de la troisième génération qui sont actuellement d'un grand intérêt [10]. **L'exémestane** (Aromasin®) est un inactivateur stéroïdien, alors que le **létrozole** (Femara®) et l'**anastrozole** (Arimidex®) sont des inhibiteurs non stéroïdiens.

Les progestatifs, représentés par l'acétate de mégestrol, ne sont utilisés qu'après échec du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase. Ces derniers ont, en effet, démontré une efficacité équivalente voire, dans certaines études, une amélioration de la survie globale par rapport à l'acétate de mégestrol avec moins d'effets secondaires, tels que prise de poids et événements thromboemboliques.

Le **choix du traitement hormonal** en situation métastatique dépend du status hormonal de la patiente (pré- ou postménopause) et du moment de la survenue des métastases par rapport à un éventuel traitement adjuvant par tamoxifène (à distance, pendant le traitement adjuvant de tamoxifène ou moins d'un an après l'arrêt du tamoxifène).

Pour les femmes préménopausées qui n'ont jamais reçu de traitement hormonal, **l'ablation de la fonction ovarienne** est le traitement de choix, le **tamoxifène** est une deuxième alternative. Certaines études ont montré un bénéfice de l'association d'agoniste du LH-RH et du tamoxifène. Les inhibiteurs de l'aromatase dans cette situation ne sont pas actifs en raison des taux élevés d'œstrogènes produits par les ovaires. **L'acétate de mégestrol** constitue l'hormonothérapie de troisième ligne.

Chez les patientes post-ménopausées, le **tamoxifène** reste l'hormonothérapie de première ligne avec, comme alternative possible, le torémifène. Les **inhibiteurs de l'aromatase** sont en passe d'être considérés en première ligne. Des études ont montré que leur efficacité comme hormonothérapie de première ligne en situation métastatique était supérieure à celle du tamoxifène, sans bénéfice de survie globale cependant. Leur utilisation, de préférence au tamoxifène, doit être considérée chez les patientes à haut risque thromboembolique.

La réponse au traitement hormonal est lente. Elle prend plusieurs semaines. L'évaluation de la réponse n'est pas toujours facile, notamment lorsque la maladie métastatique ne touche que l'os. Il faut donc se garder d'interrompre un traitement sans une évidence claire de progression. Chez un petit nombre de patientes, un phénomène appelé «flare», se manifestant par une accentuation de douleurs osseuses, une augmentation éventuelle de lésions des tissus mous, une hypercalcémie, peut s'observer au début d'un traitement hormonal (tamoxifène, acétate de mégestrol). De même le taux du marqueur CA 15-3 peut s'élever transitoirement durant les 2 premiers mois du traitement. Ces phénomènes n'empêchent pas une réponse ultérieure au traitement en cours.

Tableau 3. Chimiothérapie du cancer du sein métastatique.

Médicaments majeurs	Médicaments mineurs	Polychimiothérapies fréquemment utilisées
Docetaxel	5-Fluorouracil (5FU)	5FU-adriamycine/épirubicine-cyclophosphamide. (FAC, FEC)
Adriamycine	Cyclophosphamide	Epirubicine-platine/carboplatine-5FU (ECF, ECarboF)
Epirubicine	Methotrexate	Adriamycine-taxol/taxotere
Paclitaxel	Platine (cisplatine, carboplatine)	Cyclophosphamide-methotrexate-5FU (CMF)
Vinorelbine	Capécitabine	etc.

Lorsqu'une patiente a répondu à un premier traitement hormonal ou a bénéficié d'une longue période de stabilité de sa maladie métastatique, les chances d'efficacité d'une autre hormonothérapie sont tout à fait raisonnables, bien qu'elles diminuent pour chaque nouvelle thérapie hormonale.

Chimiothérapie

Les comparaisons de séries historiques et l'analyse des études comparant des chimiothérapies entre elles, permettent d'estimer que la chimiothérapie prolonge la survie médiane d'environ 3 à 5 mois chez les patientes avec une maladie métastatique. En analyse multivariée, les **facteurs pronostiques de survie** à ce stade sont un bon état général (index performance 0-1), des LDH normales, l'absence de traitement adjuvant, un intervalle >2ans depuis le traitement primaire, moins de 3 sites métastatiques et l'absence de métastases hépatiques et/ou cérébrales. L'obtention d'une réponse complète avec une chimiothérapie à base d'anthracycline semble être également un facteur pronostique indépendant avec une survie à 5 ans de 35%, à 10 ans de 15% et une survie médiane de 43 mois contre 5 mois lors de maladie progressive.

