



Cancer du sein chez la jeune femme : traitements adjuvants et désir de grossesse

Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 1298-304

K. Zaman
A. Ambrosetti
L. Perey
W. Jeanneret-Sozzi
J.-F. Delaloye
D. De Ziegler

Breast cancer in young women : adjuvant therapy and fertility

Prognosis of breast cancer women has been dramatically improved by the adjuvant therapies. As the vast majority of patients are cured, the importance of long-term quality of life is growing. The question of the maternity is an essential concern for the young women who have to receive chemotherapy or several years of endocrine therapy. This problem is often underestimated and may lead to emotional distress, depression or anxiety. A regional multidisciplinary working group was set up in order to offer optimal information about fertility and cancer as to propose specific therapeutic reproduction options, when applicable. Specificity of the young patients' breast cancer, the treatment approaches and their impact on fertility are discussed in this paper.

Les jeunes patientes présentant un cancer du sein ont un pronostic plus réservé que leurs aînées. Les traitements adjuvants ont montré, ces quinze dernières années, un important bénéfice sur la survie. La chimiothérapie et plusieurs années d'hormonothérapie altèrent cependant les chances d'une future maternité chez les patientes en âge de procréer. Ce problème trop souvent sous-estimé peut être à l'origine de détresse émotionnelle, de dépression et d'anxiété altérant leur qualité de vie à long terme. Un groupe de travail multidisciplinaire a été créé sur l'arc lémanique dans le but d'améliorer l'information aux patientes et d'optimiser l'interaction entre les traitements oncologiques et les méthodes de reproduction à disposition. Cet article discute les spécificités du cancer du sein chez la jeune femme, son traitement et la problématique de la fertilité qui en découle.

INTRODUCTION

Le pronostic du cancer du sein s'est considérablement amélioré ces quinze dernières années avec une diminution de la mortalité de 15 à 30%.¹ Le maintien de la qualité de vie à long terme des patientes ayant présenté un cancer du sein devient d'autant plus important. Les traitements adjuvants administrés dans le but de prévenir l'éventuelle récurrence de la maladie tumorale peuvent compromettre les chances d'une future grossesse. Les femmes ayant leurs enfants à des âges de plus en plus avancés, elles se trouvent confrontées à la question de la maternité au moment de leur diagnostic de cancer du sein. Les patientes décrivent surtout un manque d'informations de la part de leur médecin.² Ces derniers se concentrent souvent plus sur la maladie tumorale et les toxicités immédiates des traitements que sur les effets tardifs tels que l'infertilité dont l'impact sur la qualité de vie est souvent sous-estimé. Le but de cet article est de décrire l'importance d'un traitement adjuvant optimal chez la patiente jeune, l'impact de ce traitement sur sa fertilité et les différentes alternatives pouvant permettre d'envisager une grossesse après un cancer du sein. Nous présentons également le groupe de travail romand «Fertilité et Cancer» visant à une meilleure prise en charge des patientes jeunes.

CANCER DU SEIN CHEZ LA PATIENTE JEUNE

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente chez la femme avec environ 5000 nouveaux cas chaque année en Suisse. Un quart des cas survient chez les femmes non ménopausées, 6 à 10% chez les moins de 40 ans et <2% chez les moins de 35 ans. Ce dernier taux peut paraître faible, mais représente tout de même plusieurs dizaines de patientes en Suisse chaque année.

Le pronostic des patientes de moins de 35-40 ans est souvent plus réservé,³ avec une présentation tumorale qui diffère de celle des plus âgées : taille supérieure, plus mauvaise différenciation tumorale, index de prolifération plus élevé, expression moindre des récepteurs hormonaux (proche de 50% contre 70% chez



les patientes plus âgées) et un taux de métastatisations ganglionnaires plus important. Indépendamment de ces facteurs de risque habituels, l'âge < 35 ans reste un facteur pronostique négatif altérant de 4,4 fois la survie sans rechute, de 3,2 fois le risque de métastases à distance et de 2,9 fois la survie globale.⁴ La biologie des cancers du sein de la jeune femme est effectivement différente de celle des femmes plus âgées et ceci ressort également des études d'analyse génomique.

TRAITEMENTS ADJUVANTS DU CANCER DU SEIN CHEZ LES PATIENTES JEUNES

En raison du risque accru de récidives locorégionales et métastatiques à distance, les traitements adjuvants sont primordiaux pour le pronostic des jeunes patientes présentant un cancer du sein. Les options thérapeutiques sont discutées ci-dessous.

