

Le cancer du sein en 2004 : vers une prise en charge plus personnalisée

Breast cancer treatment in 2004 : towards a tailored approach

J.M. Nogaret¹, Ch. Bernard-Marty², I. Mancini² et M. Piccart-Gebhart²

Services de ¹Chirurgie, ²Médecine, Institut Jules Bordet, U.L.B.

RESUME

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquents auxquels se trouve confronté le médecin généraliste. Son rôle central de conseiller des familles touchées implique une mise à jour de l'évolution de l'approche thérapeutique pluridisciplinaire de la maladie.

Celle-ci se caractérise notamment par une chirurgie de moins en moins mutilante, épargnant à un grand nombre de femmes la morbidité liée à la dissection du creux axillaire, et par des traitements médicaux de prévention de récurrences qui se veulent de plus en plus " personnalisés ". Grâce à de nouvelles technologies qui permettent d'obtenir une " carte d'identité " des gènes exprimés par une tumeur, les oncologues espèrent pouvoir mieux identifier les femmes qui nécessitent une chimiothérapie adjuvante et progresser dans la sélection des médicaments les plus appropriés (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) sur base individuelle.

Tout en apportant ces messages d'espoir, ce chapitre revoit aussi les familles importantes de médicaments utilisés dans le traitement du cancer du sein en phase avancée.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 394-403

ABSTRACT

Breast cancer remains one of the most frequent malignancies that general practitioners are confronted with. Given their key-counselling role for the affected families, they need regular updates on the multi-disciplinary management of the disease. This has been characterized by an evolution towards less aggressive surgery, sparing many women the morbidity of a full axillary node dissection ; in parallel, there is increasing hope for " individualized " adjuvant medical treatment, given the development of new technologies that provide an " identity card " of the genes expressed by each tumour. These technologies should improve our ability to identify which women truly need adjuvant chemotherapy and to select the best medical treatment on an individual basis. While providing these messages of hope, this chapter also reviews the major classes of drugs used for the treatment of advanced breast cancer.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 394-403

Key words : breast cancer, surgery, adjuvant treatment

La conjonction d'une augmentation de l'incidence du cancer du sein dans les pays à haut niveau de vie avec une détection plus précoce suite au développement du dépistage ou par l'amélioration des performances des sénologues nous a obligés à modifier considérablement notre approche diagnostique et thérapeutique vis-à-vis de ces " petits " cancers de plus en plus souvent infracliniques. Il a donc fallu repenser les techniques diagnostiques afin d'éviter des interventions inutiles et mieux planifier celles-ci lorsqu'elles étaient indispensables. Le geste chirurgical est également devenu moins agressif par la mise au point de techniques adaptées telle la technique du ganglion sentinelle. Pa-

rallèlement, les traitements systémiques adjuvants sont devenus beaucoup mieux ciblés et l'hormonothérapie a pris progressivement, tout au moins pour les stades précoces, une place prépondérante par rapport à la chimiothérapie.

D'autre part, surtout chez des jeunes femmes qui ne bénéficient pas d'un dépistage, nous sommes encore confrontés avec des tumeurs de grande taille qui ne nous permettraient pas de réaliser d'emblée un traitement chirurgical conservateur et chez qui une chimiothérapie serait de toute façon indispensable. Pour celles-ci, l'apport de la chimiothérapie néoadjuvante sem-

ble une voie fort prometteuse.

NOUVEAUTES EN MATIERE DE DIAGNOSTIC

En Belgique, 50 % environ des interventions chirurgicales mammaires sont encore réalisées pour des lésions bénignes ! Sauf cas exceptionnel, il reste tout à fait inutile d'opérer des lésions bénignes surtout si elles sont asymptomatiques et infracliniques. Les sénologues disposent actuellement de toute une panoplie de moyens qui permettent d'obtenir sans difficulté un diagnostic histologique de quasi certitude. Pour les anomalies infracliniques, ces prélèvements peuvent être réalisés sous contrôle échographique, mammographique ou même durant un examen de résonance magnétique nucléaire¹.

En fonction du type d'anomalie mis en évidence et de l'étendue de celle-ci, nous pouvons disposer de microbiopsies au *true-cut* (1,2 mm de diamètre), de microbiopsies multidirectionnelles sous aspiration – système mammotome (jusqu'à 12 mm de diamètre) et de macrobiopsies stéréoguidées – système Siteselect (jusqu'à 22 mm de diamètre). Ce dernier système permet l'exérèse complète de la plupart des lésions et parfois même d'être d'emblée thérapeutique.

Déjà maintenant, seules les patientes porteuses d'une lésion néoplasique ou prénéoplasique devraient être programmées pour une intervention chirurgicale en hospitalisation sous anesthésie générale.

NOUVEAUTES THERAPEUTIQUES

Approche chirurgicale

Jusqu'à la fin des années 90, il était impératif en cas de cancer du sein invasif de réaliser systématiquement un curage axillaire homo latéral complet. Celui-ci permet non seulement d'éviter une récurrence locale toujours génératrice d'une symptomatologie lourde mais également de disposer d'un puissant facteur pronostique, le plus souvent indispensable pour programmer un traitement médical adjuvant adéquat. Ces curages axillaires complets restent cependant associés à une morbidité à court et à long terme non négligeable tels que la lymphorrhée, de l'impotence fonctionnelle, de la douleur et surtout un œdème du membre supérieur correspondant pouvant survenir chez jusqu'à 30 % des patientes.

La technique du ganglion sentinelle représente indubitablement un progrès considérable dans la thérapeutique chirurgicale². Le concept en est assez simple. Il a été très clairement établi que la dissémination des cellules tumorales, non seulement pour les tumeurs mammaires mais aussi pour bien d'autres tumeurs, se fait essentiellement d'abord par voie lymphatique et ce de proche en proche dans les aires ganglionnaires de drainage, en partant bien entendu du ganglion le plus proche de la tumeur. Préalablement à l'intervention, ce ganglion est donc marqué par l'injection d'un isotope radioactif en intramammaire péri-tumoral puis prélevé

simultanément à la tumorectomie. A condition de bien sélectionner les patientes et de maîtriser la technique au sein d'une équipe multidisciplinaire, on peut donc être quasi certain que si ce ganglion est négatif à l'examen histologique définitif, les autres ganglions de la chaîne seront également libres de métastase. Dans le cas contraire, l'évidement axillaire complet devra être envisagé secondairement.

