

Faut-il utiliser les analogues de la LH-RH en phase adjuvante des cancers du sein chez toutes les femmes jeunes RH+ ?

Le pour

Should LH-RH analogues be used in all RH + young women? Argument pro

Mots clés : Cancer du sein, Préménopause, Hormonothérapie adjuvante, Agoniste LH-RH.

Keywords : Breast cancer, Premenopausal women, Adjuvant hormonal treatment, LH-RH agonists.

M. Spielmann ⁽¹⁾

La réponse à cette question pourrait être oui... et nous arrêterions là cet exposé, mais la bibliographie sur les analogues de la LH-RH *en adjuvant* est en fait extrêmement pauvre et, pour affirmer cela, nous devons nous contenter de quelques essais et de beaucoup de bon sens.

Les analogues de la LH-RH, responsables d'une suppression ovarienne sont utilisés en phase adjuvante pour leurs effets transitoires et réversibles. Ces analogues saturent le récepteur de LH-RH de l'hypophyse réalisant une inhibition de la stimulation ovarienne et l'arrêt de sa fonction. Les analogues de la LH-RH provoquent une baisse de l'estradiolémie circulante équivalente à celle obtenue par l'ablation des ovaires. Ils ont pris largement le pas sur les autres techniques de castration que sont l'ovariectomie et l'irradiation ovarienne, depuis qu'il a été démontré que leur efficacité était identique en phase avancée [1, 2].

Deux situations adjuvantes doivent se discuter :

1. Utilisation des analogues de la LH-RH après la réalisation de la chimiothérapie adjuvante.
2. En absence de chimiothérapie adjuvante : les analogues de la LH-RH doivent-ils être utilisés seuls ou associés au tamoxifène ? et quelle est leur durée d'administration optimale ?

1. Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.

La castration adjuvante

La castration, traitement médical le plus ancien, décrite par *Georges Beatson* en 1896, a été utilisée très largement par les oncologues pendant de longues années avec, cependant, chez ces prescripteurs, un doute sur l'importance de son efficacité réelle avant qu'elle ne reprenne un second souffle dans les années 1980, après la publication majeure de la *méta-analyse de Peto* [3].

Le premier essai de castration adjuvante a été initié à Manchester en 1948 [4]. Cet essai a été le premier d'une série, dans lequel la castration a été évaluée seule, comparée à un bras observation, ou associée à une chimiothérapie (réalisée avant ou après), comparée à un bras ne recevant que la chimiothérapie.

Ces différents essais pris individuellement ont peu de puissance, comprenant souvent peu de malades. Certaines patientes étaient ménopausées. Les récepteurs hormonaux n'étaient pas souvent connus. La castration était réalisée soit chirurgicalement, soit par radiothérapie. Les doses de radiothérapie très hétérogènes variaient de 4,50 à 20 Gy. La majorité des essais de castration ont donné des résultats négatifs et il fallut attendre la première publication de Peto pour avoir une idée précise de l'efficacité de la castration.

Cette méta-analyse reprenant l'ensemble des essais publiés prouvait et démontrait, chose inattendue, une activité importante de la castration ; similaire à la chimiothérapie adjuvante avec une réduction annuelle du risque de rechutes de 25 % et de la mortalité de 24 % (*tableau I*).

La suppression ovarienne après la chimiothérapie adjuvante

S'il est certain que la castration utilisée seule est extrêmement efficace, il n'est pas démontré que d'associer une castration à une chimiothérapie adjuvante permette de réduire le risque de rechute ou de décès comparée à une population témoin. Ainsi dans la méta-analyse de Peto (*tableau II*), on peut observer une réduction relative du risque de rechute de 10 % et de décès de 8%, mais avec un intervalle de confiance trop important pour que cet effet soit statistiquement significatif. Le bénéfice de la castration, dans ce cadre, est donc très faible, voire inexistant.

