

Cinétique de prolifération tumorale et efficacité de la chimiothérapie adjuvante. Étude de l'activité mitotique

M. Spielmann, A. Khalil et F. André

La chimiothérapie adjuvante est devenu un traitement majeur du cancer du sein au stade précoce (1).

En une vingtaine d'années, le pourcentage de malades soumis à cette thérapeutique est passé de 20 % à environ 80 %. La chimiothérapie n'est malheureusement pas toujours efficace, raison pour laquelle il est essentiel d'identifier des outils pouvant indiquer à qui ne pas faire de chimiothérapie inutilement.

Il existe de nombreux facteurs pronostiques qui déterminent le risque de récurrence du cancer du sein. Certains d'entre eux peuvent être aussi utilisés comme des facteurs prédictifs.

Introduction

Il est clair que la chimiothérapie adjuvante est donnée à l'aveugle sans savoir si elle est nécessaire pour traiter de virtuelles micro-métastases et sans avoir d'idée sur son efficacité. Dans la majorité des cas, ce traitement est fait inutilement, soit parce qu'il est non actif, soit parce que la malade est déjà guérie par le seul traitement local.

Nous n'avons malheureusement pas encore à notre disposition de moyens d'investigation suffisamment précis et fins nous permettant de diagnostiquer des métastases de très petit volume (inférieures à 5 ou 6 mm) nous imposant de faire un traitement adjuvant indispensable.

Si nous disposions de facteurs prédictifs de « chimio-sensibilité » reproductibles d'une patiente à l'autre, nous devrions, point essentiel, ne plus prescrire de chimiothérapie aux patientes « identifiées comme peu ou pas chimio-sensibles » et ce d'autant que la tolérance des chimiothérapies est souvent médiocre, parfois mauvaise.

Pour qui la chimiothérapie adjuvante ?

Si on observe avec attention une population standard soumise à une chimiothérapie, on individualise un groupe majoritaire de patientes chez qui le traitement est

inutile car les patientes sont déjà guéries par la chirurgie, un autre groupe qui va rechuter malgré le traitement et le groupe le plus petit qui va bénéficier de cette chimiothérapie.

Ce traitement, s'il est efficace, est essentiel car c'est au stade adjuvant qu'il est possible de guérir un faible pourcentage de malades ayant une faible masse tumorale micro-métastatique.

Il est très difficile de faire la preuve de l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante car on ne sait sur quoi juger, en dehors d'une diminution du risque de rechute ou de décès dans des essais randomisés.

En phase néo-adjuvante, il est actuellement admis que le taux de rémission pathologique complète est l'élément de jugement majeur. Il est souvent en contradiction avec le taux de réponse clinique (2, 3) ou radiologique. Le taux de conservation mammaire n'est pas, à l'évidence, un bon moyen d'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie.

Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique

La décision de faire un traitement adjuvant repose sur l'étude des facteurs pronostiques qui permettent d'évaluer approximativement le risque de rechute de chaque malade. Depuis le consensus de Saint-Gall (4), on estime qu'un risque de récurrence supérieure à 10 % peut constituer le seuil à partir duquel il est licite de donner un traitement adjuvant.

Si les différents facteurs pronostiques et leur poids respectif sont bien connus, il n'en va pas de même des facteurs prédictifs de réponses aux traitements médicaux (3).

Le facteur prédictif le plus puissant reste la positivité des récepteurs hormonaux pour l'hormonothérapie et de HER2 pour l'utilisation en phase métastatique du trastuzumab.

Pour la chimiothérapie, de nombreux facteurs prédictifs ont été individualisés. Leur rôle exact reste encore controversé et leur niveau de preuve peu élevé.

Beaucoup sont en cours d'évaluation, nous ne parlerons ici que des facteurs de prolifération tumorale.

Les récepteurs hormonaux

Aucun facteur prédictif n'est aussi pertinent que les récepteurs hormonaux pour prédire une réponse à un traitement.

Ils sont avant tout prédictifs d'une efficacité de l'hormonothérapie et l'on n'imagine plus à présent de donner une hormonothérapie à une patiente n'exprimant pas des récepteurs positifs.

En ce qui concerne la chimiothérapie, le statut négatif des RH semble un élément important, qui laisse espérer un bénéfice supérieur (1, 15).