Traitement locorégional

La chirurgie conservatrice (tumorectomie suivie de radiothérapie) est le traitement standard chaque fois que possible. Cependant, l'âge inférieur à 35-40 ans est un facteur indépendant de risque de rechute mammaire ipsilatérale pouvant s'élever jusqu'à 35% à dix ans.⁵ La radiothérapie adjuvante de 50 Gy avec un complément de dose de 16 Gy sur le site de la tumorectomie diminue le risque de rechute de moitié environ. Certains auteurs ont proposé la mastectomie pour diminuer le taux des rechutes locales, mais les données actuelles ne permettent pas de conclure à une supériorité significative d'une chirurgie plus agressive.⁶

Traitement systémique

Chimiothérapie

Chez les jeunes patientes, la chimiothérapie diminue le risque de rechute annuelle de 40% et le taux annuel de décès liés au cancer du sein de 30%.¹ Elle agit par deux mécanismes : un effet cytotoxique directement antitumoral et un effet endocrinien indirect par suppression de la fonction ovarienne. Si le premier semble le plus important pour les tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux, le second semble jouer un rôle essentiel pour les tumeurs hormono-sensibles. De nombreuses études ont effectivement montré que la reprise des règles après la chimiothérapie était un facteur pronostique défavorable.

Le choix du schéma de chimiothérapie administré dépend de la patiente, du type et de l'extension de la tumeur et des habitudes de l'oncologue traitant. Tous les régimes n'ont pas les mêmes répercussions sur la fonction ovarienne. Celles-ci dépendent avant tout de l'âge de la patiente, des médicaments utilisés (les alkylants surtout), de la durée de la chimiothérapie et des doses administrées (tableau 1).

Traitement adjuvant de trastuzumab (Herceptin)

Les patientes avec une tumeur à plus haut risque sur exprimant la protéine HER-2 (une protéine de la famille de l'EGFR) en immunohistochimie (3+) ou avec une amplification de son gène (FISH positif), peuvent bénéficier d'un traitement par trastuzumab (Herceptin) durant une année. Cet anticorps monoclonal dirigé contre l'HER-2 diminue le

Tableau 1. Risque d'aménorrhée définitive après chimiothérapie selon l'ASCO⁷

ASCO : American society of clinical oncology.

A : doxorubicine ; C : cyclophosphamide ; E : épiorubicine ; F : 5-fluorouracile ; M : méthotrexate.

| Risque d'aménorrhée | Age | Schémas de chimiothérapie |
|------------------------|-----------------------|---|
| Elevé (> 80%) | ≥ 40 ans | CMF, CEF, CAF (6 cycles) |
| Intermédiaire (20-80%) | 30-39 ans ≥ 40 ans | CMF, CEF, CAF (6 cycles) AC (4 cycles) |
| Bas (< 20%) | < 30 ans < 40 ans | CMF, CEF, CAF (6 cycles) AC (4 cycles) |
| Risque incertain | | Taxanes, trastuzumab |

risque de rechute de 35-50% et la mortalité d'un tiers. En Suisse, il est reconnu par les caisses-maladie depuis août 2006.

Hormonothérapie

Malgré la chimiothérapie adjuvante, le pronostic des patientes de moins de 35 ans, dont la tumeur est hormonosensible, est nettement inférieur à celui des patientes plus âgées ou avec des tumeurs hormono-résistantes.⁸ Ceci reflète certainement l'effet insuffisant de la chimiothérapie et l'importance d'une hormonothérapie complémentaire.

Le tamoxifène permet une diminution du risque de rechute d'environ 40% et un abaissement de la mortalité de 30% et ceci, indépendamment de l'âge et des autres traitements administrés.¹ Par conséquent, 20 mg de tamoxifène par jour durant cinq ans sont proposés à toutes les patientes non ménopausées présentant une tumeur hormonosensible.

Le bénéfice de l'association d'un analogue de la LH-RH (bloquant la production d'œstrogènes au niveau ovarien) au tamoxifène (agissant en périphérie sur les cellules tumorales) n'est pas clairement établi. Pour la majorité des patientes, rendues aménorrhéiques par la chimiothérapie, ce bénéfice semble peu probable. En revanche, pour celles qui conservent une activité ovarienne après la chimiothérapie, un gain supplémentaire peut être attendu comme le laissent suggérer les études IBCSG VIII, North America Intergroup 0101 ainsi que celles effectuées en situation métastatique. Sur la base de ces données, l'association d'un analogue de la LH-RH au tamoxifène devrait être envisagée chez les patientes de moins de 35 ans ou à haut risque de récurrence et ceci pour une durée de deux à cinq ans. Le protocole SOFT (*Suppression of ovarian function trial*), actuellement actif à Lausanne, a pour but de définir plus précisément la place des analogues de la LH-RH dans le traitement adjuvant des patientes ayant gardé une activité ovarienne après la chimiothérapie.