Ces résultats peuvent certainement s'expliquer par le fait que, dans ces essais, une part de la population était déjà castrée par la chimiothérapie sans que cela soit spécifié ou bien encore que des essais permettaient d'inclure des malades avant la fin de la chimiothérapie et donc sans que les effets "castrateurs" de la chimiothérapie n'aient pu apparaître. *L'essai spécifique de la Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer* explorant cette hypothèse illustre ces données [5]. C'était un essai pragmatique dans lequel toute patiente non méno-

Tableau I. Traitements adjuvants avant la ménopause [3].

	Réduction du risque annuel de	
	Rechutes	Décès
Castration	25 % (± 7)	24 % (± 7)
Chimiothérapie	37 % (± 4)	28 % (± 5)

() : intervalle de confiance.

Tableau II. Efficacité de la castration associée ou non à la chimiothérapie.

	Diminution relative du risque de	
	Rechutes	Décès
Castration vs 0	25 % (± 7) S	24 % (± 7)S
Ct vs Ct + castration	10 % (± 9) NS	8 % (± 10) NS

ct : chimiothérapie.

pausée avant la chimiothérapie, quel que soit son état ganglionnaire, était randomisée entre abstention ou castration.

Tableau III. Influence de l'aménorrhée chimio-induite sur la SSR.

	Patientes avec aménorrhée	Patientes sans aménorrhée	Hazard Ratio	P statistique
ZEBRA	408	204	0,64	0,005
ACO 5	275	181	0,53	0,003

Les protocoles de chimiothérapie étaient variables (FAC, FEC, CMF) comme la méthode de castration : chirurgicale, par irradiation ou médicale par 2 ans d'analogues de la LH-RH. Il y a eu 926 patientes randomisées. Malheureusement, 24 % des patientes avaient des récepteurs négatifs ou inconnus et surtout 72 % étaient en aménorrhée après la fin de la chimiothérapie. La survie sans rechute et la survie globale ne sont pas significativement différentes entre les deux bras de l'étude.

Une deuxième étude randomisée, publiée en 2003 par l'IBCSG [6], comparant chez 1 063 patientes quatre bras : LH-RH 24 mois, une chimiothérapie par 6 CMF, 6 CMF puis 18 mois de LH-RH, un bras observation montre, pour les malades RE (+), une tendance à l'augmentation de la survie sans récurrences (non significative) en faveur du bras chimiothérapie suivie de la suppression ovarienne (81 versus 86 % par rapport aux deux autres bras traités).

Il est difficile de connaître avec précision le bénéfice de l'arrêt des fonctions ovariennes dû à la chimiothérapie. Les aménorrhées chimio-induites sont fréquentes et augmentent en fréquence avec l'âge des patientes soumises à ces traitements.

Cette "hormonothérapie chimio-induite" influence le risque de récurrence et réduit de fait la différence attendue dans les essais de chimiothérapie versus suppression ovarienne car le bras chimiothérapie est obligatoirement en partie mixte "chimio-castration".

Cette observation est évidente, à l'analyse du bras chimiothérapie par CMF des *essais ACO 5* [7] et *ZEBRA* [8]. Plus de 60 % des patientes ont présenté une aménorrhée chimio-induite. Les patientes en aménorrhée chimio-induite ont bénéficié d'une réduction du risque de rechutes de 36 % pour l'étude ZEBRA et de 47 % pour ACO 5 (*tableau III*).

Le protocole de référence (chimiothérapie) n'est donc jamais la chimiothérapie seule, mais la chimiothérapie associée à un certain degré d'hormonothérapie lié au taux d'aménorrhée d'accompagnement, en ce qui concerne la population RH (+).

Analogues de la LH-RH donnés en dehors de toute chimiothérapie adjuvante

Durée de la suppression ovarienne

Même de courte durée, comme dans les premiers essais anglais avec une irradiation ovarienne trop faible pour entraîner une castration définitive, la suppression transitoire apporte un avantage en survie. Il reste cependant un point essentiel à élucider : la durée optimale de la suppression ovarienne avec les analogues de la LH-RH.