A l'Institut Jules Bordet, dès 1996, cette technique a été validée par la réalisation d'une première étude portant sur plus de 400 patientes qui, après le marquage et le prélèvement du ganglion sentinelle, ont subi un curage axillaire complet. Nous avons aussi pu déterminer, en bonne corrélation avec des études réalisées par d'autres équipes de par le monde, une catégorie de patientes susceptibles de bénéficier de cette technique et pour lesquelles le risque de laisser en place des ganglions métastatiques, c'est-à-dire obtenir des faux négatifs, était presque nul. Il s'agit en fait de patientes porteuses de petites tumeurs T₀-T₁ (c'est-à-dire de 2 cm de diamètre maximum cliniquement ou 15 mm à l'examen anatomopathologique en extemporané, sans ganglion axillaire palpé (N₀) avec un marquage réussi du ganglion sentinelle par injection intramammaire péri-tumorale de l'isotope).

Depuis, plus de 500 patientes ont bénéficié de cette technique avec les considérables avantages d'une diminution de l'hospitalisation (sortie programmée le jour ou le lendemain de l'intervention), une récupération fonctionnelle totale en 8 jours avec de plus un risque quasi nul de développer secondairement un lymphœdème du membre supérieur.

Traitements médicaux

Le traitement médical du cancer du sein est appelé à connaître des changements drastiques à la faveur d'un glissement progressif d'une médecine empirique vers une médecine moléculaire³. En effet, il y a trente ans, la recherche fondamentale et la recherche clinique n'étaient pas vraiment reliées et les avancées thérapeutiques devaient attendre que deux études randomisées bien conduites entraînent des résultats concordants, démontrant qu'une drogue A était meilleure qu'une drogue B pour que la drogue A devienne le nouveau traitement standard pour l'ensemble de la population traitée. De nos jours, l'essor de la recherche translationnelle permet de construire un pont entre la recherche fondamentale et la recherche clinique, reliant directement le laboratoire et les patientes en étudiant les spécificités histopathologiques et/ou moléculaires des tumeurs et leur impact sur le devenir des patientes.

En se basant sur les différences fondamentales des tumeurs que l'on peut mieux appréhender aujourd'hui grâce à des techniques nouvelles relevant notamment de la génomique, on peut distinguer différents sous-groupes au sein de la population de patientes traitées pour un cancer du sein. Une drogue A peut ainsi être meilleure qu'une drogue B dans le sous-

groupe α ce qui fera de la drogue A le nouveau traitement standard dans ce sous-groupe. Par contre, cette même drogue A, du fait de différences tumorales fondamentales, pourra se révéler moins efficace qu'une drogue B dans le sous-groupe β ce qui fera de la drogue B le nouveau traitement standard dans ce sous-groupe. On comprend dès lors que la prise en charge des cancers du sein, demain, ne sera plus globale sur une population entière mais deviendra plus personnalisée et individualisée à des sous-groupes de patientes qui présentent des caractéristiques communes.

L'oncologue a, à sa disposition, trois types de traitements systémiques qu'il peut utiliser de façon séquentielle ou en association pour combattre la maladie : l'hormonothérapie (HT), traitement le plus ancien (découvert il y a 100 ans) qui ne se conçoit qu'en présence de récepteurs hormonaux sur la tumeur, la chimiothérapie (CT), non spécifique, et les plus récentes thérapies biologiques (TB) avec comme chef de file le trastuzumab (Herceptine®). Certaines combinaisons peuvent être envisagées comme HT-TB et CT-TB.

Situation métastatique

Le choix d'un traitement par HT ou par CT dépend essentiellement du degré d'extension de la maladie et de son caractère menaçant pour le pronostic vital à court terme (Tableau 1). Autant une maladie indolente osseuse, cutanée voire pulmonaire peut être contrôlée par une HT qui met en général deux à trois mois avant d'être efficace, autant une maladie viscérale hépatique menaçante peut demander une réponse rapide qui sera plus facilement obtenue avec une CT^{4,5}.

• L'hormonothérapie

L'HT reste une approche importante du traitement du cancer du sein métastatique hormono-sensible non menaçant à court terme, du fait de ses avantages en termes d'efficacité (réponses souvent de longue durée), de toxicité minimale et de préservation de la qualité de vie^{6,7}. Son utilisation en pratique clinique reste basée sur la présence des récepteurs hormonaux, d'estrogène

(RE) et/ou de progestérone (RP). Le choix de l'HT appropriée dépend essentiellement du statut ménopausique de la patiente et du type d'HT reçue en adjuvant. Les principaux agents hormonaux utilisés dans le cancer du sein sont repris dans le Tableau 2.

Historiquement, le tamoxifène fut le traitement "standard" en première ligne pour les cancers du sein hormono-sensibles pendant un quart de siècle, devançant l'acétate de mégestrol (AM) et l'aminoglutéthimide (AG), inhibiteur d'aromatase (IA) de 1^{ère} génération, largement défavorisé par ses effets secondaires. Dans les années 90 sont apparus les IA de 3^{ème} génération, développés pour tenter de remplacer le tamoxifène du fait de ses propriétés d'agoniste partiel tenues responsables de certains effets secondaires indésirables (cancer de l'endomètre) ainsi que d'une possibilité de stimulation de croissance tumorale. Ces IA sont de deux types : non stéroïdiens (létrozole, anastrozole) ou stéroïdiens (exemestane). Ils ont supplanté l'AM et l'AG grâce à des études randomisées qui ont montré une efficacité au moins équivalente avec une toxicité significativement réduite. Du fait de ces résultats concordants ("niveau de preuve 1"), ils sont devenus l'HT de deuxième ligne recommandée après tamoxifène. Depuis quelques années, ils ont fait l'objet d'une comparaison directe avec le tamoxifène en première ligne métastatique : ils ont démontré un bénéfice en termes d'intervalle jusqu'à progression (TTP) et du taux de réponse (RR) avec l'anastrozole, le létrozole et l'exemestane. Toutes ces données de première ligne constituent elles-aussi un niveau de preuve 1 qui a conduit à un autre changement dans la pratique clinique, les IA étant à présent considérés comme l'HT de choix en première ligne métastatique chez les patientes ménopausées.

