

Le cancer du sein métastatique

Définitions actuelles, épidémiologie, présentations cliniques

E. Luporsi

Introduction

Le pronostic du cancer du sein métastatique reste un problème majeur pour l'oncologue ; depuis ces sept dernières années, les progrès thérapeutiques, du fait des nouveaux traitements mais aussi de l'évaluation de nouvelles stratégies, montrent une amélioration significative de la survie. De plus, les soins de support et la prise en charge psychologique ont modifié considérablement le contexte de cette maladie. La meilleure connaissance des facteurs biologiques est une donnée capitale pour les données à venir et devrait permettre de sélectionner les populations dans le cadre des essais cliniques.

Les tumeurs évoluées ou métastatiques entrent dans le cadre de la multidisciplinarité et l'édition récente de guidelines montre tout l'intérêt d'une structuration des stratégies thérapeutiques dans le but d'une prise en charge optimale. La participation des patientes à ces guides de bonne pratiques nous a fait bannir ces deux dernières années les termes de maladie non curable et de maladie chronique au profit de traitement adapté en fonction de l'évolution de la maladie.

Définitions actuelles

Types de maladie métastatique

Deux formes sont décrites classiquement : le *cancer du sein métastatique d'emblée* qui représente 1 % des cas de cancer et plus fréquemment le cancer du

sein traité au stade précoce qui *devient métastatique* au cours du temps. On parle également de cancer du sein au stade IV.

Il s'agit d'une maladie hétérogène avec deux extrêmes : la maladie peut être à progression rapide avec de nombreuses localisations viscérales, résistantes à l'hormonothérapie et ou à la chimiothérapie avec une survie courte ou bien la maladie est indolente, lente d'évolution avec métastases osseuses par exemple, sensibles à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie avec plusieurs années de survie.

Les facteurs qui peuvent expliquer la différence sont : l'intervalle libre sans maladie par rapport au traitement adjuvant, le statut des récepteurs hormonaux, les sites de la maladie métastatique, le volume de la maladie métastatique, le *performance status* et les co-morbidités, le statut HER2-neu et la réponse au premier traitement (hormonothérapie et/ou chimiothérapie). Cependant, il y a certains facteurs liés à l'individu qui ne sont pas identifiés et qui sont importants à évaluer et ceci ne peut être réalisé qu'en mettant en place des bases de données.

Survie de la maladie métastatique

Les deux objectifs du traitement d'un cancer du sein métastatique sont de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie. La connaissance d'un taux de réponse à un traitement donné permet de déterminer la probabilité qu'une maladie de répondre à ce traitement. Cette probabilité doit être mise en balance avec la toxicité potentielle du traitement envisagé.

L'objectif de la survie globale en situation métastatique n'est plus l'élément majeur mais c'est la *survie sans progression* qui a pris le pas ces dernières années. L'efficacité des traitements adjuvants rend complexe la prise en charge du cancer du sein métastatique. Les stratégies thérapeutiques, en particulier avec l'utilisation des thérapeutiques ciblées, ont modifié la maladie avec des périodes plus longues de rémission.

Si la survie à 5 ans dans les stades précoces est de 80 %, la médiane de survie, pour les stades métastatiques, est comprise entre 18 et 30 mois (1, 2). Actuellement, de nombreuses évolutions thérapeutiques ont vu le jour ces dernières années et on assiste à une survie sans progression significative (3). De nombreuses stratégies thérapeutiques ont leur place, qu'il s'agisse de chimiothérapie anticancéreuse, de thérapeutiques ciblées, d'immunothérapie, d'hormonothérapie mais également de radiothérapie et de chirurgie. La recherche clinique a une place de choix dans le cancer du sein métastatique

et toute patiente devrait avoir la possibilité de rentrer dans un essai clinique, si les critères d'inclusion le permettent.

