

Mise au point

Cancers du sein : comment associer l'hormonothérapie et la radiothérapie en situation adjuvante ?

How to combine hormone therapy and radiation treatment in adjuvant breast cancer?

D. Azria^{a,*}, M. Ozsahin^b, J. Gligorov^c, K. Zaman^d, C. Llacer Moscardo^a,
C. Lemanski^a, W. Jacot^e, Y. Belkacémi^f

^a *Département d'oncologie-radiothérapie, Inserm U860, CRLC Val d'Aurelle–Paul-Lamarque, rue Croix-Verte, 34298 Montpellier cedex 5, France*

^b *Service de radio-oncologie, centre hospitalier, universitaire vaudois, 1011 Lausanne, Suisse*

^c *Service d'oncologie médicale, hôpital Tenon–CancerEst, AP–HP, 75000 Paris, France*

^d *Service d'oncologie médicale, centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, Suisse*

^e *Département d'oncologie médicale, CRLC Val-d'Aurelle, 34298 Montpellier cedex 5, France*

^f *Département de radiothérapie, CRLC Oscar-Lambret, université de Lille-2, 59000 Lille, France*

Reçu le 15 novembre 2007 ; reçu sous la forme révisée le 29 novembre 2007 ; accepté le 29 novembre 2007

Disponible sur Internet le 8 janvier 2008

Résumé

L'hormonothérapie concomitante est utilisée depuis plusieurs années en pratique clinique quotidienne dans les cancers localement évolués de la prostate. Le transfert de ce concept en pathologie mammaire a été très peu rapporté dans la littérature, mais semble pourtant licite devant l'hormonodépendance fréquente des cancers du sein et la synergie potentielle de ces deux armes thérapeutiques. En situation adjuvante, deux stratégies sont actuellement utilisées : la prescription d'un inhibiteur de l'aromatase d'emblée ou après un délai plus ou moins long de tamoxifène. En pratique, ces molécules peuvent donc interagir avec la radiothérapie adjuvante. Les études rétrospectives récemment publiées n'ont pas mis en évidence de différence significative sur l'incidence des évènements, notamment locorégionaux, de l'association concomitante ou séquentielle du tamoxifène à la radiothérapie. La toxicité de l'association reste discutable en termes de fibroses sous-cutanée et pulmonaire. Il semble que le tamoxifène aggraverait les séquelles postradiques uniquement chez les patientes prédisposées à souffrir d'effets tardifs de la radiothérapie et identifiées par un test prédictif biologique. La prudence reste donc encore de mise du moins pour ces patientes. Cet article détaille les avantages et les risques de l'utilisation concomitante de la radiothérapie et de l'hormonothérapie adjuvantes des cancers localisés du sein.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Combined radiation and hormone therapies have become common clinical practice in recent years for locally-advanced prostate cancers. The use of such concomitant therapy in the treatment of breast disease has been infrequently reported in the literature, but seems justified given the common hormonal dependence of breast cancer and the potential synergistic effect of these two treatment modalities. As adjuvant therapy, two strategies are used in daily clinical practice: upfront aromatase inhibitors or sequentially after a variable delay of tamoxifen. These molecules may, thus, interact with radiotherapy. Retrospectives studies recently published did not show any differences in terms of locoregional recurrences between concurrent or sequential radiohormonotherapy. Lung and skin fibroses due to concurrent treatment are still under debate. Nevertheless, late side effects appeared to be increased by such a treatment, particularly in hypersensitive patients identified at risk by the lymphocyte predictive

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : azria@valdorel.fnclcc.fr (D. Azria).

test. Concurrent radiohormonothérapie should, thus, be delivered cautiously at least for these patients. This article details the potent advantages and risks of concurrent use of adjuvant hormonothérapie and radiothérapie in localized breast cancers.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Radiothérapie ; Hormonothérapie ; Concomitant ; Cancer du sein ; Traitement adjuvant

Keywords: Radiotherapy; Hormonotherapy; Concomitant; Breast cancer; Adjuvant

1. Introduction

L'hormonothérapie concomitante est utilisée depuis plusieurs années en pratique clinique quotidienne dans les cancers localement évolués de la prostate. Le transfert de ce concept en pathologie mammaire a été très peu rapporté dans la littérature, mais semble pourtant licite devant l'hormonodépendance fréquente des cancers du sein et la synergie potentielle des différents agents à action locorégionale et systémique [2,5,30].