Cinétique de prolifération tumorale

L'activité mitotique évaluée sur le nombre de mitoses par grands champs, la phase S, le KI 67, etc., sont utilisés comme facteurs pronostiques (5) et, avec un niveau de preuve moindre, comme facteurs prédictifs (6).

La cinétique de prolifération tumorale peut être explorée par plusieurs facteurs :
– le grade SBR modifié Elston-Ellis (7), dont l'index mitotique est devenu l'élément principal ;

– le compte des mitoses (2, 8, 9) sur dix champs au fort grossissement (x 400), semble être un facteur précis et reproductible. Qui est à présent très utilisé.

Ces deux éléments, initialement facteurs de pronostic de rechute, sont aussi, avec la négativité des récepteurs hormonaux, les meilleurs outils de prédiction d'une efficacité de la chimiothérapie.

– Le KI 67, réalisé en immuno-histochimie, évalue le nombre de cellules engagées dans le cycle division cellulaire. Le seuil de positivité, encore discuté, est le plus souvent de 20 % (3, 10).

– La phase S est plus compliquée à réaliser et son coût est plus élevé. Elle n'est pas utilisée en pratique quotidienne (9).

En néo-adjuvant

La chimiothérapie néo-adjuvante a pour objectif principal d'accéder à un traitement chirurgical conservateur pour les tumeurs dont la taille est supérieure en général à 30 mm.

Le taux de réponse pathologique complète observé selon les études varie de 5 à 30 %. Il est étudié le plus souvent aujourd'hui selon la méthode Sataloff (11).

Il a été démontré que la réponse pathologique complète est un élément pronostic important de la survie des malades (3, 12, 13).

La chimiothérapie néo-adjuvante est un véritable laboratoire d'évaluation *in vivo* des drogues utilisées. Elle permet sans doute de choisir au mieux la chimiothérapie à utiliser en postopératoire.

L'étude rétrospective de T. Petit portant sur 119 malades a étudié la corrélation entre la réponse clinique à la chimiothérapie néo-adjuvante, la réponse pathologique et certains facteurs biologiques potentiellement prédictifs (grade SBR, récepteurs hormonaux, KI 67, HER2 et la sur-expression de la topo-isomérase II alpha).

Après six cycles de FEC 100, on note en analyse multivariée (tableau 1) une efficacité de la chimiothérapie significativement plus importante, en terme de réponse clinique, chez les patientes récepteurs hormonaux négatifs et celles ayant un KI 67 supérieur à 20 %. Seul le grade SBR élevé est significativement prédictif de la réponse pathologique complète (RPC). Ceci conforte l'hypothèse du caractère prédictif d'une cinétique cellulaire rapide. L'analyse n'a pas porté spécifiquement sur l'index mitotique, mais celui-ci est, à l'évidence, l'élément qui a le plus de poids dans le grade tumoral de Elston et Ellis (7).

Le grade tumoral est ici le seul facteur indépendant pouvant prédire une réponse pathologique complète, avec un taux de RPC selon Sataloff de 42 % pour les grades III, de 10 % pour les grades II et de 0 % pour les grades I.

Si on associe chez la même malade le statut RH- et taux de prolifération cellulaire élevé (KI 67 > 20 %), le taux de réponse clinique complète atteint 64 %.

La négativité des récepteurs hormonaux apparaît prédictif de réponse uniquement en analyse univariée. Il apparaît comme un facteur de différenciation tumoral lié au grade élevé.

Tableau 1 - Analyse multivariée (T. Petit).

	<i>Grade SBR</i>	<i>RH négatifs</i>	<i>Ki-67 élevé</i>
Rémission complète clinique	0,44	0,009	0,003
Rémission complète pathologique	0,0001	0,32	0,49

D'autres études de chimiothérapie néo-adjuvante ont permis d'identifier des facteurs de réponse au traitement.

Les facteurs de prolifération semblent prendre une acuité particulière par rapport aux autres éléments prédictifs, avec un large faisceau d'arguments dans la littérature scientifique. Le grade tumoral élevé et surtout le compte des mitoses ont été individualisés par d'autres équipes comme facteur de réponse pathologique (14, 15). Une négativité des récepteurs hormonaux et une forte prolifération semblent corrélées avec une bonne sensibilité à la chimiothérapie (6, 15, 17, 18).

