



Peut-on faire l'impasse de la chimiothérapie dans certains cas ?

Adjuvant chemotherapy: can a young patient slip through the net?

Mots-clés : Sein – Femme jeune – Chimiothérapie adjuvante.

keywords: Breast – Young woman – Adjuvant chemotherapy.

M. Debled*, L. Mauriac*

En août 2009, la fameuse rubrique “*Case records of the General Massachusetts General Hospital*” du *New England Journal of Medicine* rapportait le cas d'une jeune patiente de 36 ans atteinte d'un cancer du sein de 14 mm, de grade II, avec une micrométastase ganglionnaire. Sur la base des données disponibles, le choix du traitement systémique adjuvant se porta sur l'association tamoxifène et blocage ovarien par agoniste de la LH-RH, sans chimiothérapie (1).

À la Conférence internationale de consensus sur les traitements adjuvants des cancers du sein qui s'est tenue la même année à Saint-Gallen, l'âge inférieur à 35 ans n'était plus clairement considéré comme un facteur pronostique péjoratif décisionnel (2).

Toujours en 2009, les résultats très provocants de l'étude ABCSG-12 ont été publiés, montrant le bénéfice du zolédronate en traitement adjuvant dans une large étude randomisée de phase III (3). Les 1 800 patientes incluses devaient être non ménopausées et traitées pour une tumeur RH+. Vingt pour cent des tumeurs étaient de grade III, et 30 % d'entre elles présentaient un envahissement ganglionnaire axillaire. Alors que seules 5 % des patientes ont reçu une chimiothérapie (néo)adjuvante, le traitement requis étant l'association d'un blocage ovarien et d'un anti-œstrogène (tamoxifène ou inhibiteur de l'aromatase), la survie sans rechute a été de 92 % à 4 ans (durée médiane de suivi).

L'âge est-il un facteur pronostique péjoratif ?

L'âge jeune est considéré depuis de nombreuses années comme un facteur de gravité dans le cancer du sein (4, 5). Cela appelle plusieurs commentaires.

* Institut Bergonié, centre régional de lutte contre le cancer, Bordeaux.

Si, pour simplifier les analyses statistiques, des *cut-off* ont pu être utilisées pour décrire cette population, l'âge de 35 ou 40 ans est souvent discuté. En fait, la transition se fait sous la forme d'un continuum, entre l'âge de 35 et 45 ans (5, 6), comme l'illustrent très bien les courbes de survie relative en fonction de l'âge du registre Francim (7). L'analyse de Curie publiée il y a 20 ans montrait déjà que la diminution du risque de rechute par année supplémentaire au diagnostic était progressive, de 4 % par an (5). La même observation peut être faite si l'on considère les caractéristiques tumorales : plus le cancer survient jeune, plus il présente des critères histologiques d'agressivité, mais il n'y a pas de seuil à 35 ou 40 ans (6).

Ces différentes caractéristiques (8, 9) – essentiellement grade et index mitotique plus élevés, embolies péritumorales plus fréquents, taille tumorale plus importante (du fait des plus grandes difficultés diagnostiques) – sont rarement intégrées dans les analyses pronostiques multifactorielles, biaisant les conclusions.

Même si l'âge a pu demeurer un facteur significatif dans les études multifactorielles, il est probable que cette différence pronostique n'était vraie qu'avant la généralisation des standards actuels de prise en charge. Le bénéfice de l'hormonothérapie adjuvante chez les patientes non ménopausées n'a été validé qu'en 1999 suite à la troisième méta-analyse d'Oxford et, dans la très grande majorité des études pronostiques, les patientes RH+ non ménopausées ne recevaient pas d'hormonothérapie, dont on sait pourtant aujourd'hui que le bénéfice est indépendant de l'âge. La différence de pronostic entre les patientes les plus jeunes et celles de 40-50 ans peut être liée à l'impact de la chimiothérapie adjuvante sur la fonction endocrine ovarienne, une aménorrhée chimio-induite prolongée étant rarement observée avant l'âge de 40 ans. L'analyse rétrospective de la base de données de l'IBCSG réalisée par Aebi en 2000 (10) a ainsi montré que le pronostic plus défavorable des patientes jeunes ne concernait en fait que les tumeurs RH+ non traitées par hormonothérapie adjuvante. Goldhirsch et al. ont confirmé ces résultats dans une analyse des bases de trois grands groupes coopératifs américains (11) qui considéraient les patientes non ménopausées traitées par chimiothérapie. Dans chacune de ces bases multicentriques, l'augmentation du risque de rechute chez les patientes jeunes concernait uniquement les patientes traitées pour une tumeur RE+. Dans la base de l'IBCSG, ce surrisque apparaissait essentiellement en l'absence d'aménorrhée chimio-induite (11).