Récemment un nouveau type d'anti-estrogènes a été développé, avec comme chef de file le fulvestrant (Faslodex®) caractérisé par un mécanisme d'action original (destruction du RE après liaison avec l'anti-œstrogène) et une absence de résistance croisée avec le tamoxifène⁶. Dans une analyse combinée de deux études de phase III chez les femmes ménopausées

Tableau 1 : Evaluation du risque de progression d'un cancer du sein métastatique.

RISQUE FAIBLE				RISQUE MODERE OU ELEVE	
Oui	⇐	Récepteurs hormonaux présents	⇒	Non	
Non	⇐	Surexpression de HER-2	⇒	Oui	
> 2 ans	⇐	Intervalle libre	⇒	< 2 ans	
Limité	⇐	Nombre de métastases	⇒	Important	
Tissus mous, os	⇐	Site des métastases	⇒	Viscères	
Non	⇐	Atteinte d'un organe vital	⇒	Oui	

Tableau 2 : Agents hormonaux utilisés dans le cancer du sein.

Cible	Classe d'agent hormonaux
Le récepteur d'œstrogènes	Les " anti-œstrogènes " non stéroïdiens <i>exemple : tamoxifène</i> Les " anti-œstrogènes " stéroïdiens <i>exemple : faslodex</i>
Les enzymes impliqués dans la voie métabolique menant aux œstrogènes	Les inhibiteurs d'aromatase non stéroïdiens <i>exemples : anastrozole, letrozole</i> Les inhibiteurs d'aromatase stéroïdiens <i>exemple : exemestane</i>
Les mécanismes de <i>feed-back</i> négatif dans la production des œstrogènes	Les progestatifs <i>exemples : megestrol acétate, medroxyprogesterone</i> Les analogues de la LH-RH <i>exemple : acétate de Goséréline</i>

avec un cancer du sein métastatique progressant sous HT, le fulvestrant s'est montré au moins aussi efficace que l'anastrozole en termes de TTP et de RR. En première ligne thérapeutique toutefois, le fulvestrant comparé au tamoxifène n'a pas montré d'avantage en termes de TTP ou de RR, peut-être du fait d'un schéma d'administration suboptimal (une injection intramusculaire mensuelle qui n'induit des concentrations sanguines adéquates qu'après un long délai ; un schéma de " dose de charge " est donc à l'étude actuellement).

Pour les femmes préménopausées qui ont un cancer du sein métastatique avec RE et/ou RP positifs, les options sont la suppression ovarienne soit chirurgicale soit radique soit médicale avec les analogues de la LHRH, le tamoxifène ou une combinaison de suppression ovarienne et de tamoxifène. L'association de suppression ovarienne et d'IA est à l'étude.

Le problème de la séquence thérapeutique hormonale optimale n'est pas résolu à l'heure actuelle. Il a été abordé dans une étude qui a comparé le létrozole et le tamoxifène chez des femmes présentant un cancer du sein métastatique avec *crossover* à la progression et a montré un avantage de survie transitoire quand l'IA était utilisé en première ligne et le tamoxifène en deuxième ligne par rapport à la séquence inverse. La question prioritaire à laquelle des études cliniques en cours tentent de répondre est de savoir quel est le meilleur traitement hormonal en deuxième ligne après un IA : tamoxifène ? fulvestrant ? autre IA ?

• La chimiothérapie

Pour les patientes ayant un cancer du sein métastatique non hormono-sensible et HER-2 négatif, la CT est actuellement la seule option thérapeutique. De nombreux agents cytotoxiques sont disponibles depuis plus de quarante ans dont les plus efficaces sont les anthracyclines et les taxanes, suivis des agents alkylants, des antimétabolites et des vinca-alkaloïdes⁸.

Depuis son introduction au début des années 1970, la doxorubicine est considérée comme l'un des

cytotoxiques les plus actifs pour le traitement du cancer du sein. Une méta-analyse des études comparant épirubicine et doxorubicine a montré une équivalence en termes d'efficacité à doses équivalentes avec une moindre toxicité en particulier cardiaque pour l'épirubicine⁹.

L'utilisation plus fréquente des anthracyclines (doxorubicine et épirubicine) en situation adjuvante a augmenté la probabilité de résistance aux anthracyclines en situation métastatique. Dans ce cas, les taxanes (paclitaxel et docetaxel) développés dans les années 90 deviennent le traitement de choix¹⁰. L'association docetaxel-antimétabolite est parfois préférée par certains experts dans des " situations d'urgence " pour lesquelles une réponse rapide est indispensable : deux études récentes ont en effet montré un bénéfice de ces associations en termes de réponse, intervalle jusqu'à la progression et survie, par rapport à l'utilisation du taxane seul.

Les deux taxanes ont deux principaux schémas d'administration, toutes les trois semaines et hebdomadaire, et, actuellement il n'y a pas de données précises sur leur efficacité relative. La première comparaison directe entre paclitaxel et docetaxel portant sur 449 patientes a montré une supériorité pour le docetaxel : l'étude, toutefois, a un impact clinique modeste en raison de l'intérêt grandissant pour l'utilisation du paclitaxel hebdomadaire qui permettrait d'en augmenter l'efficacité tout en diminuant sa toxicité. Alors que le seul avantage de l'administration hebdomadaire du docetaxel semble être une réduction de la myélosuppression, le paclitaxel hebdomadaire par contre est extrêmement bien toléré et les résultats disponibles suggèrent une meilleure activité comparée à l'administration toutes les trois semaines.

La combinaison anthracycline-taxane n'a pas montré de supériorité évidente en termes de survie par rapport à des régimes à base d'anthracycline sans taxane et elle est associée à un risque important de neutropénie fébrile (> 20 %). Cette option est donc souvent réservée à des patientes pour lesquelles un

taux de réponse élevé est indispensable, par exemple en cas de progression rapide et/ou de maladie symptomatique.

