



L'aménorrhée garde-t-elle encore une valeur pronostique en 2010?

Does amenorrhea still have a prognosis value in 2010?

Mots-Clés: Cancer du sein – Chimiothérapie – Pronostic.

Keywords: Breast cancer – Amenorrhea – Prognosis.

M. Espié*, A.S. Hamy*, S. Eskenazy*, C. Cuvier*, S. Giacchetti*

Il y a 30 ans, la guerre faisait rage entre les tenants de la chimiothérapie et les tenants de l'hormonothérapie. Les uns voyaient dans l'hormonothérapie un traitement presque homéopathe pour endocrinologues et radiothérapeutes, qui avaient peur de la chimiothérapie et qui ne savaient pas la manipuler ni en gérer les effets indésirables. Les autres ne voyaient dans la chimiothérapie que sa toxicité, l'alopécie, les aplasies fébriles, et ne voulaient pas en entendre parler, notamment chez les femmes ménopausées, ajoutant même que la chimiothérapie ne fonctionnait que parce qu'elle induisait une castration et donc qu'elle avait essentiellement un rôle antihormonal; la preuve: elle fonctionnait mieux chez les femmes non ménopausées.

L'efficacité de la castration a été démontrée par les méta-analyses et notamment celle de 2005 regroupant 12 essais randomisés ayant inclus 2 101 patientes de moins de 50 ans. À 15 ans de suivi, le taux de rechute était de 47,3 % versus 51,6 %, soit un gain de 4,3 % ($p = 0,00001$). Le taux de mortalité était de 40,3 % versus 43,5 %, soit un gain de 3,2 % ($p = 0,004$) [1]. En termes de rechutes, l'ajout de la castration à une chimiothérapie dans cette méta-analyse n'apporte pas de bénéfice statistiquement significatif. Quant à l'ajout des analogues, il n'y a également pas de bénéfice démontré (aucun après 40 ans, et une tendance favorable avant 40 ans: 8,1 % versus 11,9 %). Il n'y a aucun bénéfice en termes de survie globale dans les deux cas. Dans les essais de castration et les essais d'analogues LHRH + chimiothérapie versus chimiothérapie seule, il n'y a aucun bénéfice quant à l'ajout de ces modalités d'hormonothérapie. Un essai randomisé

* Centre des maladies du sein, hôpital Saint-Louis, Paris.

“moderne” allait d’ailleurs dans le même sens (2), ne montrant aucun bénéfice à l’ajout de la castration ou de la suppression ovarienne à une chimiothérapie ou à une chimiothérapie + tamoxifène (HR = 0,95; IC₉₅: 0,81-1,12).

La chimiothérapie, en revanche, apporte un bénéfice supplémentaire lorsqu’elle est ajoutée à l’hormonothérapie chez les femmes préménopausées. La méta-analyse de l’*Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group* (EBCT) a montré qu’un traitement avec 6 mois de polychimiothérapie incluant des anthracyclines réduisait le taux annuel de mortalité d’environ 38 % (± 5 %) pour les femmes de moins de 50 ans et de 20 % pour les femmes de 50 à 69 ans, et ce indépendamment de l’utilisation de tamoxifène (1).

Aucune étude, cependant, n’était très claire quant à l’amélioration du pronostic chez les patientes rendues aménorrhéiques par la chimiothérapie. Bonadonna affirmait que le traitement avec un CMF mené de manière optimale ne donnait pas de meilleurs résultats chez les femmes rendues aménorrhéiques que chez les autres (3). Pour cet auteur, l’important était la dose et non l’aménorrhée, en pré- comme en post-ménopause.

En fait, la chimiothérapie bénéficie aux patientes avec une tumeur RE+ et RE- alors que l’hormonothérapie n’a pas d’action sur les tumeurs RE-. La chimiothérapie exerce une action cytotoxique indépendamment de l’hormonosensibilité de la tumeur et les méta-analyses vont dans le même sens, montrant une efficacité plus importante en cas d’utilisation conjointe des deux modalités (4, 5).

Une des grandes difficultés dans l’analyse des publications tient à la définition de l’aménorrhée ou de la ménopause chimio-induite et du moment de son appréciation. On sait bien actuellement, surtout en y faisant d’autant plus attention avec les inhibiteurs de l’aromatase, que des patientes récupèrent une fonction ovarienne en 6 mois, 18 mois ou 24 mois, voire plus, alors qu’elles étaient en aménorrhée pendant la chimiothérapie ou à l’arrêt de celle-ci. Dans de nombreuses publications, cette appréciation n’a pas été prospective mais rétrospective, et sujette à de nombreux biais.

L’équipe canadienne de Pritchard (6) milite en faveur de l’action de la chimiothérapie de par son rôle sur la fonction ovarienne. Cette équipe a conduit une étude rétrospective au sein d’un protocole comparant CMF et FEC. Chez les 442 patientes reprises sur les 716 patientes de l’étude, un taux d’aménorrhée plus important a été observé sous FEC à 6 mois: RR = 1,2 (1,0-1,3) alors qu’il n’y avait plus de différence à 12 mois. Chez les patientes RE+, l’aménorrhée à 6 mois n’était pas associée à une différence de pronostic; en revanche, on notait une différence en cas d’aménorrhée à 12 mois, tant en survie sans rechute (HR: 0,51; IC₉₅: 0,32-0,82; p = 0,005) qu’en survie globale (HR: 0,40; IC₉₅: 0,22-0,72; p = 0,0002). Il faut noter qu’il existait également une tendance à un bénéfice pour les patientes RE-; l’aménorrhée pourrait être un marqueur intermédiaire de doses efficaces de chimiothérapie.