En adjuvant

Étude de l'IGR

Une étude rétrospective de l'IGR en cours de publication (19), portant sur 937 patientes incluses dans deux essais randomisés de chimiothérapie adjuvante *versus* observation, a eu pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'index mitotique pour prédire le bénéfice de la chimiothérapie à base d'anthracyclines. Cette population correspond, sur le plan pronostique, à celle des mauvais pronostics de Saint-Gall (4).

La chimiothérapie adjuvante a consisté en six cycles de FEC 50 pour 84 % des patientes et de FAC 50 pour 16 %.

L'index mitotique est disponible pour 888 patientes. Le suivi médian est de neuf ans. Un index mitotique élevé est retrouvé dans 49 % des cas.

Celui-ci est associé statistiquement à un grade SBR III ($p < 0,001$) et à des RH- ($p < 0,001$).

Les caractéristiques des patientes ne sont pas significativement différentes dans le groupe chimiothérapie et le groupe observation. Aucune patiente N- ne présentait d'association grade SBR I et RH -.

- La survie globale à cinq ans est respectivement de 91 % et de 87 % pour les patientes avec chimiothérapie et sans chimiothérapie (p = 0,09).
- La survie sans métastase à cinq ans est de respectivement de 85 et 80 % (p = 0,08).

Bénéfice de traitement en fonction de l'index mitotique (tableaux 2a et 2b)

Pour le groupe de patientes avec index mitotique faible et moyen, la survie globale à cinq ans est de 95 % pour les patientes traitées ou non par chimiothérapie (p = 0,56).

Par contre, pour le groupe de patientes avec index mitotique élevé, la survie globale est respectivement de 86 % pour le groupe chimiothérapie et de 79 % pour le groupe observation (p = 0,02). Dans ce même groupe, le pourcentage de métastases est respectivement de 23 et 33 % (p = 0,03). Il apparaît donc une différence importante en cas de forte prolifération.

Tableau 2a - Survie globale des patientes avec index mitotique faible et moyen en fonction du traitement.

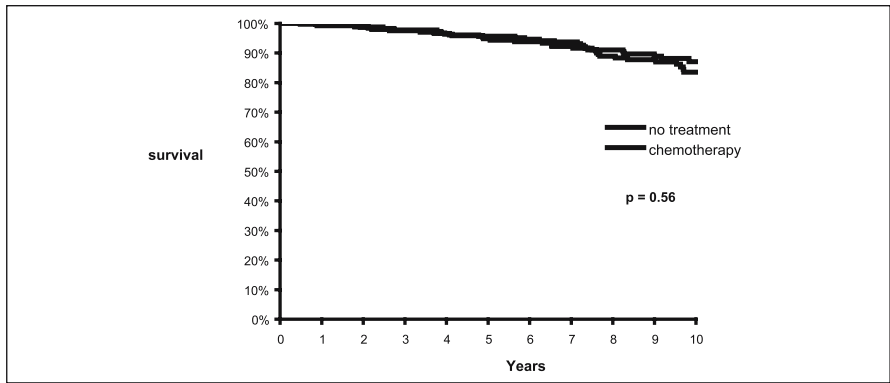
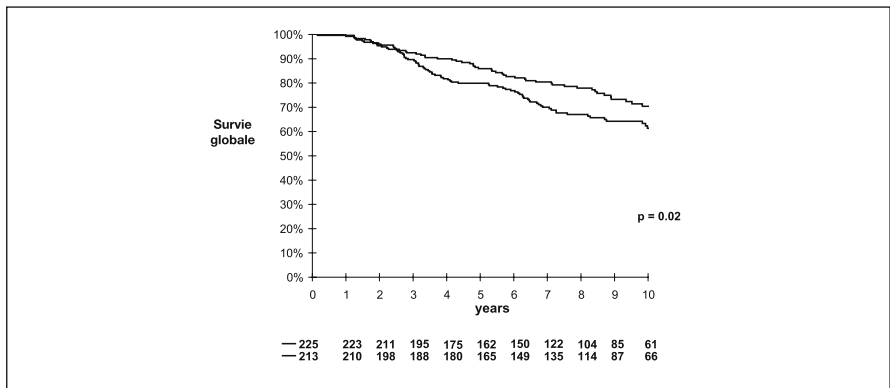


Tableau 2b - Survie globale des patientes avec index mitotique élevé en fonction du traitement.



