

**UNIVERSITE DE NANTES  
FACULTE DE PHARMACIE**

**ANNEE 2003**

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**CLAIRE LE BRAS**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2003

---

**Prise en charge de patientes atteintes  
de cancer du sein et intégrées  
dans des essais cliniques au CRLCC de Nantes :  
à propos du BCIRG 101 et du PACS 04.**

---

Président : Madame le Docteur A. ALLIOT  
Maître de conférence de parasitologie - Faculté de pharmacie - Nantes

Membres du Jury :  
Monsieur le Professeur P. FUMOLEAU  
Chef du service d'Oncologie médicale - Centre René Gauducheau - Nantes  
Madame le Docteur N. GRIMAUD  
Maître de conférence de pharmacologie - Faculté de pharmacie - Nantes  
Madame le Docteur G. PERROCHEAU - Pharmacien - Chef du centre  
d'évaluation clinique - Centre René Gauducheau - Nantes

**A Madame le Docteur A. ALLIOT**  
**Maître de conférence de parasitologie à la faculté de pharmacie de Nantes,**

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider cette thèse.

**A Monsieur le Professeur P. FUMOLEAU**  
**Chef du service d'Oncologie Médicale au Centre René Gauducheau à Nantes,**

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse.  
Je vous remercie vivement d'avoir pris le temps de lire mon travail, de m'avoir  
apporté des compléments d'informations, malgré votre emploi du temps surchargé.

**Au Docteur G. PERROCHEAU**  
**Pharmacien-Chef du centre d'évaluation clinique au centre René Gauducheau,**

Merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre disponibilité.  
Vous m'avez beaucoup aidé à mener à bien ce travail et m'avez soutenu  
efficacement dans mes recherches.  
Merci d'avoir accepté de juger cette thèse.

**A Madame le Docteur N. GRIMAUD**  
**Maître de conférence de pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nantes,**

Merci d'avoir accepté d'être ma maître de thèse et de suivre l'évolution de mon travail.

Merci pour votre accueil et votre soutien.

**A mes parents**

Merci de m'avoir permis de réaliser de si longues études.  
Je crois, Maman que tu te souviendras longtemps des attentes en bas de Paviot à 22h30 le soir (et même parfois jusqu'à 23h00!!).  
Merci pour votre présence et votre soutien à chaque fois que j'en avais besoin.  
Je crois que je ne pourrai jamais suffisamment vous remercier.

**A mon frère, Vincent**

Tu dis toujours que pharma est un truc de fous.  
Comme tu es au Canada, tu ne verras même pas la finalité de ce truc de fous!!

**A mes grands parents, Tonton et Annick,**

Merci pour tous les moments précieux passés auprès de vous tous.

**A mes amies d'enfance, Nadine et Daisy,**

Merci pour les samedis après-midi de première année de pharma lorsque vous veniez me sortir le nez de mes cours entre 16h et 17h (attention, juste pendant la pause!!).  
Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour tous nos délires.

**Au petit groupe de la promo : Emilie, Charlotte, les 2 Caro, Florence (les filles de première année), Cécile, Freddy, Yves - Ma, Juju, Fred, Sabrina, Véro, Anthony, Marie, Carole, Michael, Ben, Guyc, Jean-Phi, Florio,**

J'espère que je n'ai oublié personne.  
Merci pour toutes les supers soirées passées ensemble ces dernières années.

**A mon chat, Gipsy,**

Merci, Gipsy, pour la sérénité que tu m'as apportée au cours de mes études.

## **SOMMAIRE**

## **INTRODUCTION**

### **PREMIER CHAPITRE : LE CANCER DU SEIN ET SA PRISE EN CHARGE**

#### **I- EPIDEMIOLOGIE**

- A. Incidence**
- B. Mortalité**

#### **II- LES FACTEURS DE RISQUES DU CANCER DU SEIN**

- A. L'age**
- B. Comparaison inter-pays**
- C. Facteurs hormonaux**
- D. Facteurs génétiques**
- E. Alimentation**

#### **III- CLASSIFICATIONS UTILISEES**

- A. La classification TNM**
- B. La classification SBR**

#### **IV- DIAGNOSTIC**

- A. Examen clinique**
- B. Imagerie diagnostique**
- C. Examens cytologiques et histologiques**

#### **V- LES FACTEURS PRONOSTIQUES DES CANCERS DU SEIN**

- A. Les facteurs pronostiques classiques**
- B. Les autres facteurs pronostiques**

#### **VI- LES TRAITEMENTS ACTUELS**

- A. Chirurgie**
- B. La radiothérapie**
- C. Traitements médicamenteux**

## **DEUXIEME CHAPITRE : NOUVEAUX TRAITEMENTS ET PROTOCOLES D'ESSAIS CLINIQUES**

### **I- LES NOUVEAUX TRAITEMENTS**

- A. Les taxanes
- B. Le trastuzumab ou Herceptin®
- C. Thérapeutiques avec des cibles moléculaires