L’*International Breast Cancer Study Group* (IBCSG), qui a pris la suite du Ludwig Group, milite également en faveur de l’action de la chimiothérapie pour son rôle hormonal. Dans un essai publié en 2006 (7), l’IBCSG a montré un bénéfice de l’aménorrhée chez les patientes N+ RH+ (HR: 0,61; IC₉₅: 0,44-0,86), l’aménorrhée étant

définie comme un arrêt des règles pendant les 15 mois après la randomisation, ce qui peut sembler surprenant. Dans un autre essai (8) conduit pour tester l'efficacité d'une chimiothérapie intensive par rapport à une chimiothérapie conventionnelle chez 344 patientes, la même équipe met en évidence que seules les patientes RE+ avaient bénéficié de l'intensification. Aucun effet pronostique de l'aménorrhée n'a cependant été mis en évidence.

Récemment, Swain et al. (9) ont rapporté un essai sur la place du docétaxel, la durée du traitement et l'aménorrhée chez des patientes N+. L'aménorrhée a été définie comme un arrêt des règles d'au moins 6 mois dans les 24 mois suivant la randomisation. Il a été observé un bénéfice en survie sans rechute ($p < 0,001$) et en survie globale ($p = 0,04$) chez les patientes rendues aménorrhéiques. Ce bénéfice a été observé indépendamment du caractère RH+ ou RH- de la tumeur, ce qui pourrait faire penser que l'action observée n'est pas principalement médiée par un rôle hormonal mais peut-être plutôt le reflet d'une plus grande efficacité de la chimiothérapie en raison de différences de métabolisme interindividus. Il faut noter qu'il a été observé une corrélation entre l'aménorrhée chimio-induite et la leucopénie chimio-induite (10).

Conclusion

La question n'est pas celle du bénéfice de la chimiothérapie ou de la ménopause chimio-induite mais consiste à savoir qui bénéficie de quoi, quelle est l'importance du bénéfice et à quel coût. L'hétérogénéité du cancer du sein est aujourd'hui bien admise, y compris au sein des tumeurs RE+, certaines étant par exemple CerbB2+ et d'autres non, ou RP+ et d'autres non (11). Les études génomiques tentent de démembrer ce groupe des tumeurs RE+ pour savoir quelles sont les patientes qui vont vraiment bénéficier de la chimiothérapie dans ce sous-groupe. Indépendamment de l'aménorrhée, la chimiothérapie apporte un bénéfice de 25% en valeur absolue en termes de survie sans rechute, contre 3 à 5% sans sélection de population par ces critères (12, 13). Une méta-analyse a mis en évidence que la forte expression des gènes de prolifération associée à une tumeur RE+ était prédictive de la réponse à la chimiothérapie, suggérant que, dans ce sous-groupe, l'efficacité de la chimiothérapie est liée à sa toxicité plutôt qu'à un effet de type castration (Desmedt C, *Clin Cancer Res* 2008;14:5158-65). Il sera sans doute possible, à l'avenir, de définir a contrario les patientes qui bénéficieront d'une hormonothérapie optimale (castration + anti-œstrogènes).

Deux essais (SOFT et TEXT) se poursuivent sur la place de la suppression ovarienne. Cependant, ces essais ne répondront pas à la question de savoir si l'hormonothérapie seule peut remplacer la chimiothérapie associée à l'hormonothérapie chez certaines patientes jeunes, et d'autres essais seront nécessaires pour traiter cette question. Les essais comme TAILOR ou MINDACT permettront de mieux identifier les tumeurs sensibles à tel ou tel traitement.

En attendant les résultats des essais prospectifs, la chimiothérapie associée à l'hormonothérapie reste le standard chez les patientes jeunes RE+ (14).

Références bibliographiques

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- [2] Group ABCCTC. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:516-25.
- [3] Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M et al. 30 years' follow-up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *BMJ* 2005;330:217.
- [4] EBCTCG. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
- [5] EBCTCG. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- [6] Parulekar WR, Day AG, Ottaway JA et al. Incidence and prognostic impact of amenorrhea during adjuvant therapy in high-risk premenopausal breast cancer: analysis of a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study: NCIC CTG MA5. *J Clin Oncol* 2005;23:6002-8.
- [7] Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. *J Clin Oncol* 2006;24:1332-41.
- [8] Colleoni M, Sun Z, Martinelli G et al. The effect of endocrine responsiveness on high-risk breast cancer treated with dose-intensive chemotherapy: results of International Breast Cancer Study Group Trial 15-95 after prolonged follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:1344-51.
- [9] Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr et al. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362:2053-65.
- [10] Rosendahl M, Ahlgren J, Andersen J et al. The risk of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer is related to inter-individual variations in chemotherapy-induced leukocyte nadir in young patients: data from the randomised SBG 2000-1 study. *Eur J Cancer* 2009;45:3198-204.
- [11] Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009;27:1160-7.
- [12] Paik S, Tang G, Shak S et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-34.
- [13] Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65.
- [14] Carlson RW, Brown E, Burstein HJ et al. NCCN Task Force Report: adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4 (Suppl 1):S1-26.