Il est habituel de donner 2 à 3 ans de traitement [5, 6], mais cela est peut-être trop court pour les patientes avec un taux élevé de RH (+). En effet, comme le montre la méta-analyse de Pétó, les

malades RH (+) ont des rechutes souvent plus tardives que les RH-, en raison d'une prolifération cellulaire tumorale plus lente.

Tableau IV.

		% de patientes sans récidi ves (*)		% de patientes avec récidi ve		
		À 5 ans	À 10 ans	À 5 ans (**)	À 10 ans (**)	Entre 5 et 10 ans (***)
N (-)	TAM	87,4 %	79,2 %	12,6 %	20,8 %	8,2 %
	Contrôle	75,5 %	64,3 %	24,5 %	35,7 %	11,2 %
N (+)	TAM	74,9 %	59,7 %	25,1 %	40,3 %	15,2 %
	Contrôle	58,3 %	44,5 %	41,7 %	55,5 %	13,8 %

Ainsi, dans le groupe des patientes RH (+), 8,2 % des N (-) et 15 % des N(+)

vont rechuter alors qu'elles ont été traitées par tamoxifène adjuvant de la méta-analyse de Peto (2000) comme le montre la **figure 1** (entre 5 et 10 ans). Il est donc important de s'interroger sur l'intérêt de prolonger la durée des analogues de la LH-RH à 5 ans, voire plus, pour certains sous-groupes biologiques de tumeur à cinétique de prolifération lente.

Analogues de la LH-RH utilisés seuls

Trois essais ayant inclus un total de 4 200 patientes et ayant utilisé un analogue de la LH-RH seul versus un bras observation ont été réalisés. Ils ont été regroupés dans un sous-groupe de la méta-analyse de Peto (2000). Les résultats en termes d'efficacité sont globalement identiques à ceux observés avec une castration définitive. On note une réduction du risque annuel de rechutes de 15,3 % et de 15,6% pour les décès. L'efficacité d'une castration médicale transitoire, dont la durée reste à définir avec précision, semble du même ordre que la castration chirurgicale [9].

Association analogues de la LH-RH et tamoxifène

Aucun essai associant LH-RH versus LH-RH plus tamoxifène n'est actuellement disponible per-

(*) Estimation de Kaplan-Meier généralisé.
 (**) 100 % Pour cent de patientes sans récidi ve.
 (***) Pour cent de patientes avec récidi ve à 10 ans. Pour cent de patientes avec récidi ve à 5 ans.
 N (+) : envahissement tumoral des ganglions lymphatiques locaux ou axillaires.
 N (-) : absence d'envahissement ganglionnaire.