### **II- LE PROTOCOLE BCIRG 101**

- A. Rationnel de l'étude
- B. Patients et méthodes

### **III- LE PROTOCOLE PACS 04**

- A. Rationnel de l'étude
- B. Patients et méthodes

## **TROISIEME CHAPITRE : RESULTATS DU BCIRG 101 ET DISCUSSION**

### **I- RESULTATS DU BCIRG 101**

- A. Caractéristiques des patientes
- B. Résultats

### **II- RESULTATS DU PACS 04**

### **III- DISCUSSION**

- A. Herceptin®
- B. Les taxanes

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **ANNEXES**

## **TABLE DES MATIERES**

## **INTRODUCTION**

Les études statistiques récentes indiquent qu'au moins une personne sur trois développera un cancer au cours de sa vie, si bien que cette maladie sera bientôt la première cause de mortalité dans les pays occidentaux. Au niveau mondial et pour l'année 1999, les cancers ont été responsables de 7 millions de décès, ce qui représente 30% du nombre de décès liés aux maladies. Le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme dans les pays occidentaux. Environ 10% des femmes sont atteintes d'un cancer du sein au cours de leur vie. Avec environ 33000 nouveaux cas par an en France, le cancer du sein pose un réel problème de santé publique.

Au cours de ces 20 dernières années, d'importants progrès ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes de la carcinogénèse permettant une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique du cancer du sein. Ces progrès concernent notamment les taxanes et le trastuzumab ou Herceptin®.

Les taxanes (paclitaxel ou Taxol® et docétaxel ou Taxotère®) sont des agents dérivés de l'if qui agissent en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. Ces deux molécules ont obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement du cancer du sein métastatique et sont actuellement en cours d'évaluation en adjuvant notamment dans l'étude multicentrique de phase III du PACS 04 (Protocole Adjuvant du Cancer du Sein).

La découverte du gène HER-2/neu surexprimé dans environ 25% des cas constitue une des avancées les plus remarquables. Le récepteur transmembranaire HER-2 pourrait, en effet, être un facteur pronostique potentiel, un facteur prédictif éventuel de la réponse aux agents cytotoxiques et cytostatiques mais est surtout connu, à l'heure actuelle comme cible thérapeutique. De nombreuses études ont été réalisées ou sont en cours afin de déterminer le rôle exact que peut jouer le trastuzumab ou Herceptin®, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le domaine extracellulaire de HER-2/neu dans la prise en charge du cancer du sein en phase métastatique. Le Breast Cancer Research International Group (BCIRG) a mis en place l'étude BCIRG 101 de phase II, multicentrique, multinationale associant Taxotère, Cisplatine et Herceptin® pour la prise en charge de patientes surexprimant HER-2/neu en première ligne métastatique.

## **PREMIER CHAPITRE**

# **LE CANCER DU SEIN ET SA PRISE EN CHARGE**

## **I) EPIDEMIOLOGIE**

### **A) INCIDENCE**

Le cancer du sein par sa fréquence représente un problème de santé publique : on estime en effet, que plus de 33000 femmes sont atteintes par an en France. Le cancer du sein représente 32.2% de l'ensemble des nouveaux cas des cancers féminins. La probabilité pour une femme d'être atteinte entre 0 et 74 ans est de 10%.

Le taux d'incidence dans la population européenne est de 107 /100000 femmes . Par rapport aux autres pays européens, en 20 ans, la France est passée d'un pays à faible incidence à un pays à forte incidence de cancer du sein, se rapprochant des pays du nord de l'Europe [28].

Tout pays confondu, le cancer du sein représentait 21% des nouveaux cancers diagnostiqués en 1999 [55]. Ce nombre de nouveaux cas est plus fréquent dans les pays développés [39].

### **B) MORTALITE**

En France, en termes de mortalité le cancer du sein est responsable de 10 000 à 11000 décès par an (35 pour 100000 femmes). Ces chiffres font du cancer du sein la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Le taux de mortalité augmente avec l'âge :10/100000 femmes vers 65 ans et 150/100000 au-delà de 80 ans [28].

Tout pays confondu, en 1999, les décès par cancer du sein représentaient 14% des décès par cancer chez la femme [55]. Ce pourcentage est identique dans les pays développés [39].

En France, tous stades confondus au moment du diagnostic, le taux de survie à 5 ans des cancers du sein est de 73% (survie observée/survie attendue), à 10 ans le taux est de 59% [28].

## **II) LES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU SEIN**

### **A) L'AGE**

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein, avec une courbe d'incidence monotone augmentant de 30 à 70 ans avec cependant une cassure aux alentours de 45-50 ans après laquelle la croissance est moins forte. Le risque de survenue est donc d'autant plus important que l'on est âgé.

Il existe cependant des cancers du sein survenant à un âge jeune et environ 15 à 20% des cancers du sein sont diagnostiqués avant 50 ans [28].

### **B) COMPARAISON INTER-PAYS**

En Europe, les taux de mortalité les plus élevés sont observés au Nord, les taux les plus faibles sont concentrés dans la plupart des pays de l'Est et du Sud de l'Europe.

Au niveau mondial, les incidences les plus basses sont observées dans les populations asiatiques et africaines ; les plus élevées sont observées dans les pays occidentaux. En outre, dans un même pays, les incidences varient selon les groupes ethniques ou raciaux [35].