Après échec des anthracyclines et des taxanes, les options thérapeutiques sont limitées. En général, le choix se porte sur des régimes en fonction de leur profil de toxicité et d'efficacité, comme par exemple la capecitabine (2.000 à 2.500 mg/m²/j *per os* pendant 14 jours suivis d'une semaine de repos) ou la vinorelbine (25-35 mg/m² I.V. - jours 1 et 8 toutes les 3 semaines)¹¹. Ces deux médicaments sont souvent bien tolérés avec comme toxicité "dose-limitante" un syndrome mains-pieds (érythème / desquamation) pour la capecitabine et une neutropénie / neurotoxicité pour la vinorelbine.

Le médecin généraliste, de par sa grande disponibilité, est très fréquemment consulté "en première ligne" pour la gestion de symptômes (exemples : nausées, douleurs, constipation, fatigue) ou de complications (température) liés au cancer et/ou à son traitement (Tableau 3). Une collaboration médecin généraliste/oncologue est donc indispensable pour une prise en charge optimale du patient cancéreux.

• Les thérapies biologiques

A l'heure actuelle, un seul agent biologique est approuvé pour le traitement du cancer du sein

métastatique surexprimant HER-2 : le trastuzumab ou Herceptine®, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER-2 et capable de bloquer la stimulation de croissance dont celui-ci est le médiateur¹². Dans cette population qui représente un cinquième des cancers du sein, l'addition de trastuzumab à une CT à base de taxanes améliore le RR, le TTP et la survie comparés à la CT seule¹³. De plus, le trastuzumab en monothérapie est doté d'une activité non négligeable avec une tolérance excellente (absence d'alopécie, de fatigue, d'effets secondaires digestifs, etc.). De ce fait, l'évaluation du statut HER-2 est devenue indispensable à une prise en charge optimale ; elle se fait soit par immunohistochimie (IHC), qui détermine le statut de la protéine HER-2 (fortement surexprimée ou non), méthode encore mal standardisée avec de fortes variabilités inter laboratoires, soit par la *fluorescence in situ hybridization* (FISH), qui évalue le statut du gène HER-2 (amplifié ou non), considérée comme plus fiable mais plus chère et non disponible partout. A présent, le *screening* par IHC de la protéine HER-2, et la confirmation par FISH des cas litigieux ou des cas négatifs en IHC mais avec une évolution clinique agressive sont recommandés pour autant qu'ils soient confiés à des laboratoires expérimentés. Le traitement par trastuzumab doit être considéré pour les cancers du sein métastatiques avec surexpression en IHC 3+ ou seulement 2+ mais avec FISH positif.

Le schéma d'administration du trastuzumab est

Tableau 3 : Rôle du médecin généraliste dans le suivi des patientes avec cancer du sein.	
• Situation adjuvante	
Surveillance	Justification
1. Monitoring et prise en charge des effets secondaires des traitements	En collaboration avec le cancérologue
2. Examen loco-régional périodique	Car une récurrence loco-régionale décelée tôt reste potentiellement curable
3. Ostéodensitométrie (1x/an) et traitement par biphosphonate si perte osseuse significative	Les traitements adjuvants peuvent accélérer la survenue de la ménopause.
4. Surveillance du bilan lipidique (cholestérol, triglycérides)	Peut s'altérer avec la ménopause et/ou la prise de poids fréquemment induites par les traitements adjuvants
5. Tests thyroïdiens en cas de fatigue prolongée	Hypothyroïdie non rare dans les suites d'un cancer du sein traité par radiothérapie
6. Conseils diététiques	Fréquente prise de poids avec la chimiothérapie / l'hormonothérapie adjuvante
7. Soutien psychologique	
• Situation métastatique	
Surveillance	Justification
1. Monitoring et prise en charge des effets secondaires des traitements	En collaboration avec le cancérologue
2. Surveillance cardiaque	Si traitement de plusieurs mois avec anthracyclines ou Herceptine® (potentiellement cardiotoxiques)
3. Gestion des symptômes liés au cancer ou à ses complications	
4. Soutien psychologique	

la perfusion hebdomadaire à la dose de 2 mg/kg, après une dose d'induction de 4 mg/kg. Cependant, du fait de la longue demi-vie (environ 28 jours), une alternative probablement équivalente peut être une dose d'induction de 8 mg/kg suivie par une dose de maintenance de 6 mg/kg toutes les trois semaines. Le trastuzumab est en général utilisé jusqu'à progression, mais il peut être poursuivi au-delà de la progression, en particulier en combinaison avec un (autre) cytotoxique.

Le trastuzumab est généralement bien toléré, et son effet indésirable le plus important, à l'exception de l'hypersensibilité rencontrée principalement lors de la première perfusion, est l'insuffisance cardiaque congestive, heureusement peu fréquente (4 % des cas en monothérapie). Actuellement, il n'y a pas d'explication physiopathologique claire et les marqueurs biologiques qui pourraient prédire cette cardiotoxicité sont attendus avec impatience.

Chez les patientes HER-2 positives, le trastuzumab doit être introduit de façon précoce, soit seul soit en combinaison avec des cytotoxiques (paclitaxel, paclitaxel-carboplatine, docetaxel)¹⁴. Il est indispensable de surveiller attentivement la fonction cardiaque (par exemple par évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche tous les 3 mois), en particulier s'il existe d'autres facteurs de risque comme une exposition préalable aux anthracyclines et/ou un âge avancé. Il faut également porter une attention spéciale aux symptômes / signes d'atteinte du système nerveux central (SNC), du fait de la haute fréquence de métastases cérébrales dans ce type de cancer du sein. En effet, environ un tiers des patientes HER-2 positives développent des métastases du SNC dans les 6 mois suivant le début d'un traitement par trastuzumab.

• Les biphosphonates

Trois biphosphonates ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché : le clodronate, le pamidronate et le zoledronate ; un quatrième, l'ibandronate, termine son développement clinique¹⁵. Ils ont d'abord fait la preuve de leur intérêt en contrôlant les poussées hypercalcémiques, puis en freinant l'évolution des métastases osseuses établies et en participant à leur traitement antalgique. Dans des systèmes expérimentaux, le pouvoir de résorption de ces molécules par rapport à l'étidronate est de 10 pour le clodronate, 100 pour le pamidronate, 5.000 pour l'ibandronate et 10.000 pour le zoledronate.

Les biphosphonates intraveineux sont actuellement le traitement de choix de l'hypercalcémie : 70 à 90 % des patientes récupèrent une normocalcémie, conduisant à une diminution des symptômes et à une amélioration de la qualité de vie.