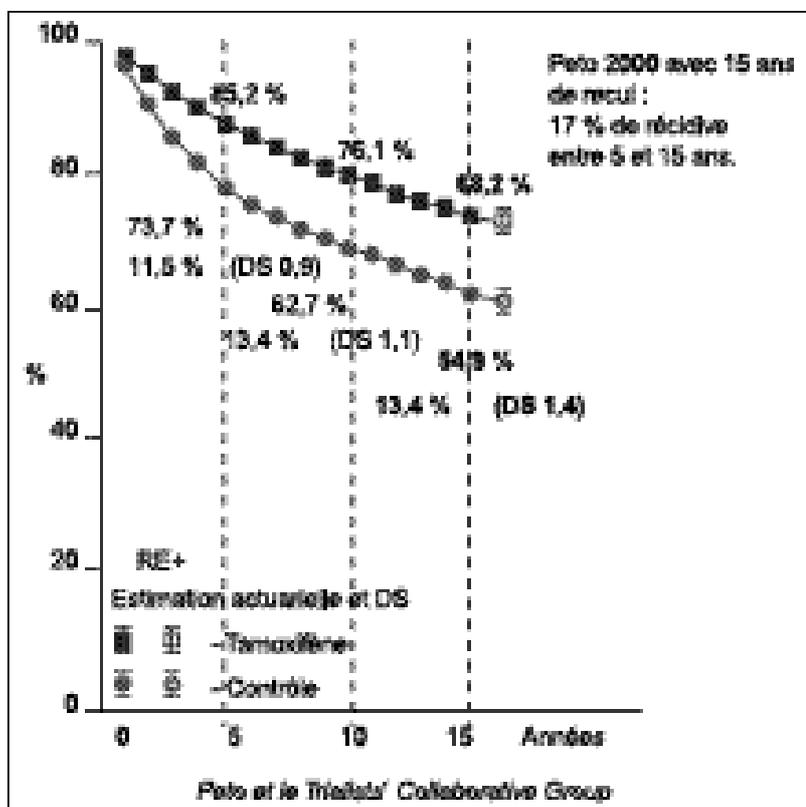


Figure 1. Groupe de patientes traitées par tamoxifène adjuvant selon la méta-analyse de Peto.

mettant de démontrer comme en situation métastatique la supériorité de l'association hormonale.

L'essai SOFT bientôt en cours devrait nous permettre de savoir en situation adjuvante chez les femmes non ménopausées si l'association analogues de la LH-RH (donnés 5 ans) + tamoxifène ou tamoxifène + exemestane est supérieure au tamoxifène seul.

En phase métastatique, plusieurs essais comparatifs, réunis par une méta-analyse [10] réalisée par l'EORTC ont démontré l'intérêt d'associer les analogues de la LH-RH avec le tamoxifène : les patientes traitées par blocage hormonal complet ont un meilleur taux de rémission objective, une meilleure durée de rémission et une meilleure survie que celles qui ont reçu l'analogue de la LH-RH. Cette constatation conduit naturellement à penser qu'en situation adjuvante, cette association pourrait être la solution optimale dans la recherche d'une alternative à la chimiothérapie. Il en est de même pour la supériorité de l'association analogues de la LH-RH plus tamoxifène comparé seul à LH-RH seul ou à tamoxifène, toujours en situation métastatique [11].

Par ailleurs, et de façon surprenante, les 20 à 25 % de patientes surexprimant Her2, pourraient bénéficier davantage de l'association hormonale concomitante ovariectomie et tamoxifène (par déprivation hormonale complète) chez les patientes RE (+), comme l'a rapporté Love [12] dans un essai adjuvant randomisé comprenant 282 patientes Her2 positif.

Association suppression ovarienne et tamoxifène après une chimiothérapie adjuvante

L'intergroupe américain ECOG/SWOG/CALGB a réalisé un essai sur 1 537 patientes afin d'explorer cette hypothèse [13]. Cet essai s'adressait à des patientes N+, RH+. La randomisation a été effectuée entre les trois bras suivants (figure 2) :

- Chimiothérapie seule avec six cycles FAC 60.
- Chimiothérapie identique suivie de 5 ans d'analogues de la LH-RH : bras FAC Z.
- Chimiothérapie identique suivie de 5 ans d'analogues de la LH-RH associé à 5 ans de 20 mg par jour de tamoxifène : bras FAC ZT.

Après un suivi médian de **9,6 ans**, on ne note pas de différence significative en survie sans récurrence entre les bras FAC et FAC Z (RR : 0,93).

En revanche, il existe une différence significative entre les bras FAC/FAC Z par rapport au bras FAC ZT (RR : 0,73 ; p = 0,01). Aucune différence en survie globale n'est observée entre les trois différents bras (tableau V).

Les conclusions de cet essai pourraient être résumées comme cela.

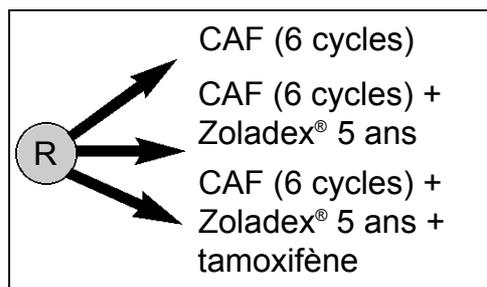


Figure 2. Randomisation effectuée entre les trois bras pour des patientes N+, RH+.

Tableau V. Chimiothérapie en préménopause. Essai intergroupe.