Les migrations géographiques ont également permis de montrer le rôle des facteurs de l'environnement dans l'incidence des cancers du sein. Aux Etats Unis d'Amérique, les japonais présentent au bout de 2 à 3 générations le même profil épidémiologique que le reste de la population et il en est de même pour les personnes jeunes ayant émigré d'un pays à bas risque, ce qui traduit une exposition liée à l'environnement en début de vie [28].

## **C) FACTEURS HORMONAUX**

### **1) Age des premières règles**

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque : plus les règles sont survenues tôt, plus le risque est augmenté. Il faut noter que l'âge des premières règles a varié au cours des décennies et qu'il est parfois difficile de faire dater rétrospectivement avec précision cet âge pour la grande majorité des femmes. Cependant, il existe au niveau international une assez bonne corrélation entre âge aux premières règles et incidence du cancer du sein. Cet effet est noté aussi bien pour les cancers survenant avant qu'après ménopause.

Certaines études ont essayé de quantifier le risque lié à ce facteur. Il a été trouvé que pour chaque délai de deux ans dans l'installation des règles, le risque de cancer du sein était diminué de 10%. En Suède, il a été noté une augmentation du risque de 4% par an en fonction de la précocité de l'âge des premières règles. Enfin, on retrouve une diminution du risque de 23% lorsqu'on compare les femmes qui ont été réglées après 15 ans à celles qui l'ont été avant 12 ans.

L'explication biologique de cette situation est encore discutée en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable [28].

### **2) Age à la ménopause**

Un âge avancé à la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein.

Par exemple, une étude montre qu'il existe un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans, un risque relatif de 2.1 pour celles qui le sont après 55 ans. Il semble que pour chaque année d'élévation de l'âge de la ménopause, on note une augmentation du risque de survenue de cancer du sein d'environ 3 à 4%.

Là encore, l'explication biologique de cette situation n'est pas encore donnée [28].

### **3) Age de la première grossesse et parité**

L'âge de la première grossesse et le nombre d'enfants sont deux facteurs importants dans la genèse du cancer du sein.

Le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant trente ans. Le risque est plus important chez les femmes ayant eu une première grossesse après 35 ans que chez les nullipares. Ce rôle protecteur de la grossesse est en fait un rôle protecteur pour les cancers survenant après la ménopause.

La grossesse exercerait un effet protecteur à long terme en raison de la différenciation qu'elle entraîne au niveau de la glande mammaire la rendant moins sensible à l'action des carcinogènes. Une longue période d'immaturité c'est-à-dire une longue période avant une première grossesse faciliterait donc l'action des carcinogènes.

Ces notions ne semblent pas confirmées en cas d'antécédent familial de cancer du sein : le risque de développer un cancer du sein serait diminué en cas de nulliparité ou de grossesse tardive.

Le nombre d'enfants, et ce d'autant que la patiente les a eu jeunes, semble également avoir un rôle protecteur. Une diminution du risque de 9% est observé pour chaque grossesse supplémentaire et ceci en tenant compte de l'âge à la première grossesse [28].

### **4) Allaitement**

L'allaitement a souvent été présenté comme facteur protecteur. Cependant toutes les études ne concordent pas et ceci ne semble pas démontré de façon absolue en dehors peut être d'allaitement de plus de deux ans.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation :

- l'allaitement entraîne une augmentation du taux de prolactine et une diminution du taux d'œstrogènes, ce qui diminuerait l'effet promoteur des œstrogènes au niveau des mécanismes de la carcinogenèse mammaire.

- l'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit donc le nombre de cycles ovulatoires ce qui pourrait expliquer un rôle protecteur.
- la lactation nécessite une différenciation de la glande mammaire complète et cette différenciation la mettrait ainsi à l'abri des carcinogènes [28].

### **5) Contraception orale**

La majorité des études n'ont pas retrouvé de lien entre la prise d'une contraception orale et l'augmentation du risque de cancer du sein. Les données sont donc plutôt rassurantes, mais il existe des sous-groupes pour lesquels des données supplémentaires sont nécessaires et plus particulièrement chez les femmes jeunes en cas d'antécédent familial de cancer du sein ou de mutation BRCA (Breast Cancer) authentifiée, en cas d'antécédent de pathologie bénigne, de nulliparité [38].

### **6) Traitement Hormonal Substitutif (T.H.S)**

Les données bibliographiques sur le sujet reprennent pour l'essentiel des travaux nord-américains ou d'Europe du Nord ne correspondant pas aux traitements de la ménopause tels qu'ils sont administrés en France. Il est souvent difficile de faire la part des choses dans ces études reprenant des doses d'œstrogènes différentes, des durées et des modes d'administration différents, des types d'œstrogènes différents en association ou non aux progestatifs [28].

Ainsi, the Women's Health Initiative a étudié la balance bénéfique/risque d'une association d'œstrogènes et d'acétate de médroxyprogestérone sur l'état de santé de 16608 femmes post-ménopausées incluses entre 1993 et 1998. 8506 femmes ont reçu l'association à base d'hormones. 8102 femmes ont reçu un placebo.