Parmi les très nombreux médicaments disponibles, une douzaine, alliant une bonne efficacité (20 à 40% de taux de réponse globale) et une tolérance acceptable sont d'utilisation courante. Dans le but d'obtenir un meilleur index thérapeutique, ils sont souvent administrés en **association** (tabl. 3). Ceci permet d'obtenir des **taux de rémission** plus élevés, atteignant les **70**

à 80% en première ligne, d'une **durée de 10 à 14 mois**, et souvent une meilleure palliation. Il convient de favoriser les régimes évalués de manière prospective qui produisent les taux de rémissions les plus élevés avec des effets secondaires minimaux et si possible une amélioration de la qualité de vie. Le bénéfice d'une chimiothérapie est maximal en 1^{re} ligne. Les taux de rémission en 2^e ligne sont plus bas et leur durée plus courte. Après échec des anthracyclines, des rémissions sont possibles avec les taxanes ou la vinorelbine. L'indication à des traitements de 3^e ou X^e ligne doit être évaluée avec précaution et discutée avec chaque patiente, des rémissions de bonne qualité sont rarement obtenues. Les traitements d'entretien, tout en prolongeant la durée jusqu'à la rechute n'influencent pas la survie.

Anticorps monoclonaux

Le **récepteur du facteur de croissance épidermique HER2** est exprimé en surface des cellules cancéreuses de la tumeur primaire chez 25 à 30% des femmes. Le trastuzumab (Herceptin®) est un **anticorps** monoclonal (humanisé d'origine murine) dirigé **contre HER2** actuellement utilisé dans le traitement des stades métastatiques. La surexpression dans cellules tumorales de HER2 permet l'identification des femmes qui pourrait profiter d'un tel traitement. Son administration est possible en ambulatoire, avec les précautions habituelles pour toute perfusion de protéines. Des réactions allergiques et des chutes de pression sont rares, des frissons et de la fièvre plus fréquents (40%). La possibilité d'effets secondaires cardiaques chez les patientes exposées aux anthracyclines nécessite une surveillance cardiologique appropriée. Le trastuzumab seul induit des rémissions d'une durée de plusieurs mois chez 10 à 15% des patientes, même après une ou deux lignées de chimiothérapies. Son association en première ligne avec une chimiothérapie d'adriamycine (ou épriubicine) et cyclophosphamide ou de paclitaxel seul a démontré une amélioration de la survie à une année (33% contre 22%) dans une étude randomisée [11]. La place définitive du trastuzumab reste à définir, mais il représente déjà une possibilité de traitement supplémentaire bienvenu.

Quintessence

- Au stade localisé, un traitement systémique adjuvant devrait être proposé à toutes les patientes, en dehors de celles présentant un cancer <1 cm, N0, RH+, bien différencié.
- Une hormonothérapie adjuvante devrait être instaurée lorsque la tumeur primaire est récepteurs hormonaux positifs (RH+).
- Une chimiothérapie adjuvante est proposée lorsque la tumeur est récepteurs hormonaux négatifs (RH-) et/ou lors d'une atteinte ganglionnaire positive (N+).
- Au stade métastatique, un traitement systémique améliore très souvent la qualité de vie et peut discrètement prolonger la survie.
- L'hormonothérapie est le traitement de 1^{re} intention lorsque la tumeur est RH+ et l'atteinte métastatique limitée et/ou peu agressive.
- Si une réponse clinique rapide est souhaitable, il faut considérer l'administration d'une chimiothérapie.
- Lors de métastases osseuses, un traitement prophylactique de biphosphonates devrait être proposé.

Autres

Traitements locaux

L'indication à un traitement local doit toujours être évaluée lors de lésions métastatiques symptomatiques: **chirurgie** prophylactique lors de menace de fracture du squelette porteur, chirurgie de décompression lors d'atteinte médullaire, drainage et pleurodèse lors d'épanchements. La **radiothérapie** joue un rôle très

important dans cette situation, à visée antalgique ou décompressive (douleurs dues à des métastases osseuses, les métastases cérébrales, obstructions bronchiques, etc.), ou après chirurgie d'une métastase.

Biphosphonates

L'administration de biphosphonates permet de **diminuer** et de **retarder les complications osseuses** (fracture, compression médullaire, radiothérapie ou chirurgie, hypercalcémie) chez les patientes avec métastases osseuses. Dans une étude randomisée, une perfusion de pami-

dronate 90 mg toutes les 4 semaines montre un bénéfice persistant au moins jusqu'à deux ans. Il convient d'instaurer un tel traitement chez les patientes présentant une maladie métastatique osseuse (au moins chez celles sans maladie métastatique parenchymateuse étendue).

Remerciements

Au Prof. Dr Bruno Truniger et au Dr Urs Auf der Maur tous deux de Lucerne, pour leur lecture critique du manuscrit et leurs propositions très constructives.

Références

- 1 Goldhirsh A, Glick J, Gelber R, Senn HJ. Meetings highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-8.
- 2 http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_intro.htm
- 3 <http://www.cma.ca/cmaj/vol-164/issue-2/breastcpg/guideline7rev.htm>
- 4 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451-67.
- 5 Osborne CK. Tamoxifène in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-18.
- 6 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348:1189-96.
- 7 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- 8 Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese R, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
- 9 Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339: 974-84.
- 10 Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:881-94.
- 11 Slamon DL, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.