Les recommandations pour la pratique clinique et les conférences de consensus sont plus nombreuses. Ainsi le groupe de travail des recommandations de Saint-Paul-de-Vence (2007)¹ et le groupe de travail allemand d'oncologie gynécologique (2006)² ont émis des recommandations. La *probabilité de réussite du traitement en situation métastatique* repose sur des facteurs prédictifs :

- la positivité des récepteurs hormonaux sur la tumeur primitive et sur les métastases ;
- la réponse à une première ligne d'hormonothérapie induira la réponse à une deuxième ligne ;
- la réponse à une première ligne de chimiothérapie induira une réponse à une deuxième ligne ;
- la présence de métastases osseuses nécessitera des biphosphonates.

Épidémiologie

Certaines données peuvent être estimées. En France, l'incidence du cancer du sein est de 42 000 nouveaux cas de cancer du sein infiltrant par an. Grâce au dépistage, à la prise en charge plus précoce et plus adaptée, la mortalité est stable depuis 1975. Le cancer du sein est responsable de 8 800 décès par an. La survie médiane des cancers du sein métastatique est de 2 à 3 ans. Donc 43 700 patientes par an vivent en France avec un cancer du sein métastatique.

Le nombre de patientes métastatiques ne diminue pas au cours du temps ; si on note des intervalles libres de métastases plus importants, les explications peuvent être multiples, tumeurs plus petites (du fait du diagnostic plus précoce lié au dépistage), diagnostic anatomopathologique plus précis (marqueurs de risque de rechute : HER2, embolies vasculaires...), doses plus fortes données lors du traitement adjuvant et nouvelles molécules prescrites ces six dernières années.

1. Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2007, Springer (sous presse).

2. Von Minckwitz Evidence-based treatment of metastatic breast cancer, 2006. Recommendations by the AGO Breast Commission.

Présentations cliniques

Le *jugement clinique* basé sur le tableau clinique est le guide le plus pertinent de la stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique.

Les synthèses méthodiques de la littérature permettent de dégager des situations cliniques qui seront des facteurs décisionnels dans la décision de la stratégie thérapeutique.

Existence d'un traitement adjuvant

Le *délai entre le traitement initial et l'apparition de la première métastase* est un élément à prendre en compte (4, 5). Plus l'intervalle libre entre la tumeur initiale et la survenue de la maladie métastatique est long, meilleur sera le pronostic et cela quel que soit le type de métastases (cutanées, osseuses ou viscérales). Pour certains auteurs, la valeur pronostique diminue ou disparaît s'il y a eu une chimiothérapie adjuvante et surtout si celle-ci n'a pas été associée à une hormonothérapie. L'intervalle libre défini est en général inférieur à 6 mois, entre 6 mois et un an et supérieur à 1 an.

Le *type de traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou hormonothérapie)* (6, 7) a son importance mais l'étude de la littérature est difficile à interpréter car deux éléments sont intriqués : l'existence d'une résistance au traitement et le fait de sélectionner les patientes car celles qui ont une tumeur plus agressive reçoivent une chimiothérapie. Pour l'hormonothérapie, on manque de recul par rapport aux antiaromatases. Les données de la méta-analyse de EBCTG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) pourront nous apporter des éléments supplémentaires. Une évolution sous hormonothérapie serait péjorative, mais dans certaines études l'état des récepteurs hormonaux était inconnu.

Type de métastase (8-10)

Classiquement, on distingue deux grands types de métastases : les métastases *viscérales* et les *autres*, en particulier les métastases osseuses ou cutanées. L'urgence thérapeutique sera fonction du type de la localisation métastatique en particulier hépatique, pulmonaire et séreuse. L'existence de métastases cérébrales est une entité à prendre en compte de façon particulière. Il existe une relation entre le site de la métastase et les caractéristiques de la tumeur pri-

mitive : les métastases localisées au niveau cutané ou des parties molles et osseuses sont plus fréquentes dans des tumeurs mieux différenciées de grade SBR I ou II et surviennent plus tardivement, le plus souvent pour les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs, alors que les métastases hépatiques pulmonaires et cérébrales et les sites métastatiques multiples s'observeront le plus souvent dans les cas de tumeurs de grade III avec des récepteurs d'estrogène et de progestérone négatifs. Les métastases hépatiques et cérébrales seraient plus fréquentes pour les tumeurs de type « basal-like » définies par le profil RE- RP- HER2-.