2/3 des 16608 femmes incluses dans l'essai avaient déjà pris antérieurement un traitement à base d'œstrogènes et de progestatifs et 1/3 avaient pris un traitement constitué uniquement d'œstrogènes.

Le 31 mai 2002, après un suivi de 5.2 ans, l'étude a été arrêtée car les risques (entre autres de cancers du sein) engendrés par le traitement étaient supérieurs aux bénéfices susceptibles d'être apportés par celui-ci.

Les quatre premières années de traitement, le nombre de cancers du sein déclarés n'étaient pas significativement différents entre les deux bras mais, à partir de la cinquième année, le nombre de cas déclarés augmente significativement dans le bras traité par rapport au bras placebo. En effet, le ratio nombre de cas de cancers du sein dans le bras traité/nombre de cas dans le bras placebo est de 0.62 la première année et de 2.64 la cinquième année.

D'après cette étude, les thérapeutiques hormonales substitutives semblent majorer le risque de cancer du sein lorsque les durées de prescription sont supérieures à 5 ans [73]. Ce risque disparaîtrait 2 à 4 ans après l'arrêt de l'hormonothérapie [35].

A l'heure actuelle, aucune étude ne permet de définir l'influence du THS sur la survenue du cancer du sein. La majorité des études ne retrouvent pas d'augmentation importante du risque, même si dans l'ensemble un risque non significatif légèrement supérieur à 1 émerge. Certains auteurs retrouvent une augmentation du risque pour certains sous-groupes ou pour certaines modalités des traitements substitutifs (dose, association, durée). Les sous-groupes à risque sont différents d'une étude à l'autre et parfois même les conclusions sont contradictoires [28].

## D) FACTEURS GENETIQUES

### 1) Les antécédents familiaux

Il est démontré qu'un antécédent familial de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune ou qu'il était bilatéral. Ce risque dépend également du caractère pré ou post ménopausique et de l'âge d'apparition chez l'apparenté atteint. Il semble nécessaire pour évoquer une famille à cancer du sein qu'il existe trois antécédents au premier degré de cancer du sein [28].

Tableau n° 1

Risque relatif de développer un cancer du sein en fonction des antécédents familiaux [28]

<b>APPARENTE ATTEINT</b>	<b>RISQUE RELATIF</b>
Mère	1.7 - 4
Sœur	2 - 3
Sœur avant la ménopause	3.6 - 5
Sœur après la ménopause	2
Sœur, bilatéral avant 40 ans	11
Sœur et mère	2.5 - 14
Sœur et mère, avant la ménopause, bilatéral	39
Apparenté du deuxième degré	1.4 - 2
Apparenté du troisième degré	1.35

## **2) Les gènes de prédisposition génétique au cancer du sein**

5 à 10% des cancers du sein se développent dans un contexte de prédisposition génétique et se transmettent sur le mode autosomique dominant [35].

Quatre gènes de prédisposition au cancer du sein ont été identifiés entre décembre 1990 et mai 1997 : p53, BRCA1 (Breast cancer), BRCA2, PTEN (Phosphatase Tensin). P53 et PTEN sont cependant à l'origine de tableaux individuels et familiaux particuliers comme le syndrome de Li et Fraumeni et la maladie de Cowden.

## **3) Localisation des gènes BRCA1 et BRCA2**

Les gènes BRCA1 et BRCA2 ont été localisés sur les chromosomes 17 et 13. Un autre gène de prédisposition, BRCA3, a été localisé sur le chromosome 8. Il reste à l'identifier. Il est vraisemblable que d'autres gènes soient impliqués mais, leurs altérations pourraient être associées à un risque tumoral mammaire plus faible car les risques associés aux gènes BRCA1 et BRCA2 sont majeurs [68].

## **4) Le rôle des gènes BRCA1 et BRCA2**

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont des gènes suppresseurs exprimés dans de nombreux tissus (rate, sein, ovaire, thymus, testicules) qui interviendraient dans le contrôle de la prolifération des cellules mammaires sous l'influence de stimulations hormonales. Ils auraient des propriétés d'activation de la transcription d'autres gènes et pourraient participer à la formation de complexes multiprotéiques. Ils seraient impliqués dans les phénomènes d'apoptose et de contrôle de l'intégrité du génome [35].

## 5) Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 et risques tumoraux

Les altérations du gène BRCA1 seraient à l'origine d'environ 40% de cas héréditaires de cancer du sein, survenant dans un contexte sein seul et de 70% des cas dans un contexte sein-ovaire. Le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1 délétère, c'est-à-dire associée à une perte de fonction de la protéine, a été estimé à 87% (72-95%) à 70 ans et le risque d'atteinte controlatérale à 60% au même âge. Le risque tumoral mammaire est déjà de 50% à 50 ans. Les altérations du gène BRCA2 sont également associées à un risque très sévère d'atteinte mammaire, estimé à 84% à l'âge de 70 ans, avec un risque d'atteinte mammaire plus important après l'âge de 50 ans.