	FAC (%)	FAC + Z (%)	FAC + ZT (%)
SSR à 9 ans	57	60	68 p < 0,01
Survie G à 9 ans	70	73	76
SSR à 9 ans sans aménorrhée	40	55	60
SSR à 9 ans avec aménorrhée	59	61	71

- Pour la population entière, l'addition de 5 ans d'analogues de la LH-RH à une chimiothérapie augmente non significativement la survie sans rechute.
- Le bénéfice de la combinaison chimiothérapie-castration médicale est plus important pour le sous-groupe des patientes âgées de moins de 40 ans ou encore réglées que pour les femmes entre 40 et 50 ans ou ménopausées par la chimiothérapie.
- Si l'on compare à présent les bras FAC et FAC-suppression ovarienne au bras chimiothérapie plus LH-RH et tamoxifène, le bénéfice du blocage hormonal complet est plus important, se traduisant par une amélioration statistiquement significative ($p = 0,01$) de la survie sans rechute.
- Il est dommage que cet essai n'ait pas testé un quatrième bras par FAC plus tamoxifène.

Un autre essai d'association chimio-hormonothérapie [14] a comparé chez 176 patientes non ménopausées après chimiothérapie par mitoxantrone, cyclophosphamide et fluorouracile une bi-hormonothérapie par analogues de la LH-RH administrés pendant un an et tamoxifène 5 ans à une mono-hormonothérapie par tamoxifène.

Il est retrouvé une légère augmentation de la survie sans récurrence en faveur de la bi-hormonothérapie, de façon non statistiquement significative (65 versus 68 %).

La conclusion de ces essais est que le bénéfice dû à l'addition d'une castration à une chimiothérapie reste encore à démontrer [15]. Ce potentiel gain est certainement plus important quand on associe à la chimiothérapie, la combinaison : arrêt de la fonction ovarienne et tamoxifène.

Il est clair que pour retirer le maximum de bénéfice d'une chimio-hormonothérapie, il faut utiliser un régime de chimiothérapie optimal donc des combinaisons à base d'anthracyclines. Ceux-ci ne donnent pas plus de castration chimio-induite que le CMF, voire moins, et que l'addition d'une suppression ovarienne ne doit être proposée que si la patiente n'est pas ménopausée.

Place de l'association agoniste de la LH-RH plus inhibiteur de l'aromatase

Les antiaromatases ont montré une supériorité indiscutable en phase métastatique et adjuvante chez les patientes ménopausées et cela devrait être aussi vrai avant la ménopause, à condition bien sûr de les utiliser chez une population ayant eu une suppression ovarienne. En phase métastatique, une étude pilote a retrouvé une activité intéressante avec 75 % de bénéfice clinique (réponse objective et stabilisation supérieure à 24 semaines) de l'association agoniste de la LH-RH plus inhibiteur de l'aromatase après avoir reçu goseriline et tamoxifène [16].

Qualité de vie

Les effets secondaires de la castration sont bien connus avec les effets classiques de la ménopause comme les bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, déminéralisation osseuse et troubles cardiovasculaires possibles. Il est bien évident que ceux-ci sont d'autant plus gênants que la suppression ovarienne est longue d'où l'intérêt d'une suppression réversible.

Notons cependant que la qualité de vie globale, étudiée dans l'essai ZEBRA [17, 18], est significativement meilleure ($p = 0,0001$) durant les six premiers mois pour le bras analogues de la LH-RH que pour le bras CMF, l'équilibre revenant dans un deuxième temps. Par ailleurs, le suivi à long terme de cet essai démontre que l'aménorrhée induite par les analogues de la LH-RH est le

plus souvent réversible (moins cependant chez les femmes après 40 ans) alors qu'elle est généralement définitive après chimiothérapie par CMF [18]. Il est donc clair que le pourcentage de patientes ménopausées après CMF est nettement supérieur à celui des patientes traitées par les analogues de la LH-RH donnés pendant deux ans et cela se maintient au cours du temps, avantage indiscutable pour les femmes chez qui une ménopause définitive est formellement refusée.