Après métastase osseuse, la dissémination viscérale secondaire est un facteur pronostique discuté dans la littérature, péjoratif pour certains et sans influence pour d'autres. La survenue de localisation osseuse après une métastase viscérale initiale a un meilleur pronostic que les métastases viscérales exclusives.

Nombre de métastases (11)

Le nombre est un facteur péjoratif : plus le nombre de sites ou le nombre de métastases dans un site est grand, plus le pronostic est aggravé.

Facteurs liés à la tumeur primitive (12, 13)

Ceux-ci ont un poids pronostique moins important que les caractéristiques propres de la métastase. Plus l'envahissement ganglionnaire est élevé, plus la survie en phase métastatique est courte. Plus la taille tumorale histologique est importante, moins bon sera le pronostic. Le pronostic de la maladie métastatique est plus mauvais pour les grades SBR III par rapport aux grades I et II.

Pour les formes lobulaires, les sites métastatiques sont plus volontiers abdominaux mais le type histologique n'influence pas la survie en phase métastatique.

L'existence de récepteurs hormonaux et du statut HER2 sur la tumeur initiale et/ou sur la métastase est à prendre en compte.

Éléments propres à la patiente (14, 15)

L'âge réel physiologique et l'espérance de vie sont des éléments importants à prendre en compte : les patientes âgées auraient un pronostic plus mauvais

mais ce facteur est discuté car ces patientes n'ont pu accéder aux essais thérapeutiques. Le fait que la patiente soit ménopausée ou pas est un élément qui intervient dans la décision thérapeutique.

Le *performance status* intervient dans le pronostic, plus celui-ci est mauvais moins bon est le pronostic.

L'état général et les co-morbidités sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

Cas particuliers des métastases d'emblée (16)

Les facteurs pronostiques sont le nombre de métastases, leur localisation, l'envahissement ganglionnaire et les récepteurs hormonaux. Il n'y a pas d'études comparant de façon directe la survie des formes métastatiques d'emblée et des formes métastatiques secondaires, mais la survie est meilleure en cas de métastases osseuses initiales d'emblée, c'est une situation qui est cependant rare.

Perspectives

La disponibilité de nouvelles molécules efficaces permet de proposer aux malades différentes associations et stratégies thérapeutiques. Les notions de qualité de vie ou de soins ambulatoires se développent notamment au travers des réseaux de soins. Cependant, de nombreuses questions restent en suspens : définition des facteurs pronostiques et de sous-populations afin d'optimiser les prises en charge, enchaînement des traitements, utilisation de toutes les nouvelles thérapeutiques, durée optimale des traitements.

La dynamique révélée par les nombreuses études cliniques menées dans le monde montre que les cliniciens et les industriels sont très sensibles à l'amélioration de la prise en charge de ces malades. Des progrès ont déjà été observés, d'autres suivront.

L'avenir est dans les bio-marqueurs prédictifs du bénéfice des divers traitements mais la recherche sur ces bio-marqueurs se heurte actuellement à des problèmes de méthodologie, de conclusions peu pertinentes sur le plan statistique et d'effectifs.

Pas moins de quatre vingt huit références médicamenteuses sont répertoriées dans le cancer du sein métastatique. Si la médiane de survie a augmenté ces dernières décades, en particulier chez les patientes avec une maladie

hormono-dépendante, cela correspond aux progrès de l'hormonothérapie. Une meilleure définition de l'expression génique permet d'identifier différents sous-types de cancers du sein. Ces nouvelles définitions interviennent depuis récemment dans certaines décisions thérapeutiques et vont apparaître dans les différentes stratégies de traitement. L'hétérogénéité de la maladie fait qu'il y a plusieurs sous-types différents, il est donc important dans le cadre des essais cliniques de caractériser les différences entre les populations de patients. Une meilleure structuration de nos connaissances sur les facteurs biologiques, sur les nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs nous permettra d'évoluer vers une stratégie d'évaluation en fonction des différentes phases (17).