Une variabilité interindividuelle des risques tumoraux a été mise en évidence par le fait que toutes les femmes porteuses d'une altération des gènes BRCA1 ou BRCA2 ne vont pas développer de cancer du sein ou que, si elles le développent, c'est souvent à des âges et à des sites différents [68].

Le plus fréquent des adénocarcinomes mammaires associé à une mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 est de type canalaire infiltrant. Le sous-type médullaire serait également retrouvé en excès [35]. De plus, la composante *in situ* apparaît plus faible et moins fréquente dans les cas dus à une prédisposition génétique que dans les cas sporadiques [68]. Ce sont des tumeurs précoces, bilatérales, hautement prolifératives, indifférenciées et dont la caractéristique principale est la présence d'un grade histopronostique SBR (Scarff Bloom et Richardson) élevé [35]. Ces tumeurs sont aussi non hormonodépendantes, sans récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone [70]. En dépit de ces facteurs de mauvais pronostic, il ne semble pas que la survie des sujets porteurs de cancers du sein liés à BRCA1 ou BRCA2 soit diminuée [35].

## **E) ALIMENTATION**

De nombreux arguments militent pour un rôle des facteurs alimentaires dans la genèse du cancer du sein et notamment pour un rôle des calories d'origine lipidique. En effet, lorsque l'on compare les pays à forte consommation de calories d'origine lipidique et les pays à forte incidence de cancers du sein, il apparaît une superposition étroite. Cependant, d'après les études qui ont été menées dans ce domaine, s'il existe une corrélation entre la consommation de graisses et le cancer du sein, elle est probablement limitée avec un risque relatif inférieur à 1.5 entre les fortes et les faibles consommations [28].

La consommation de fibres alimentaires et les régimes végétariens diminuent le risque relatif [35].

Il existe vraisemblablement un effet-dose entre la consommation d'alcool et l'incidence du cancer du sein. Le rôle de l'alcool est probablement différent suivant les périodes de la vie ou du cycle [28].

## **III) CLASSIFICATIONS UTILISEES**

### **A) LA CLASSIFICATION TNM**

La classification anatomo-clinique des cancers du sein a pour but de stadifier la maladie tumorale selon son extension clinique et histopathologique.

Au terme de l'examen clinique, il est possible de classer une tumeur mammaire dans le cadre de la classification TNM de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) et celle de l'AJC (American Joint Committee on Cancer Staging and Results). La classification TNM - AJC contribue à déterminer le traitement et à évaluer le pronostic de la maladie tumorale. Cette classification prend en compte la tumeur (T), les ganglions (N) et l'existence éventuelle de métastases (M) [10].

### 1) T : tumeur primitive

- **TX** : détermination de la tumeur primitive impossible.
- **TO** : pas de signe de tumeur primitive.
- **Tis** : carcinome in situ (carcinome intracanalair ou carcinome lobulaire in situ ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable).
- **T1** : tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension (T1a inférieure ou égale à 0.5 cm, T1b supérieure à 0.5cm et inférieure ou égale à 1 cm, T1c supérieure à 1 cm et inférieure ou égale à 2 cm).
- **T2** : tumeur supérieure à 2 cm et inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension.
- **T3** : tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension.
- **T4** : tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau (T4a correspond à une extension à la paroi thoracique, T4b à un œdème ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein, T4c à la fois à 4a et 4b, T4d à un carcinome inflammatoire).  
La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le grand dentelé mais ne comprend pas le muscle pectoral [10].

### 2) N : adénopathies régionales

- **NX** : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire.
- **NO** : absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
- **N1** : ganglions axillaires homolatéraux mobiles.
- **N2** : ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures.
- **N3** : ganglions mammaires internes homolatéraux [10].

### 3) M : métastases à distance

- **MX** : détermination impossible de l'extension métastatique.
- **MO** : absence de métastases à distance.
- **M1** : présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires) [10].

### 4) Classification par stade [10]

Tableau n°2 : classification des cancers du sein par stade.

<b>Stade 0</b>	Tis	NO	MO
<b>Stade I</b>	Ti	NO	MO
<b>Stade IIA</b>	T0	N1	MO
	T1	N1	MO
	T2	NO	MO
<b>Stade IIB</b>	T2	N1	MO
	T3	NO	MO
<b>Stade IIIA</b>	T0	N2	MO
	T1	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1,N2	MO
<b>Stade IIIB</b>	T4	Tous N	MO
	Tous T	N3	MO
<b>Stade IV</b>	Tous T	Tous N	M1

## B) LA CLASSIFICATION SBR

La classification SBR (Scarff, Bloom, Richardson) est une classification histopronostique des adénocarcinomes mammaires.

Les critères observés sont le degré de différenciation, le degré d'anisonucléose et l'activité mitotique.

Tableau n°3 : critères de cotation de la classification SBR.

<b>Critère observé Cote donnée</b>	<b>Degré de différenciation</b>	<b>Degré d'anisonucléose</b>	<b>Activité mitotique</b>
<b>1</b>	Cavités glanduliformes partout	Noyaux tous réguliers	Au maximum 1 mitose en un champ
<b>2</b>	Association de cavités et de travées	Irrégularités modérées	Au maximum 2 mitoses en un champ
<b>3</b>	Aucune cavité glanduliforme trouvée	Nombreuses monstruosités nucléaires	Au moins 3 mitoses en un champ

Lorsque la somme des cotes données est de 3,4,5, on parle de grade I, ce qui signifie que le pronostic est favorable.