La radiothérapie étant le traitement de référence en cas de douleur sur métastase osseuse localisée, les biphosphonates trouvent leur indication dans les douleurs secondaires à une maladie métastatique étendue ou en cas d'irradiation antérieure. Une revue récente

de 30 études randomisées contrôlées *versus* placebo ou autre biphosphonate et une méta-analyse de 18 d'entre elles ont confirmé les résultats suivants : une administration de plus de 6 mois permet une réduction du risque de fractures qu'elles soient vertébrales ou non, une réduction de la prescription de radiothérapie antalgique, et une réduction de survenue d'hypercalcémie mais pas de diminution de recours à la chirurgie orthopédique ou de survenue de compression médullaire. La réduction en termes de recours à la chirurgie orthopédique est prouvée en cas d'utilisation de plus de 12 mois. Enfin, l'utilisation des biphosphonates augmente significativement le délai avant l'apparition du premier événement osseux mais pas la survie.

En pratique, le traitement par biphosphonate doit être instauré à partir du moment où il existe une traduction radiographique des métastases osseuses découvertes à la scintigraphie, mais pas dans le cas de lésions asymptomatiques sauf selon certaines équipes, en cas de localisation au niveau des os longs ou porteurs. Il est important de noter que les effets des biphosphonates sur la douleur semblent indépendants de la nature de la tumeur sous-jacente ainsi que de l'apparence radiographique des métastases osseuses, lytique ou condensée.

La supériorité du zoledronate *in vitro* (100 à 1.000 fois plus efficace que le pamidronate) ne se traduit pas forcément dans les essais cliniques. Une étude randomisée double-aveugle de phase III a démontré une équivalence entre le zoledronate (4 ou 8 mg en perfusion de 5 minutes) et le pamidronate (90 mg en perfusion de 2 heures) toutes les 3-4 semaines pendant un an dans le cadre de métastases ostéolytiques de 1.648 cancers du sein et myélomes multiples. Les doses ont été réduites à 4 mg et les perfusions prolongées à 15 minutes devant l'apparition d'augmentations de la créatinine sérique.

Autre amino-biphosphonate, l'ibandronate est en cours de développement pour le traitement des métastases osseuses avec des résultats prometteurs. Une première phase III placebo contrôlée chez 462 patientes a montré une réduction significative des événements osseux avec l'ibandronate en injections mensuelles de 2 mg ou en perfusions mensuelles de 6 mg en 1 à 2 heures. De plus, une formulation orale a montré une efficacité dose-dépendante, à des doses généralement bien tolérées. Récemment, 3 études de phase III multicentriques, randomisées en double-aveugle contre placebo, ont comparé 2 ans d'ibandronate soit en perfusion mensuelle de 6 mg en 1 à 2 heures (n = 154) *versus* placebo (n = 158) soit en prise orale de 50 mg par jour (n = 287) *versus* placebo (n = 277). Il a été démontré une réduction statistiquement significative du risque de survenue d'événements osseux de 40 % avec la forme intraveineuse et de 38 % avec la forme orale. La forme orale permet une diminution statistiquement significative des scores de douleur pendant les deux ans de l'étude tout en maintenant le niveau de qualité de vie des patients traités.

Un syndrome associant élévation thermique, malaise général et quelques douleurs ostéo-musculaires, s'observe assez fréquemment (10 % des cas) avec les amino-bisphosphonates.

Les durées de perfusion courtes (moins de 2 heures pour le pamidronate et moins de 15 minutes pour l'acide zolédronique) ont été responsables d'un plus grand risque de dysfonction rénale, ce qui est aussi le cas de doses plus importantes ou des perfusions plus rapprochées ; ce problème, toutefois, est plus fréquent dans le cas du myélome multiple que dans le cancer du sein. Si la complication est diagnostiquée rapidement et le traitement suspendu, les lésions sont réversibles et la reprise du traitement peut se faire sans problème. Chez les patients avec une dysfonction rénale préexistante mais un taux de créatinine sérique inférieur à 265 µmol/L aucune adaptation de dose ou d'intervalle de perfusion de pamidronate ou d'acide zolédronique n'est requise. Il est recommandé de vérifier le taux de créatinine sérique avant chaque dose de pamidronate ou d'acide zolédronique. Contrairement au myélome multiple, il n'y a pas de données permettant de recommander la recherche d'albuminurie en routine dans le cancer du sein. La calcémie, le bilan électrolytique, le phosphore, le magnésium doivent être monitorés régulièrement. Un apport en calcium et vitamine D est conseillé lors de l'administration du zolédronate au pouvoir anti-résorptif le plus puissant (fiche d'AMM.)

Concernant les effets indésirables oculaires, rares mais bien connus depuis 1997, une revue récente a rapporté 17 cas de sclérite unilatérale et un cas d'atteinte bilatérale survenant dans les 6 heures à 2 jours