Conclusion

Actuellement, la preuve de l'efficacité par des marqueurs biologiques doit devenir un objectif prioritaire, en particulier pour les essais thérapeutiques, tout en sachant que cela nécessitera une évolution dans la méthodologie et donc un changement pour les évaluations thérapeutiques. Si diminuer les symptômes et prolonger la survie dans les meilleures conditions pour la patiente a permis une avancée certaine dans la prise en charge, la priorité à l'avenir est de trouver pour une catégorie de patientes donnée le traitement qui sera le plus actif. Le clinicien a du mal à estimer la survie des patientes métastatiques, mais les patients souhaitent une meilleure connaissance de l'évolution métastatique. Le fait que des *guidelines* voient le jour dans cette situation montre un souhait de standardiser les stratégies thérapeutiques. Il serait utile de développer et de mettre en place un score pronostic basé sur les variables pronostiques du cancer du sein métastatique. Un meilleur recueil de l'information clinique permettrait d'adapter des plans appropriés et ainsi de partager avec le patient le projet thérapeutique car la stratégie thérapeutique sera toujours individuelle et adaptée à chaque patient.

Références

1. Gennari A, Conte P, Rosso R *et al.* (2005) Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 104: 1742-50
2. Lin NU, Bellon JR, Winer EP (2004) CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 3608-17
3. O'Shaughnessy J (2005) Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 10 Suppl 3: 20-9

4. Chang J, Clark GM, Allred DC *et al.* (2003) Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 97: 545-53
5. Dhodapkar MV, Ingle JN, Cha SS *et al.* (1996) Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials. *Cancer* 77: 683-90
6. Alba E, Ribelles N, Sevilla I *et al.* (2001) Adjuvant anthracycline therapy as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 66: 33-9
7. Aisner J, Cirrincione C, Perloff M *et al.* (1995) Combination chemotherapy for metastatic or recurrent carcinoma of the breast—a randomized phase III trial comparing CAF versus VATH versus VATH alternating with CMFVP: Cancer and Leukemia Group B Study 8281. *J Clin Oncol* 13: 1443-52
8. Koenders PG, Beex LV, Langens R *et al.* (1991) Steroid hormone receptor activity of primary human breast cancer and pattern of first metastasis. The Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 18: 27-32
9. Tsuda H, Tsugane S, Fukutomi T *et al.* (1992) Prognostic factors for recurrent breast cancer: univariate and multivariate analyses including histologic grade and amplification of the c-erbB-2 proto-oncogene. *Jpn J Clin Oncol* 22: 244-9
10. Lionetto R, Pronzato P, Bertelli GF *et al.* (1986) Survival of patients with relapsing breast cancer: analysis of 302 patients. *Oncology* 43: 278-82
11. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ *et al.* (1998) Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 16: 1669-76
12. Insa A, Lluch A, Prosper F *et al.* (1999) Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 56: 67-78
13. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC *et al.* (2000) Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 59: 271-8
14. Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ *et al.* (2006) Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer* 6: 179
15. Butow PN, Coates AS, Dunn SM (2000) Psychosocial predictors of survival: metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 11: 469-74
16. Khan SA, Stewart AK, Morrow M (2002) Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132: 620-6 ; discussion 626-7
17. Stone PC, Lund S (2007) Predicting prognosis in patient with advanced cancer. *Ann Oncol* 18: 971-6

Déclaration de conflits d'intérêts

Auteur	Aucune situation d'intérêt particulière	Participation financière dans le capital d'une entreprise	Contrat consultant, interventions ponctuelles, expertises, conférences, formation	Activité donnant lieu à versement au budget d'une structure	Autres liens Sans rémunération	Sans réponse
Élisabeth Luporsi						X