Lorsque la somme est de 6 ou 7, le pronostic est moyen : c'est le grade II.

Lorsque la somme est de 8 ou 9, le pronostic est qualifié de sombre : c'est le grade III [18].

## IV) DIAGNOSTIC

La mammographie est toujours l'examen de référence pour le diagnostic et la surveillance du cancer du sein du fait d'une excellente sensibilité (plus de 80%). L'interrogatoire, l'examen clinique, la comparaison aux examens antérieurs, et souvent un complément échographique sont indispensables pour préciser le diagnostic [69].

## A) EXAMEN CLINIQUE

Un interrogatoire concernant la recherche des antécédents personnels et familiaux et la recherche des facteurs de risque de cancer du sein est tout d'abord réalisé. L'enquête concerne également les conditions d'apparition, la sensibilité, les variations volumétriques en fonction du cycle menstruel ou de la prise du traitement hormonal contraceptif ou substitutif de l'anomalie mammaire clinique.

L'examen clinique commence par l'inspection statique puis dynamique des globes mammaires : symétrie, aspect des mamelons et de l'aréole, galbes des seins, aspect et coloration du revêtement cutané, recherche de dépression cutanée spontanée ou provoquée. Cet examen comprend également la palpation des aires sus et sous-claviculaires, des sillons delto-pectoraux droit et gauche, des zones para et présternales droite et gauche et des aisselles. Enfin, la palpation s'intéresse au sein lui-même avec une étude réalisée quadrant par quadrant ainsi qu'une étude du mamelon où l'on recherche un écoulement.

Cet examen clinique permet de rechercher les sept éléments cliniques nécessaires pour classer la tumeur :

- la taille de la tumeur mesurée en millimètres
- la mobilité de la tumeur par rapport au plan profond et superficiel
- la topographie
- l'examen du revêtement cutané
- l'examen du mamelon et de l'aréole
- la poussée évolutive (PEV) : cette classification française est essentiellement clinique. PEV1 signifie qu'il y a doublement de la taille tumorale en six mois avec douleur intratumorale, PEV2 signifie qu'il y a une inflammation en regard de la tumeur et PEV3 signifie qu'il y a un sein inflammatoire.
- les signes inflammatoires [64].

## **B) IMAGERIE DIAGNOSTIQUE**

### **1) Mammographie**

La mammographie est l'examen de première intention sauf chez la très jeune femme avant 25 ans où , en l'absence d'antécédents familiaux, on utilise plutôt l'échographie [64]. Le rythme des mammographies doit être adapté (entre 1 et 2 ans) aux antécédents personnels et familiaux, à l'âge de la patiente, à la densité des seins. Pour une bonne qualité de lecture, deux incidences pour chaque sein doivent être réalisées [69].

Les performances de la mammographie sont excellentes et ses limites sont bien connues : ce sont les seins denses, les localisations extrêmes en bordure de glande ou dans des régions peu accessibles au mammographe [64].

### **2) Echographie**

L'échographie n'est pas un examen de dépistage, mais un complément à la mammographie et à l'examen clinique.

Elle présente l'autre avantage de pouvoir réaliser simplement et rapidement une cytoponction sous contrôle visuel. Elle augmenterait la sensibilité et la spécificité de la mammographie à plus de 90%.

Ses principales indications sont : la différenciation d'une lésion liquidienne d'une lésion tissulaire, une discordance radioclinique, une masse palpable chez une femme de moins de 25 ans, allaitant ou enceinte, le bilan des mastites inflammatoires, abcès, hématome, guider une cytoponction, une microbiopsie ou un repérage.

Elle est souvent utile en complément de la mammographie dans le bilan des seins denses [69].

Ses limites sont les microcalcifications le plus souvent indétectables du fait de leur taille et les seins gras (pour lesquels la mammographie constitue de toute façon l'examen de prédilection) [64].