En situation adjuvante, le tamoxifène est depuis 25 ans la molécule de référence du traitement antihormonal avec un avantage significatif en termes de contrôle local et de survie globale [13]. Les résultats des études Arimidex[®], *Tamoxifen alone or in combination* (ATAC) et Breast International Group (BIG) 1-98 comparant le tamoxifène à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien d'emblée, respectivement anastrozole/Arimidex[®] et letrozole/Femara[®], ont confirmé un avantage significatif sur la survie sans maladie des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens [29,10], notamment sur la survie sans événements métastatiques précoces avec le letrozole [20]. Une seconde stratégie, dite de *switch*, (introduction des inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens après du tamoxifène) apporte un gain significatif d'indice thérapeutique, mais après sélection des patientes atteintes de cancer n'ayant pas rechuté sous tamoxifène les deux à trois premières années [12,16].

L'impact de la radiothérapie externe adjuvante sur le taux de récurrence locale et sur la survie spécifique a été récemment confirmé par l'actualisation de la méta-analyse [14].

L'objectif de cet article est de détailler les avantages et les risques de l'utilisation concomitante de la radiothérapie et de l'hormonothérapie adjuvantes des cancers localisés du sein.

2. Association concomitante tamoxifène–radiothérapie

Le tamoxifène est un antiestrogène compétitif au niveau des récepteurs aux estrogènes des cellules cancéreuses mammaires bloquant ainsi les effets stimulants mitogéniques des estrogènes circulants. Son impact sur la réduction du taux de récurrence locale et sur l'augmentation de celui de survie globale n'est plus controversé [13]. Son association concomitante avec la radiothérapie en situation adjuvante est discutée depuis des années, mais les données publiées sont peu nombreuses.

2.1. Données précliniques

Le tamoxifène semble exercer son activité cytostatique en partie par inhibition compétitive des récepteurs aux estrogènes. Il en résulte à un arrêt des cellules en phase G₀/G₁ du cycle cellulaire [21]. Cet arrêt préférentiel en phase G₁ précoce du

cycle cellulaire est reconnu comme une phase de radiosensibilité intermédiaire [27] et peut expliquer une hypothétique radio-protection des colonies en culture par le tamoxifène [32]. Ces premières données ont été infirmées par la suite [25]. Plus récemment, certains auteurs ont montré qu'une diminution des taux des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone dans le cytosol entraînerait une diminution de la radiosensibilité cellulaire [23]. De plus, les ARN messagers et les protéines des récepteurs aux estrogènes semblent diminuer de deux tiers après une irradiation fractionnée de lignées cellulaires du cancer du sein (MCF-7), réduisant ainsi l'action inhibitrice du tamoxifène [26].

In vivo, Kantorowitz et al. [17] ont montré la capacité de la combinaison d'une radiothérapie de 45 Gy en 25 fractions de 1,8 Gy et de tamoxifène à la dose de 500 mg/kg par injection sous-cutanée chaque jour de l'irradiation de ralentir la progression de tumeurs mammaires de rats induites par du 1-méthyl-1-nitrosourée. De plus, la repopulation de cellules cancéreuses d'origine mammaire (MCF-7) estrogénodépendantes est fortement diminuée entre deux fractions de radiothérapie en condition de restriction estrogénique [24]. Contrairement aux données in vitro, ces résultats renforcent l'idée que la capacité des antiestrogènes à inhiber la repopulation tumorale entre les fractions de radiothérapie permettrait une radiosensibilisation relative.

2.2. Résultats cliniques

Plusieurs essais randomisés ont rapporté l'intérêt de l'association de la radiothérapie et du tamoxifène par rapport à la radiothérapie ou au tamoxifène utilisé seul en situation adjuvante dans le cancer du sein (revue dans [2]). Cependant, aucun essai n'a comparé en phase 3 la séquence de ces deux armes thérapeutiques. Les études rétrospectives récemment publiées n'ont pas mis en évidence de différence significative sur l'incidence des événements, notamment locorégionaux, de l'association concomitante ou séquentielle du tamoxifène à la radiothérapie (revue dans [4]). Le seul point de discussion concerne la majoration potentielle de la toxicité d'une telle association.

Des fibroses sous-cutanée et pulmonaire ont été les plus souvent rapportées dans la littérature. Cependant, les données restent très contradictoires. Trois essais [15,28,31] n'ont pas retrouvé de majoration significative de la fibrose sous-cutanée avec un traitement concomitant. Dans notre expérience [1], sur 147 patientes traitées par chirurgie conservatrice et irradiation adjuvante, 90 ont débuté le tamoxifène à la dose de 20 mg/j avant le début de la radiothérapie. Le taux de survie sans fibrose à deux ans était de 51 % dans le groupe radiothérapie et tamoxifène contre 80 % dans le groupe sans tamoxifène ($p=0,029$). De plus, cette différence était très nette chez les patientes à

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2119240>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2119240>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)