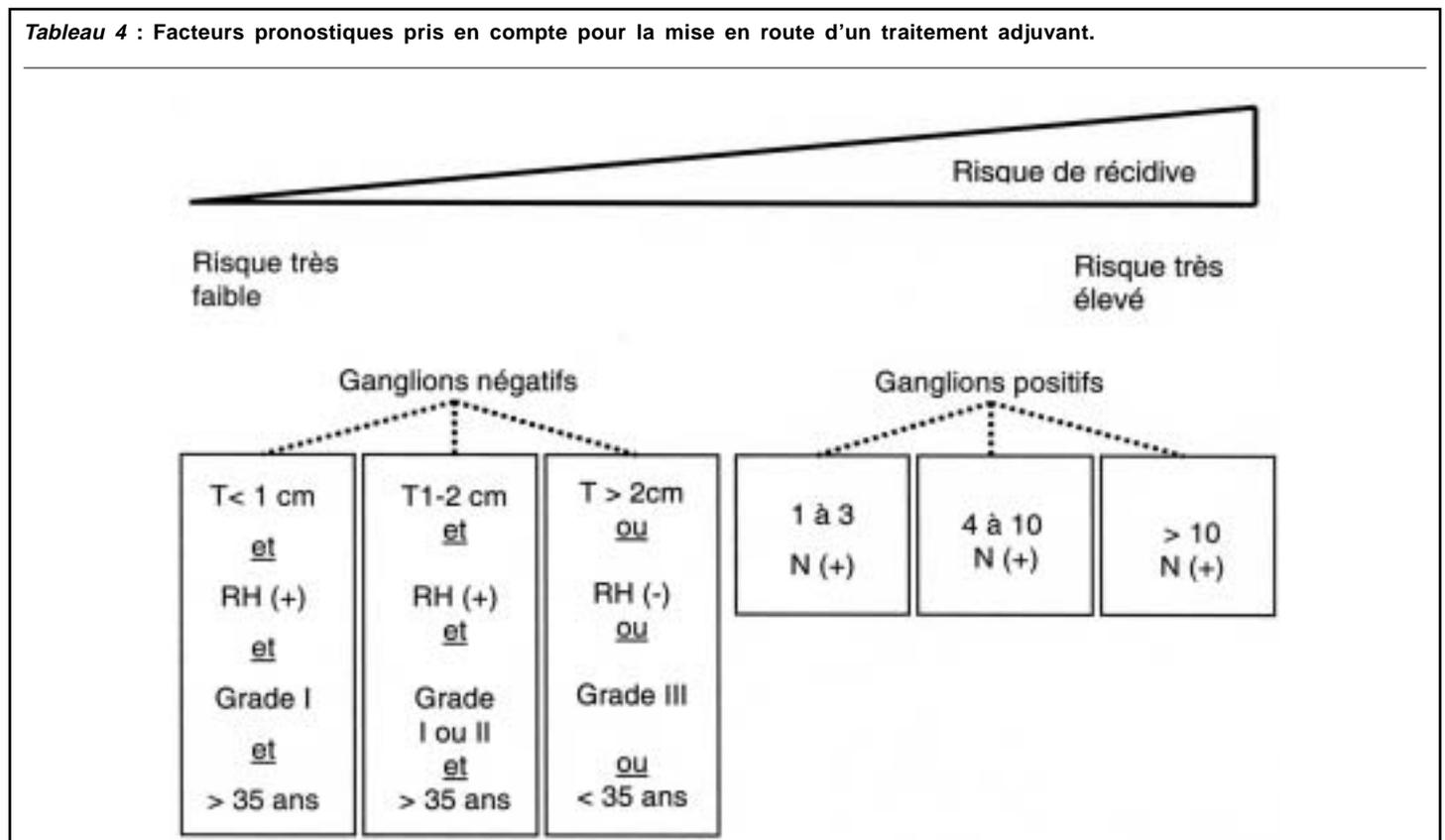
après perfusion de pamidronate. De plus, six patients ont présenté une rechute oculaire à la réintroduction du pamidronate.

En ce qui concerne l'utilisation des bisphosphonates, il reste encore à évaluer le meilleur moment pour initier le traitement, la durée optimale (en général les bisphosphonates sont prescrits pour 2 ans), la stratégie optimale en cas de progression sous bisphosphonate (interruption du traitement, changement de molécule, augmentation de dose, diminution de l'intervalle), la sélection des patientes qui pourront le plus bénéficier du traitement puisque toutes ne répondent pas et, enfin, l'indication des bisphosphonates " préventifs " en cas de métastases extra-osseuses ou de cancer primitif à haut risque de rechute.

Situation adjuvante

L'indication d'un traitement adjuvant se base actuellement sur les conclusions de conférences de consensus (comme Saint Gallen) et de grandes méta-analyses (Oxford) portant sur des milliers de femmes. Elle met en jeu les facteurs pronostiques classiques que sont l'invasion ganglionnaire (négative ou positive), le statut des récepteurs hormonaux (positif ou négatif), la taille tumorale (inférieure ou égale à 2 cm ou plus de 2 cm), le grade (1 ou 2-3) et l'âge (supérieur ou égal à 35 ans ou moins de 35 ans) (Tableau 4). Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de nouveaux facteurs pronostiques dont l'utilisation en routine soit recommandée même si plusieurs équipes prennent en compte l'invasion vasculaire et/ou lymphopatique, l'indice de prolifération tumorale ou le statut HER-2.

Tableau 4 : Facteurs pronostiques pris en compte pour la mise en route d'un traitement adjuvant.



• L'hormonothérapie

Jusque tout récemment, l'HT standard incontestée en situation adjuvante était le tamoxifène, administré à la dose de 20 mg/j pendant 5 ans. Cette suprématie est aujourd'hui menacée par les résultats récents de larges études randomisées de phase III qui introduisent les IA dans le schéma thérapeutique et démontrent une augmentation de la survie sans récurrence, dans différentes stratégies : la comparaison directe de 5 ans d'anastrozole avec 5 ans de tamoxifène (étude ATAC), la comparaison d'une séquence précoce tamoxifène puis exemestane dans les 5 ans *versus* 5 ans de tamoxifène (étude IES), la comparaison d'une séquence plus tardive de létrozole après la fin des 5 ans de tamoxifène *versus* placebo (étude MA 17) (Tableau 4). Ces résultats concordants annoncent l'arrivée " en force " des IA dans le traitement adjuvant du cancer du sein³. La meilleure stratégie, toutefois, n'est pas définie : soit l'administration en première ligne avec l'abandon du tamoxifène, soit l'administration en séquence précoce avec le tamoxifène donné pendant 2-3 ans ou tardive après tamoxifène donné pendant 5 ans. Pourtant, un point important à régler avant de préférer ces nouveaux schémas au tamoxifène seul situation adjuvante, reste une meilleure connaissance des effets indésirables des IA à long terme, en particulier osseux et cardiovasculaires, que l'on connaît moins bien que ceux du tamoxifène. Avec le suivi actuel de ces études, qui n'est que de 3 ans, il ressort que les IA sont associés à des risques moindres de phénomènes thromboemboliques, cancer de l'utérus et bouffées de chaleur, mais à des risques plus importants de myalgies et d'arthralgies. L'anastrozole, administré seul, a déjà montré un risque légèrement plus élevé de fractures sur ostéoporose, qui semble toutefois se stabiliser après deux ans.

Le rôle du médecin généraliste chez ces patientes est crucial. Le suivi doit être régulier, individualisé et comprendre au moins une anamnèse fouillée, un examen loco-régional attentif et une ostéodensitométrie annuelle (Tableau 3).