### 3) Résultats de la mammographie et de l'échographie

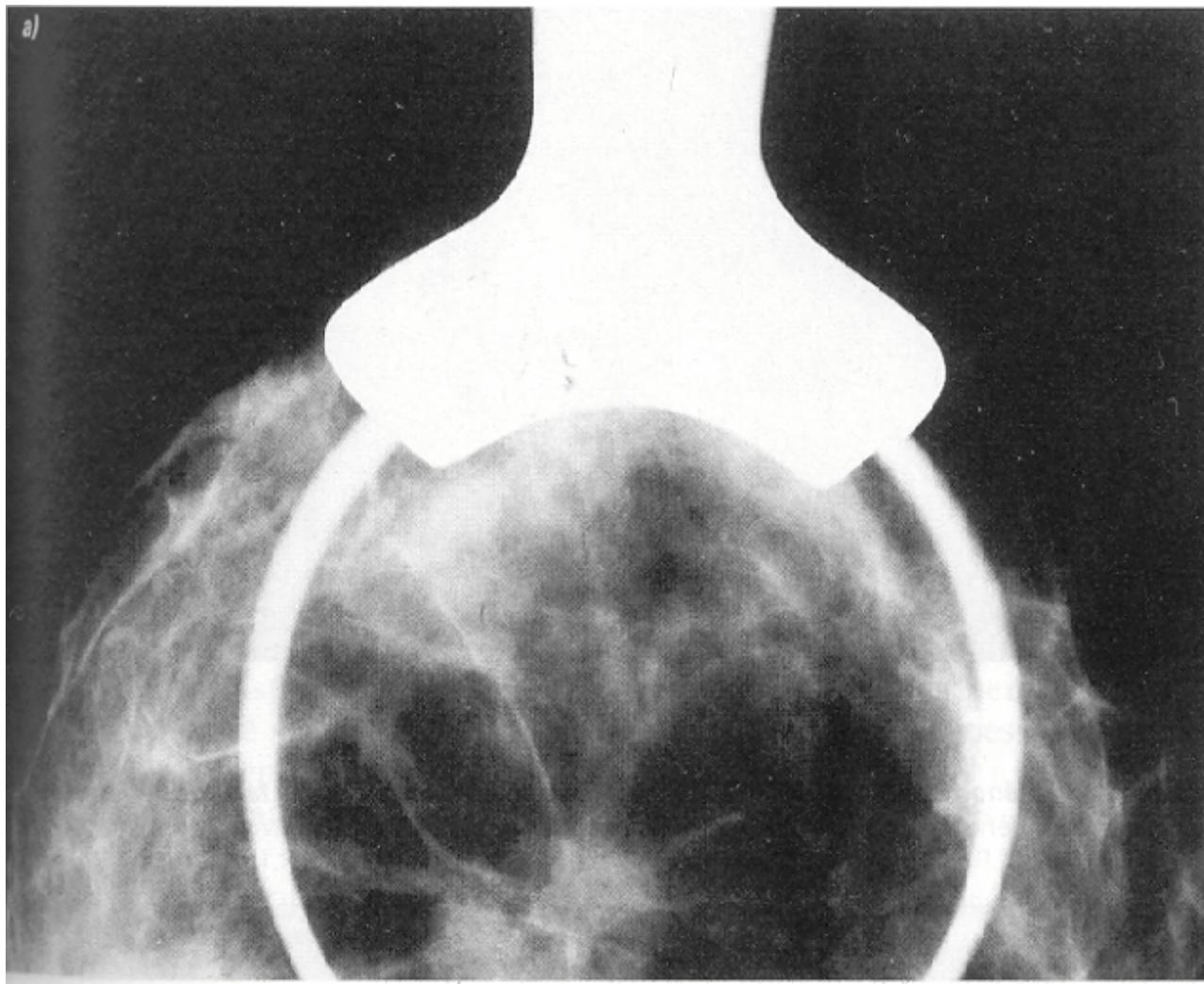
Les principaux signes d'appels du cancer du sein sont les opacités et les microcalcifications.

Ainsi, la représentation mammographique la plus classique de cancer du sein correspond à une opacité stellaire associée à un foyer de microcalcifications polymorphes irrégulières. Une opacité stellaire se caractérise par son centre dense, opaque qu'il convient de mesurer et ses prolongements fins et linéaires qui en partent et peuvent s'étendre jusqu'aux plans cutanés et pectoraux (cette opacité est souvent plus petite que la masse palpable). L'opacité stellaire représente 75 à 84% des cancers palpables, correspondant le plus souvent à un adénocarcinome canalaire infiltrant. Des microcalcifications (calcifications dont le diamètre est inférieur à 0.5 mm qui peuvent être considérées comme bénignes, douteuses ou suspectes) suspectes sont retrouvées au sein de l'opacité dans 45% des cas environ.

Certaines représentations mammographiques sont moins typiques comme les opacités rondes ou arrondies et les asymétries de densité et les désorganisations architecturales. Les opacités rondes et arrondies sont des images bien limitées, de contours réguliers, de tonalité homogène : elles correspondraient à une lésion maligne dans 10% des cas, le plus souvent de type canalaire infiltrant (76% des cas).

Dans le cas d'asymétries de densité et de désorganisations architecturales, il peut s'agir d'un cancer canalaire invasif, mais aussi de lésions *in situ* de type lobulaire ou canalaire, d'un cancer lobulaire infiltrant ou tubuleux [69].

Figure n°1 : présence de deux opacités stellaires profondes prépectorales.



#### **4) Apports de l'échographie doppler, de la tomодensitométrie et de l'Imagerie par Résonance Magnétique**

L'échographie doppler, la tomодensitométrie ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) avec injection permettent la détection d'une vascularisation pathologique au sein d'une lésion maligne.

Le doppler est utile pour l'analyse d'une anomalie échographique car la présence d'un signal doppler au sein et/ou en périphérie d'une lésion est

plutôt en faveur d'une lésion maligne. Cependant, l'échographie doppler n'est à l'heure actuelle qu'une méthode d'appoint en cours d'évaluation et ne doit pas faire à elle seule décider d'une biopsie ou d'une surveillance.