Conclusion

La suppression ovarienne est un traitement efficace au même titre que la chimiothérapie utilisée seule ou que le tamoxifène et le bénéfice obtenu est probablement du même ordre de grandeur. Notons cependant que la suppression ovarienne n'a jamais été comparée aux chimiothérapies les plus efficaces avec taxanes. Elle peut être utilisée seule ou probablement mieux encore associée au tamoxifène chez des malades exprimant fortement les récepteurs hormonaux et avec une cinétique faible chez des patientes de plus de 35 ans. La durée d'administration du LH-RH reste encore incertaine, mais pourrait probablement être prolongée au-delà des 2 ou 3 ans classiques.

L'administration de LH-RH peut être indiquée après chimiothérapie adjuvante chez les patientes jeunes gardant un cycle menstruel régulier avec une forte expression des récepteurs hormonaux.

Il semble clair aujourd'hui que le choix du traitement adjuvant doit se faire à la carte, en fonction de l'identité biologique de la tumeur et de l'âge de la patiente.

Choisir un traitement adjuvant sur les seuls critères de gravité du pronostic ne semble plus acceptable. Les facteurs prédictifs biologiques de réponse au traitement deviennent l'élément prioritaire de la décision thérapeutique même s'ils ne sont pas complètement fiables, en attendant, dans les cinq à dix ans, que des profils prédictifs génomiques et/ou de protéomiques d'efficacité reproductibles soient identifiés. 

Références bibliographiques

- [1] Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in pre-perimenopausal patients with advanced breast cancer; results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5:337.
- [2] Taylor CW, Green S, Dalton WS et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor-positive metastatic breast cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16:994-9.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
- [4] Cole MP. A clinical trial of an artificial menopause in carcinoma of the breast. In: Namer M, Lalanne CM, eds. *Hormones and breast cancer*. Paris: INSERM, 1975:143-50.
- [5] Arriagada R, Lé M, Spielmann M et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Sous presse Annals of Oncology*.
- [6] Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN et al. IBCSG. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *Br J Cancer* 2004; 9,90(3):590-4.
- [7] Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer-Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;15,20(24):4621-7.
- [8] Kaufmann M, Jonat W, Blamey R et al. Survival analyses from the ZEBRA study: goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39(12):1711-7.
- [9] Sainsbury R. Ovarian ablation in the adjuvant treatment of premenopausal and perimenopausal breast cancer. *Br J Surg* 2003;90(5):517-26.
- [10] Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F et al. EORTC. Combined tamoxifen and LH-RH agonist versus LH-RH agonist alone

in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomised trial. J Clin Oncol 2001;19:343-53.

[11] Klijn JGM, Beex LV, Mauriac L et al. Combined treatment with Buserilin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;7,92(II);903-11.

[12] Love RR, Duc NB, Havighurst TC et al. Her-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 1,21(3):453-7.

[13] Davidson N, O'Neill A, Vucov A et al. Effect of Chemohormonal Therapy in Premenopausal, Node (+), Receptor (+) Breast Cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101) *Proceedings of ASCO* 2003; Abstract 15.

[14] Fountzilas G, Stathopoulos G, Kouvatseas et al. Adjuvant cytotoxic and endocrine therapy in pre- and postmenopausal patients with breast cancer and one to nine infiltrated nodes: five-year results of the Hellenic Cooperative Oncology Group randomized HE 10/92 study. *Am J Clin Oncol* 2004;27(1):57-67.

[15] Rutqvist LE. Adjuvant endocrine therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(1):81-95.

[16] Forward DP, Cheung KL, Jackson Land Robertson JF Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 2004;9,90(3):590-4.

[17] de Haes H, Olschewski M, Kaufmann M et al. Quality of life in goserelin-treated versus cyclophosphamide + methotexate + fluorouracil-treated premenopausal and perimenopausal patients with node-positive, early breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Trialists Group. *J Clin Oncol* 2003;15,21(24):4510-6.

[18] Jonat W. Role of LHRH agonists in premenopausal women with oestrogen receptor-positive breast cancer: the ZEBRA experience. *Eur J Cancer* 2002;38,Suppl 6:S39-40.