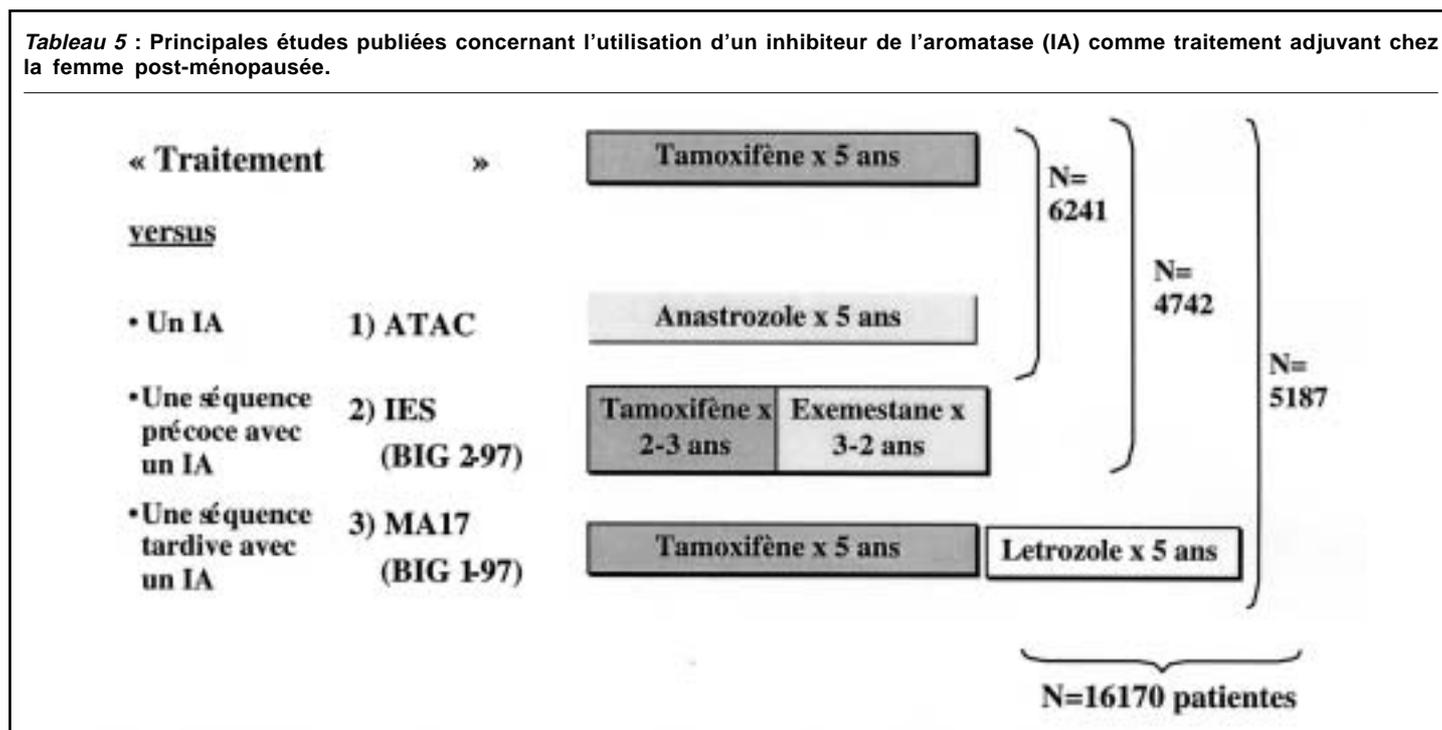
• La chimiothérapie

Jusqu'à présent, les cytotoxiques de référence pour la CT adjuvante restent les anthracyclines, qui ont prouvé leur supériorité par rapport au CMF dans une méta-analyse portant sur 6.000 patientes (gain de survie de 2-4 %) ¹⁶. L'intérêt des taxanes dans cette situation a fait l'objet d'innombrables études, soit en combinaison soit en séquence avec les anthracyclines. Trois études ont déjà montré un avantage en survie sans maladie ou en survie globale avec l'addition des taxanes ; beaucoup d'autres doivent encore livrer leurs résultats (Tableau 5).

Plus récemment, une modification dans les modalités d'administration a été tentée avec un schéma " dose-dense ", c'est-à-dire avec une administration toutes les 2 semaines au lieu de 3 semaines grâce au soutien de facteurs de croissance hématopoïétiques, avec un gain en termes de survie. Il est bien sûr pour l'instant impossible de connaître les effets à long terme de cette stratégie coûteuse, en particulier sur le plan de la cardiotoxicité ou de l'incidence de leucémies secondaires.

L'administration de la CT avant la chirurgie (CT néo-adjuvante), en particulier pour des tumeurs de grande taille qui devraient faire l'objet d'une mastectomie, a démontré un intérêt non négligeable sur le plan chirurgical avec un meilleur taux de conservation du sein, sans différence en termes de survie.

Tableau 5 : Principales études publiées concernant l'utilisation d'un inhibiteur de l'aromatase (IA) comme traitement adjuvant chez la femme post-ménopausée.



• La thérapie ANTI-HER-2

Quatre études cliniques adjuvantes à base de trastuzumab (Herceptine®) sont en cours actuellement chez plus de 10.000 patientes HER-2 3+ ou FISH positif à risque de récurrence. Ce traitement dont le rapport bénéfice / risque demande à être défini avec soin, compte tenu de la cardiotoxicité potentielle de trastuzumab, est administré après les thérapies adjuvantes classiques (chimiothérapie – radiothérapie) et éventuellement en parallèle avec une hormonothérapie adjuvante (dans le cas d'une co-expression par la tumeur du récepteur HER-2 et de récepteurs hormonaux). Les premiers résultats sont attendus pour 2006.