Chez les patientes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase (IA) administrés pendant cinq ans ou séquentiellement après deux à trois ans de tamoxifène, se sont révélés supérieurs à cinq ans de tamoxifène seul. Ces substances administrées telles quelles ne sont pas efficaces chez les patientes non ménopausées car elles ne peuvent bloquer toute l'activité des aromatasés ovariennes, trop importante.



L'administration des IA nécessite chez ces patientes une suppression simultanée de la fonction ovarienne par un analogue de LH-RH ou par une ovariectomie. Il n'y a pour l'instant pas de donnée concernant l'efficacité et la sécurité de ces nouvelles substances en traitement adjuvant chez les femmes non ménopausées puisque les études internationales, SOFT et TEXT (www.ibcsg.org), comparant le bénéfice et la tolérance des IA au tamoxifène sont encore en cours. Par conséquent l'administration des IA chez les patientes non ménopausées ne peut pas être recommandée, sauf en cas d'intolérance au tamoxifène ou dans le cadre de protocoles d'études. Leur utilisation chez les patientes fraîchement ménopausées doit se faire avec une grande prudence puisque les IA favorisent la récupération de la fonction ovarienne, annulant ainsi leur efficacité et exposant les patientes à un traitement inefficace, voire délétère.⁹

FÉCONDITÉ ET CANCER

Les traitements adjuvants décrits ci-dessus améliorent clairement la survie des patientes présentant un cancer du sein. Si l'administration d'un traitement optimal reste une priorité, la qualité de vie à long terme ne doit toutefois pas être négligée. Le désir de maternité des jeunes patientes pose un certain nombre de questions non totalement résolues.

Augmentation du risque de rechute en cas de grossesse après cancer du sein ?

Le risque oncologique de la grossesse après un cancer du sein a été évalué par plusieurs études rétrospectives. Bien que les données soient limitées, elles ne montrent pas d'effet délétère sur le taux de rechutes, ni sur la survie. La communauté médicale ne considère donc pas la grossesse comme un facteur de risque de rechute.¹⁰

Chances de grossesse après les traitements oncologiques

La chimiothérapie altère la fonction ovarienne et peut induire à une ménopause précoce. De son côté, l'hormonothérapie ne paraît pas amoindrir la réserve ovarienne. Proposée pour cinq ans, elle repousse cependant le moment à partir duquel une grossesse est à nouveau envisa-

geable.¹¹ Ceci peut représenter un obstacle important à la fertilité, puisque le nombre d'ovocytes résiduels chute au fil des années et que ce processus s'accélère à partir de 37 ans. Dans la population générale, les chances de grossesse spontanée diminuent donc très nettement après la quarantaine. En procréation assistée, les taux de grossesses par tentative de fertilisation in vitro chute aussi de 37% vers 30 ans à 11% après 40 ans.¹²

Méthodes de préservation de la fertilité

Des larges séries et des études randomisées manquent. Les données à disposition proviennent d'études de cohortes, de séries de cas, de petites études non randomisées et de cas isolés rapportés.

Les principales alternatives thérapeutiques sont décrites ci-dessous et résumées par le [tableau 2](#). Le choix de la méthode proposée dépend de l'âge de la patiente, de l'âge ovarien (pouvant être estimé par le dosage de l'hormone antimullérienne (AMH)), du type de traitement adjuvant, de la présence ou non d'un partenaire et du risque de métastases ovariennes. Si la fonction ovarienne est effondrée, le don d'ovocytes reste un dernier recours.

Cryoconservation ovocytaire ou d'embryons

Les ovocytes sont prélevés après une stimulation ovarienne par des gonadotrophines pendant onze à quinze jours. Dans le cadre d'un projet de couple, elle mène à une cryoconservation d'embryons après fécondation in vitro. La congélation d'embryons est la mieux connue et offre les meilleures chances de succès avec 20 à 30% de grossesses.¹¹ En l'absence de conjoint, les ovocytes peuvent être congelés avec des résultats plus incertains. La technique disponible au Centre hospitalier universitaire vaudois, et développée en Italie, peut cependant permettre d'atteindre des taux de grossesses de 21% à 26% selon l'âge des patientes.