Corrélation avec le grade SBR

- Pour le groupe SBR I et II, la survie à cinq ans est respectivement de 94 % et de 91 % ($p = 0,28$).
- Pour le groupe SBR III, la survie est respectivement de 84 % et de 79 % ($p = 0,25$).
- On ne retrouve aucune différence statistiquement significative. Ceci suggère que le grade SBR n'est pas un facteur prédictif puissant de la chimiothérapie adjuvante.

Discussion et autres études

Dans cette étude, seule une faible proportion de malades, celles avec un index mitotique élevé, ont réellement bénéficié de la chimiothérapie adjuvante. Les autres auraient dû ne pas en recevoir.

On doit se poser la question du type de chimiothérapie reçue et surtout de la dose.

Dans ce travail, la très grande majorité des malades a reçu du FEC 50, alors que le protocole FEC 100 a démontré depuis quelques années une supériorité en terme de survie sans récidive et en survie globale (20).

Cette chimiothérapie FEC 50 n'est plus représentative du traitement d'aujourd'hui et apparaît comme sub-optimale et désuète.

Plus récemment, les taxanes ont démontré encore une plus grande efficacité que le FAC ou le FEC 100 dans les essais du BCIRG 01 (21) et dans le PACS 01 (22). L'index mitotique aurait-il plus ou moins d'impact avec ces nouvelles chimiothérapies ? Ceci est essentiel à savoir et reste à démontrer.

Il faudra confirmer ces résultats et les intégrer dans la recherche actuelle pour connaître leur importance par rapport aux autres facteurs prédictifs.

La prolifération cellulaire a été retrouvée prédictive d'une bonne « chimiosensibilité » dans d'autres publications qui vont dans le même sens en néo-adjuvant ou les publications sont nombreuses (14, 15, 16, 23). À partir des résultats obtenus en néo-adjuvant, situation idéale pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie *in vivo*, il est possible et logique d'extrapoler l'hypothèse d'une activité supérieure de la chimiothérapie en phase adjuvante, en présence d'un index mitotique élevé.

En situation adjuvante, aucune publication n'a autant de patientes que l'étude de l'IGR.

Plusieurs équipes retrouvent une corrélation entre facteurs de prolifération élevée et sensibilité à la chimiothérapie adjuvante.

C'est le cas de D. Amadori (24) utilisant le labeling index, qui a retrouvé, dans un essai randomisé de chimiothérapie adjuvante N-, une amélioration significative de la survie sans récidive chez les malades avec prolifération élevée ayant reçu du CMF.

Dans l'étude suédoise (25) comparant douze cycles de CMF à radiothérapie loco-régionale postopératoire, seuls les patientes avec une phase S élevée ont un bénéfice significatif en termes de survie sans récidive et de survie globale sur un effectif relativement modéré (176 patientes) avec étude de la phase S.

M. G. Daidone (6), rapportant des résultats d'analyse d'études prospectives en situation N-, conclut à un bénéfice avec les chimiothérapies comportant des anti-métabolites pour les tumeurs à forte prolifération cellulaire.

P. Pronzato (26), dans une étude Italienne randomisée portant sur 197 malades en péri-opératoire, retrouve une forte prolifération cellulaire comme facteur prédictif, alors que les malades ont reçu un unique cycle à base d'anthracyclines. La prolifération dans cette étude est mesurée par le labeling index.

Conclusion

La prolifération tumorale, dont l'index mitotique est très probablement le meilleur représentant, apparaît comme un élément important dans la décision de faire ou non une chimiothérapie adjuvante.

Il manque encore pour affirmer ce fait une étude randomisée qui le ferait classer en facteur décisionnel de niveau de preuve I.

À côté de l'index mitotique facteur, dont déjà certains se servent en pratique clinique, apparaissent d'autres outils prédictifs de sensibilité à la chimiothérapie, dont la place doit être précisée.

Parmi ceux-ci, UPA et PAI I sont en cours d'évaluation. Les études de phase III en cours avec ces facteurs sont actuellement les plus en avancées.

La topo-isomérase II alpha est un facteur peut-être intéressant, mais son expression étant rare, il faudra encore du temps pour valider son intérêt.

Plus prometteur est le profil génétique (27, 28) ou protéomique dont l'espoir est d'identifier les patientes « non chimio-sensibles », à qui il ne faut pas faire de chimiothérapie. Plus intéressant encore, la possibilité d'ajuster au mieux, pour chaque malade, les drogues les plus efficaces à qui la chimiothérapie devait apporter un réel bénéfice.