L'AVENIR

Dans le futur, une possibilité intéressante sera de se baser sur le profil moléculaire/génétique de la tumeur pour sélectionner la séquence d'HT optimale. Certaines études précliniques et cliniques suggèrent une relative hormono-résistance, en particulier au tamoxifène, en rapport avec les inter-relations entre les voies de signal des RE et de HER-2. Une stratégie permettant une décroissance très rapide du taux des estrogènes circulants comme avec la suppression ovarienne et/ou les IA pourrait être particulièrement indiquée dans les cas de surexpression de HER-2. De plus, plusieurs études randomisées, en cours actuellement, explorent l'association hormonothérapie ± thérapie biologique inhibant la voie signalétique des facteurs de croissance : elles peuvent démontrer, avec l'association, un retard d'émergence de la "résistance" à l'hormonothérapie.

Malgré des années de recherche, aucun facteur prédictif de réponse à la CT n'est actuellement recommandé en pratique clinique. Plusieurs analyses récentes démontrent une plus grande "chimio-sensibilité" des tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux par rapport à celles qui en contiennent. Parmi les nouveaux marqueurs évalués, HER-2 est l'un des plus connus et il semble associé avec une plus grande probabilité de réponse aux anthracyclines et aux taxanes et une plus faible probabilité de réponse au "CMF" (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile).

Les progrès de la biologie moléculaire ont d'autres retombées potentielles que l'identification de nouvelles "cibles" thérapeutiques : ils laissent entrevoir la possibilité d'une meilleure individualisation des traitements c'est-à-dire, d'une part, une meilleure identification des patientes "à risque de rechute" qui vont réellement bénéficier d'une thérapie systémique adjuvante et, d'autre part, une meilleure sélection des thérapies disponibles sur une base individuelle.

Grâce à la nouvelle technologie de profil génomique (appelée technique des micro-puces à ADN), un groupe d'environ 70 gènes avec une très haute valeur pronostique dans les cancers du sein a été identifié. Cette "signature génétique" semble quatre fois plus puissante que l'utilisation des facteurs pro-

nostiques classiques pour prédire le risque de métastases à 10 ans. Bien que préliminaires, ces résultats permettent d'entrevoir des progrès futurs quant à une meilleure sélection des patientes réellement à risque, avec, en conséquence, moins de "sur-traitement" en situation adjuvante. En effet, il semble que le cancer du sein ne soit pas une seule entité mais différentes maladies de pronostic tout à fait différent en fonction des profils génomiques. Une vaste étude de confirmation du bénéfice clinique de cette "signature génétique pronostique" va démarrer début 2005, coordonnée au départ de l'EORTC et du *Breast International Group* (BIG) et soutenue en partie par le 6^{ème} programme des Communautés européennes.

CONCLUSION

Le traitement médical du cancer du sein a connu quelques "mutations" remarquables au cours de la dernière décennie avec l'adoption de nouveaux standards thérapeutiques pour la maladie métastatique et un foisonnement d'idées nouvelles, toujours à l'étude, en situation adjuvante.

L'enrichissement de l'arsenal thérapeutique s'est effectué dans trois domaines : nouveaux agents hormonaux, nouveaux agents cytotoxiques et inauguration d'une nouvelle forme de traitement systémique avec les thérapies moléculaires "ciblées". L'utilisation judicieuse de ces nouveaux "missiles", en séquence ou en combinaison avec l'hormonothérapie et la chimiothérapie, devrait augmenter sensiblement les chances de guérison des femmes qui, demain, auront à affronter un diagnostic de cancer du sein.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nogaret JM, Lefebvre F, Veys I : Approche diagnostique minimaliste des cancers du sein débutants. SBS Newsletter 2001 ; 19 : 11
2. Nogaret JM, Hertens D, Veys I, Bourgeois P, Larsimont D : Ganglion sentinelle et cancer invasif du sein : vers une nouvelle approche chirurgicale minimaliste. Rev Med Brux 2002 ; 23 : A175-6
3. Piccart MJ : New stars in the sky of treatment for early breast cancer. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1140-2
4. Di Leo A, Cardoso F, Durbecq V et al : Predictive molecular markers in the adjuvant therapy of Breast Cancer. Int J Clin Oncol 2002 ; 7 : 245-53
5. Piccart MJ, Cardoso F : Progress in systemic therapy for breast cancer : An overview and perspectives. Oncology Symposium "New Approaches in Cancer Treatment". Cancer Monographs 2002 : 7-8
6. Piccart M, Dochy E, Cardoso F : Actualités thérapeutiques dans le traitement du cancer du sein. Bull Cancer 2003 ; 90 : 46-52
7. Awada A, Cardoso F, Atalay G, Giuliani R, Mano M, Piccart M : The pipeline of new anticancer agents for breast cancer treatment in 2003. Crit Rev Oncol Hematol 2003 ; 48 : 45-63
8. Cardoso F, Piccart MJ : The best use of chemotherapy in the adjuvant setting. The Breast 2003 ; 12 : 522-8

9. Cardoso F, Atalay G, Piccart MJ : Optimizing Anthracycline Therapy for Node Positive Breast Cancer. Am J Cancer 2002 ; 1 : 257-68
10. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ : Use and Abuse of Taxanes in the Management of Metastatic Breast Cancer. Eur J Cancer 2003 ; 39 : 1978-89
11. Cardoso F, Di Leo A, Lohrisch C, Bernard C, Ferreira F, Piccart MJ : Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer : what did we learn in the last two decades ? Ann Oncol 2002 ; 13 : 197-207
12. Cornez N, Piccart MJ : Cancer du sein et Herceptine®. Bulletin du Cancer 2000 ; 87 : 847-58
13. Lohrisch C, Piccart MJ : An overview of HER2. Semin Oncol 2001 ; 28 (Suppl 18) : 3-11
14. Tan-Chiu E., Piccart MJ : Moving Forward : Herceptin® in The Adjuvant Setting. Oncology 2002 ; 63 (Suppl 1) : 57-63
15. Body JJ, Mancini I : Bisphosphonates for cancer patients : why, how and when ? Support Care Cancer 2002 ; 10 : 399-407
16. Cardoso F, Di Leo A, Piccart MJ : Controversies in the adjuvant systemic therapy of endocrine non-responsive Breast Cancer. Cancer Treat Rev 2002 ; 28 : 275-90 (Review)

Correspondance et tirés à part :

M. PICCART-GEBHART
Institut Jules Bordet
Unité de Chimiothérapie
Rue Héger-Bordet 1
1000 Bruxelles

Travail reçu le 27 mai 2004 ; accepté dans sa version définitive le 19 juillet 2004.