En raison des délais à respecter pour le début de la chimiothérapie adjuvante, un seul cycle de récolte peut être considéré. Sans stimulation, la récolte risque d'être pauvre. En présence d'un cancer du sein, une stimulation ovarienne induisant une élévation du taux sanguin d'œstradiol paraît risquée si la tumeur est hormono-sensible. Des protocoles alternatifs ont donc été étudiés. Oktay et coll. ont

Tableau 2. Les méthodes de préservation de la fertilité

| | Avantages | Inconvénients |
|------------------------------------|---|---|
| Cryoconservation d'embryons | Méthode la plus développée et efficace | Délai 2-6 semaines ; nécessite une stimulation hormonale |
| Cryoconservation d'ovocytes | Alternative en absence de partenaire | Délai 2-6 semaines ; nécessite une stimulation hormonale ; résultats plus incertains |
| Cryoconservation ovarienne | Pas de délai | Efficacité incertaine ; interventions chirurgicales ; risque de transfert de cellules cancéreuses métastatiques ; diminution des chances de grossesse spontanée |
| Analogues LH-RH | Pas de délai ; facilement accessibles | Efficacité non démontrée ; risqué en présence de tumeurs hormono-sensibles |
| Dons d'ovules | En cas de fonction ovarienne altérée même avant la chimiothérapie | |



rapporté de bons résultats avec l'usage d'un inhibiteur de l'aromatase, le létrozole, où les taux maximaux d'œstrogènes observés à l'ovulation étaient même inférieurs au pic observé au cours d'un cycle normal.¹³

La latence de quelques semaines, entre le début de la stimulation et la ponction des ovocytes, respecte les durées habituelles, de trois à six semaines, séparant la chirurgie du début de la chimiothérapie adjuvante.¹⁴ Chez celles où l'indication à une chimiothérapie préopératoire (néo-adjuvante) a été retenue, la stimulation ovarienne avec la tumeur en place peut être risquée et nous semble donc contre-indiquée.

Cryoconservation ovarienne

L'ovaire ou des fragments de son cortex peuvent être prélevés et congelés dans le but d'être greffés après la chimiothérapie. Cela ne nécessite pas de délai particulier et peut être effectué à tout moment du cycle. Le taux de succès de cette méthode ne peut être chiffré et elle souffre de certains inconvénients. La méthode nécessite plusieurs interventions chirurgicales. Deux tiers des follicules sont perdus au cours des différentes étapes, ce qui limite les chances des patientes de plus de 40 ans qui ont déjà une réserve amoindrie. La durée de fonction endocrinienne du greffon est relativement courte, de quelques mois à années. Avant le transfert du greffon, les prélèvements doivent être échantillonnés et examinés en pathologie afin d'exclure la présence de cellules malignes métastatiques. Cette méthode est donc encore expérimentale et ne devrait pas être proposée aux patientes, en dehors d'études.

Agonistes de LH-RH

Les follicules ovariens matures ou en voie de maturation sont les plus sensibles à la chimiothérapie. La mise au repos des ovaires par administration d'un analogue de la LH-RH durant la chimiothérapie pourrait donc permettre de préserver la fonction ovarienne. Des résultats encourageants quant au rétablissement de la fonction endocrinienne ont été décrits, mais très peu de grossesses arrivant à terme ont été rapportées. Les agonistes de la LH-RH sont donc encore en cours d'investigations et ils ne peuvent être recommandés en routine. L'étude anglo-américaine, OPTION, évalue actuellement l'efficacité des analogues de la LH-RH dans la préservation de la fonction ovarienne chez les patientes avec des cancers hormono-résistants. En présence de tumeurs hormono-sensibles, cette alternative paraît risquée puisque de nombreuses études ont montré que dans cette situation les patientes, récupérant leur fonction ovarienne après chimiothérapie, ont un pronostic inférieur à celles définitivement ménopausées.

PROJET LÉMANIQUE «FÉCONDITÉ ET CANCER»

Un groupe de travail réunissant des spécialistes de la reproduction, des onco-gynécologues et des oncologues médicaux a été constitué dans le but de développer une série de recommandations permettant de guider la prise en charge des jeunes patientes en âge de procréer et chez qui la question de la fertilité se pose.