Ainsi, il n'existe aujourd'hui aucun argument formel permettant de penser que l'âge jeune soit un facteur pronostique péjoratif indépendant. Il est en revanche associé à des caractéristiques tumorales plus agressives, qui doivent être considérées dans la décision thérapeutique.

L'âge est-il un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie ou au trastuzumab ?

Les méta-analyses successives ont constamment souligné que le bénéfice apporté par la chimiothérapie adjuvante diminuait avec l'augmentation de l'âge (méta-analyse

2005). Ainsi, selon la dernière méta-analyse publiée (12), une polychimiothérapie a permis, dans les études poolées, une réduction moyenne du risque annuel de rechute de $40\% \pm 6\%$ avant 40 ans, de $36\% \pm 4\%$ dans la tranche d'âge 40-49 ans, de $23\% \pm 3\%$ entre 50 et 59 ans, de $13\% \pm 3\%$ entre 60 et 69 ans et de $12\% \pm 11\%$ au-delà de 70 ans. L'âge jeune semble donc être un facteur prédictif d'efficacité de la chimiothérapie.

Plus récemment, des analyses rétrospectives réalisées à partir de larges études randomisées ont fortement suggéré que l'impact de la chimiothérapie adjuvante différait selon la positivité des récepteurs pour les œstrogènes (13, 14) ou même selon le niveau d'expression de ces récepteurs (15, 16), comme cela est observé en situation néoadjuvante. Selon les analyses utilisant des signatures moléculaires – Oncotype DX® (17, 18) ou MammaPrint® (19, 20) –, l'efficacité de la chimiothérapie semblerait surtout très corrélée à la prolifération tumorale, comme cela a été observé précédemment en utilisant l'index mitotique (21). Ces différentes caractéristiques tumorales – récepteurs hormonaux (22) et prolifération (23) – sont également très fortement liées à l'âge des patientes et expliquent sans doute par elles-mêmes l'apparente valeur prédictive de l'âge pour le bénéfice de la chimiothérapie. C'est ce que suggère fortement la récente méta-analyse d'Oxford, qui s'est intéressée à un sous-groupe plus homogène de tumeurs, récepteurs hormonaux négatifs ou peu exprimés: la valeur prédictive de l'âge disparaît alors totalement, car ces tumeurs ont des critères de forte chimiosensibilité, quel que soit l'âge des patientes (24).

Les données sont actuellement insuffisantes pour définir si l'âge est un facteur prédictif de réponse au trastuzumab. Si, dans l'étude HERA (25), il semble se dessiner un effet d'autant plus marqué que les patientes sont jeunes, cette tendance ne semble pas significative. Des caractéristiques tumorales pourraient également intervenir.

Il n'existe aujourd'hui aucun argument permettant de penser que l'âge jeune puisse être un facteur prédictif indépendant de réponse à la chimiothérapie ou au trastuzumab. Il est en revanche associé à des caractéristiques tumorales de plus grande chimiosensibilité.

Quel est l'impact de la chimiothérapie chez des patientes traitées pour une tumeur RH+ avec un traitement endocrine maximal ?

Le *design* de l'étude ABCSG-12, réalisée par un groupe national autrichien, montre que l'administration d'une chimiothérapie adjuvante chez une patiente jeune atteinte d'une tumeur RH+ ne fait pas l'unanimité et qu'un blocage hormonal complet seul peut également être discuté. Certains pourraient même considérer que les résultats observés – la mise à jour présentée à l'ASCO 2010 montre une survie sans rechute supérieure à 90% à 5 ans (26) – accèdent cette stratégie thérapeutique.

La seule étude ayant évalué l'impact d'une chimiothérapie adjuvante chez des patientes non ménopausées traitées par blocage ovarien et tamoxifène durant 5 ans est l'étude IBCSG 11-93 (27). Cette étude qui devait inclure 760 patientes N+ a dû être

arrêtée pour insuffisance de recrutement (174 patientes recrutées). Après 10 ans de suivi, aucun bénéfice n'est observé, même non significatif (HR pour la DFS: 1,92; IC₉₅: 0,57-1,83; p = 0,94), à l'administration de 4 cures de chimiothérapie par anthracycline et cyclophosphamide (AC ou EC). Bien sûr, ces résultats manquent de puissance pour exclure un bénéfice de la chimiothérapie chez des patientes non ménopausées recevant un traitement hormonal adéquat, d'autant que le schéma de chimiothérapie utilisé peut sembler suboptimal. Ils soulignent cependant que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante chez une patiente non ménopausée traitée par un traitement endocrine optimal pour une tumeur RH+ reste à préciser. L'essai PERCHE (*Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy*), qui posait cette question, a malheureusement dû être arrêté en 2006 faute d'inclusion, et aucune autre étude n'apportera de réponse dans les années à venir.