Références

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1998) Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 352: 930-42
2. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL *et al.* (2003) Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 88 (3): 406-12
3. Pierga JY, Mouret E, Laurence V *et al.* (2003) Prognostic factors for survival after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. the role of clinical response. *Eur J Cancer* 39 (8): 1089-96
4. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD *et al.* (2003) Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 3357-65
5. Stal O, Dufmats M, Hatschek T *et al.* (1993) S-phase fraction is a prognostic factor in stage I breast carcinoma. *J Clin Oncol* 11: 1717-22

6. Daidone MG, Silvestrini R (2001) Prognostic and predictive role of proliferation indices in adjuvant therapy of breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 27-35
7. Elston CW, Ellis IO (1991) Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 19 (5): 403-10
8. A. Vincent-Salomon A, Carton M, Freneaux P *et al.* (2000) No positive correlation with complete pathological response to preoperative high dose anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 36: 586-91
9. Contesso G, Mouriessie H, Friedman S *et al.* (1987) The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer: a study of 1,010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 5: 1378-86
10. Penault-Llorca F, Cayre A, Mishellany F *et al.* (2003) Induction chemotherapy for breast carcinoma: predictive markers and relation with outcome. *Int J Onc* 22; 360: 853-4
11. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ *et al.* (1995) Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 180 (3): 297-306
12. Chollet P, Amat S, Cure H *et al.* (2002) Prognostic significance of a complete pathological response after induction chemotherapy in operable breast cancer. *Br J Cancer* 86 (7): 1041-6
13. Fischer B, Bryant J, Wolmark N *et al.* (1998) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672-85
14. Aas T, Geisler S, Eide GE *et al.* (2003) Predictive value of tumour cell proliferation in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 39: 438-46
15. MacGrogan G, Mauriac L, Durand M *et al.* (1998) Primary chemotherapy in breast invasive carcinoma: predictive value of the immunohistochemical detection of hormonal receptors, p53, c-erbB-2, MiB1, pS2 and GST pi. *Br J Cancer* 74 (9): 1458-65
16. Petit T, Vilt M, Velten M *et al.* (2004) Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, KI -67, HER-2 and topoisomérase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracyclines-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 40; 205-11
17. Remvikos Y, Jouve M, Beuzeboc P *et al.* (1993) Cell cycle modifications of breast cancers during neoadjuvant chemotherapy: a flow cytometry study on fine needle aspirates. *Eur J Cancer* 29A (13): 1843-8
18. Colleoni M, Orvieto E, Nole F *et al.* (1999) Prediction of response to primary chemotherapy for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 35 (4): 574-9
19. Spielmann M, André F, Khalil A *et al.* Mitotic index and benefit of adjuvant anthracyclin-based chemotherapy in patients with early breast cancer. En cours de publication
20. French Adjuvant Study Group (2001) Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients

- with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol* 19: 602-11
21. Pienkowski M, Mackey J, Pawlicki M *et al.* (2004) TAC improves DFS and OS in node positive early breast cancer patients. BCIRG 001. Abs. n° 24, SABCs
 22. Roché H, Fumoleau P, Spielmann M *et al.* (2004) Randomized trial comparing 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of Docetaxel (D) for node positive breast cancer patients: analysis at 5 years of the t- PACS01 trial. Abs n° 27. SABCs
 23. Campiglio M, Somenzi G, Olgiati C *et al.* (2003) Role of proliferation in HER2 status predicted response to Doxorubicin. *Int. J. Cancer*:105, 568-73
 24. Amadori D, Nanni O, Marangolo M *et al.* (2000) Disease-free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 18: 3125-34
 25. Stal O, Skoog L, Rutqvist LE *et al.* (1994) S-phase fraction and survival benefit from adjuvant chemotherapy or radiotherapy of breast cancer. *Br J Cancer* 70: 1258-62
 26. Pronzato P, Queirolo P, Vecchio S *et al.* (2001) Thymidine labeling index analysis in early breast cancer patients randomized to receive perioperative chemotherapy. *Oncology* 60: 88-93
 27. van de Vijver MJ, He YD, van't LJ. Veer *et al.* (2002) A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1999-2009
 28. Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ *et al.* (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415: 530-6