Les objectifs du groupe sont de : 1) guider les médecins sur les options envisageables et le moment optimal d'aborder la question avec leurs patientes ; 2) offrir aux patientes une information systématique et spécialisée aussi complète que possible sur les risques d'infertilité secondaire aux traitements oncologiques prévus et sur les alternatives éventuelles ; 3) préciser les avantages, les inconvénients ou risques ainsi que les limites des différentes méthodes de préservation de la fertilité ; 4) définir les critères de sélection des patientes potentiellement candidates aux différentes méthodes de préservation de la fertilité ; 5) développer des *guidelines* harmonisant les impératifs des traitements oncologiques avec le projet de préservation de la fertilité et 6) étendre le projet à d'autres tumeurs touchant la femme jeune.

CONCLUSIONS

Les femmes, présentant un cancer du sein, montrent un risque de récurrence d'autant plus élevé qu'elles sont jeunes. Leur pronostic s'est considérablement amélioré depuis une quinzaine d'années, en grande partie grâce aux traitements adjuvants. La majorité des patientes atteignant la guérison, leur qualité de vie à long terme doit être une priorité.

Au traumatisme du diagnostic de cancer, des séquelles physiques et des traitements multimodaux, s'ajoute chez certaines jeunes femmes le deuil d'une possible maternité. Cela peut être à l'origine d'une détresse psychologique durable. Des études montrent qu'une information précoce et claire peut déjà améliorer le bien-être des patientes. D'autre part, différentes méthodes de préservation de la fertilité sont actuellement disponibles. Les femmes concernées devraient en être rapidement informées. Cela leur permettra d'exprimer leurs désirs et d'avoir la possibilité d'y avoir recours dans des délais qui ne préteritent pas leurs traitements oncologiques. Il est d'autre part extrêmement important que la patiente soit informée des chances de réussite limitées et des inconnues inhérentes à la sécurité des méthodes de procréation médicalement assistée sur le plan oncologique. En effet, même si les données de la littérature sont rassurantes et encourageantes, elles restent restreintes et le recul est de courte durée.

Le groupe de travail «Cancer et Fécondité» créé récemment sur l'arc lémanique a pour objectif de mettre en place les structures nécessaires pour relever le défi grâce à une prise en charge multidisciplinaire. Il vise à s'assurer que les femmes de la région atteintes de cancer puissent recevoir une information complète et avoir les meilleures options thérapeutiques connues à ce jour si elles désirent conserver leur fertilité. ■

Implications pratiques

- Les patientes jeunes ayant présenté un cancer du sein ont un risque plus élevé de rechute
- Chez les patientes en âge de procréer, il est indispensable que la question de la fertilité soit abordée précocement après le diagnostic du cancer



Implications pratiques (suite)

- > La chimiothérapie, l'hormonothérapie (pour les tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux), le trastuzumab (pour les tumeurs surexprimant l'HER-2) et la radiothérapie permettent une amélioration significative du pronostic
- > Pour celles qui le désirent, une consultation chez un spécialiste de la fécondation médicalement assistée doit être rapidement organisée
- > Le groupe pluridisciplinaire lémanique, «Fertilité et Cancer», a pour objectif d'optimiser l'interaction entre la prise en charge oncologique et celle de la fertilité

Adresses

Dr Khalil Zaman
Centre pluridisciplinaire d'oncologie
Dr Wendy Jeanneret-Sozzi
Service de radio-oncologie
Dr Jean-François Delaloye et Pr Dominique De Ziegler
Département de gynéco-obstétrique-génétique
CHUV, 1011 Lausanne
Khalil.Zaman@chuv.ch

Dr Alexandra Ambrosetti
Service de gynécologie
HUG, 1211 Genève 14

Dr Lucien Perey
Service d'oncologie
Hôpital de Morges, 1110 Morges

Bibliographie

- 1 * 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 * Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:766-73.
- 3 ** Aebi S. Special issues related to the adjuvant therapy in very young women. *Breast* 2005;14:594-9.
- 4 Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol* 2006;17:1497-503.
- 5 * Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:1264-74.
- 6 Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, et al. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:688-93.
- 7 ** Smith IE, Dowsett M, Yap YS, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: Caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444-7.
- 8 * Barthelmes L, Davidson LA, Gaffney C, Gateley CA. Pregnancy and breast cancer. *BMJ* 2005;330:1375-8.
- 9 Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-70.
- 10 ** Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353:64-73.
- 11 Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 3885-90.
- 12 Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4888-94.
- 13 ** Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American society of clinical oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24:2917-31.
- 14 * 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* 2001:44-51.

* à lire

** à lire absolument