Conclusion

Si l'on retient les données présentées ici, il semble logique de ne pas considérer l'âge dans la décision de chimiothérapie adjuvante, puisque la probabilité pour une patiente de tirer un bénéfice de la chimiothérapie (qui correspond au risque de rechute multiplié par la réduction relative du risque apporté par la chimiothérapie) est, nous l'avons vu, indépendant de l'âge.

Les données épidémiologiques montrent toutefois que les patientes jeunes présentent rarement les caractéristiques tumorales adéquates pour un traitement hormonal exclusif. Dans une étude ayant regroupé les données de 10 grands centres européens, les patientes ayant une tumeur de grade I ne sont que 4 % dans la population de moins de 30 ans et 13 % dans la population de 30 à 40 ans, contre 25 à 30 % après 40 ans (28).

Pour ces patientes, les données sur les facteurs prédictifs de chimiosensibilité sont fragiles et la prudence s'impose donc en cas de facteurs pronostiques péjoratifs, particulièrement chez les patientes jeunes. Cette étude semble être celle adoptée par les investigateurs de l'étude internationale TEXT évaluant différentes hormonothérapies chez des patientes non ménopausées: en absence d'envahissement ganglionnaire, 33 % des patientes de moins de 35 ans et 51 % des patientes de 35 à 39 ans n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante, alors que 95 % des patientes en ont reçu une en cas d'atteinte ganglionnaire (29).

Un dernier facteur décisionnel, non des moindres, est le point de vue de la patiente. On sait en effet que l'acceptation ou le souhait de recevoir une chimiothérapie sont très variables, certaines patientes souhaitant un traitement même pour un très petit bénéfice attendu. Le seul facteur prédictif de demande d'un traitement maximaliste est le fait d'être en responsabilité d'une autre personne (30). C'est bien souvent le cas des jeunes patientes.

Références bibliographiques

- [1] Burstein H, Souter I, d'Alessandro HA, Sgroi DC. Case 25-2009: a 36-year-old woman with hormone-receptor-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:699-707.
- [2] Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Thresholds for therapies: highlights of the st Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
- [3] Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-91.
- [4] Noyes RD, Spanos WJ Jr, Montague ED. Breast cancer in women aged 30 and under. *Cancer* 1982;49:1302-7.
- [5] de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-43.
- [6] Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C et al. Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13:273-9.
- [7] Bossard N, Velten M, Remontet L et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from the Association of the French Cancer Registries (Francim). *Eur J Cancer* 2007;43:149-60.
- [8] Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer* 1996;74:1796-800.
- [9] Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer: histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997;75:1318-23.
- [10] Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-74.
- [11] Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:44-51.
- [12] 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 randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- [13] Berry DA, Cirincione C, Henderson IC et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006;295:1658-67.
- [14] Conforti R, Boulet T, Tomasic G et al. Breast cancer molecular subclassification and estrogen receptor expression to predict efficacy of adjuvant anthracyclines-based chemotherapy: a biomarker study from two randomized trials. *Ann Oncol* 2007;18:1477-83.
- [15] International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1054-65.
- [16] Arriagada R, Spielmann M, Koscielny S et al. Patterns of failure in a randomized trial of adjuvant chemotherapy in postmenopausal patients with early breast cancer treated with tamoxifen. *Ann Oncol* 2002;13:1378-86.
- [17] 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.
- [18] Albain KS, Barlow WE, Shak S et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, estrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11:55-65.
- [19] Knauer M, Mook S, Rutgers EJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:655-61.
- [20] Mook S, Schmidt MK, Viale G et al. TRANSBIG Consortium. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent

- validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;116:295-302.
- [21] Andre F, Khalil A, Slimane K et al. Mitotic index and benefit of adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2996-3000.
- [22] Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:2241-51.
- [23] Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-6.
- [24] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant chemotherapy in estrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2008;371:29-40.
- [25] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- [26] Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Mature results from ABCSG-12: adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer 2010 ASCO annual meeting. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (abstr.533).
- [27] Thürlimann B, Price KN, Gelber RD et al. Is chemotherapy necessary for premenopausal women with lower-risk node positive, endocrine responsive breast cancer? 10-year update of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:137-44.
- [28] Blamey RW, Hornmark-Stenstam B, Ball G et al. ONCOPOOL – A European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:56-71.
- [29] Regan MM, Pagani O, Walley B et al. Premenopausal endocrine-responsive early breast cancer: who receives chemotherapy? *Ann Oncol* 2008;19:1231-41.
- [30] Duric V, Stockler M. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer: a review of what makes it worthwhile. *Lancet Oncol* 2001;2:691-7.