La tomodensitométrie, en raison de l'irradiation et de la possibilité d'allergie aux produits de contraste iodés, est réservée généralement aux contre-indications de l'IRM (port de pacemaker, de certaines valves cardiaques, claustrophobie, obésité...) ou à la réalisation de repérages pré-opératoires non réalisables par les méthodes standards.

L'imagerie par Résonance Magnétique constitue la méthode de choix pour l'exploration des prothèses. Du fait de sa grande sensibilité diagnostique des cancers invasifs, elle permet un bilan optimal avant et après le traitement conservateur, la recherche de primitif mammaire en cas de bilan standard négatif, et l'aide au diagnostic devant des anomalies équivoques clinique, échographique ou mammographique [31].

### **C) EXAMENS CYTOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES**

La cytologie est l'étude de la morphologie des cellules étalées, fixées et colorées sur lames.

Les cellules peuvent être obtenues soit par ponction à l'aiguille fine d'un nodule sous contrôle et guidage échographique ou sous repérage radiographique, soit en recueillant le produit d'un écoulement mamelonnaire. La cytoponction permet de confirmer l'atteinte métastatique des adénopathies satellites cependant, elle est dans l'incapacité de préciser le caractère in situ ou infiltrant d'un prélèvement tumoral malin du fait de l'absence d'architecture tridimensionnelle du matériel obtenu.

A la différence de la cytoponction, la microbiopsie utilise des aiguilles de calibre beaucoup plus important permettant l'équivalent d'un geste microchirurgical avec des prélèvements autorisant de véritables diagnostics

histologiques puisqu'ils donnent une représentation spatiale de la région prélevée. Ces prélèvements sont réalisés sous contrôle échographique et parfois sous contrôle mammographique, lorsque la lésion n'est pas retrouvée à l'échographie. L'inconvénient de cet examen est représenté par la taille des aiguilles utilisées et la nécessité de plusieurs passages intratumoraux (pour augmenter la sensibilité de la technique) qui le rendent inconfortable ou douloureux [64].

## **V) LES FACTEURS PRONOSTIQUES DES CANCERS DU SEIN**

Un facteur pronostique est une caractéristique du patient ou de la tumeur qui peut être utilisée pour prédire l'évolution de la pathologie en terme de survie.

La recherche de facteurs pronostiques répond à deux nécessités :

- identifier les patientes à très faible risque de récurrence, pour lesquelles la probabilité de survie par le seul traitement loco-régional, si possible conservateur, approche ou rejoint celle de la population saine, et auxquelles un traitement systémique et ses conséquences en terme d'effets secondaires et de coût pourront être épargnés ou réduits au minimum.
- identifier les patientes à haut risque de rechute, dont le seul traitement loco-régional ne suffira probablement pas à assurer la guérison et pour lesquelles un traitement systémique pourra influencer favorablement la survie [47].

### **A) LES FACTEURS PRONOSTIQUES CLASSIQUES**

#### **1) Le statut ganglionnaire**

L'envahissement ganglionnaire demeure le paramètre le plus déterminant de l'évolution péjorative d'un cancer du sein. La constatation histologique N+ impose un traitement adjuvant, c'est-à-dire après la chirurgie. En cas de tumeur N-, le risque de rechute était considéré comme faible, cependant 25 à 30% de ces patientes rechutent à 10 ans, ce qui a conduit à rechercher d'autres facteurs pronostiques [29].

## **2) Le grade SBR (Scarff, Bloom et Richardson) de la tumeur**

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement influencés par le grade histologique. Si le grade I est bien individualisé comme facteur de bon pronostic, il est plus difficile de retrouver une nette différence de devenir entre les grades II et III comme facteur péjoratif [29].

## **3) La taille de la tumeur**

Les tumeurs inférieures à 1 cm ne nécessiteraient pas de traitement adjuvant. Un second niveau d'évaluation du risque peut donc être nécessaire pour déterminer dans ce groupe les patientes qui pourraient bénéficier d'un traitement [29].

L'envahissement ganglionnaire, le grade histopronostique, la taille de la tumeur apportent une réponse forte mais néanmoins incomplète pour la distinction des patientes à haut ou faible risque. En effet, près de 30% des patientes N- rechuteront avant 5 ans alors que 20 à 25% des patientes N+ auront une espérance de vie comparable à celle d'une population saine. D'autres facteurs pronostiques ont donc été évalués [47].

# **B) LES AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES**

## **1) Les récepteurs hormonaux**

Les récepteurs d'hormones stéroïdes, essentiellement les récepteurs d'œstrogène (RO) et les récepteurs de progestérone (RP) sont les protéines effectrices de la réponse biologique des hormones stéroïdes dans les cellules mammaires. Ce sont des facteurs de transcription localisés dans le noyau cellulaire.

D'après les études qui ont été menées sur ce sujet, les récepteurs d'œstrogènes ont pour les patientes N- une valeur pronostique statistiquement significative mais faible, avec un risque relatif de reprise évolutive à 5 ans inférieur à 1.5 et une différence de survie absolue entre les patientes RO+ et RO- qui ne dépasse pas 10%. De plus, la valeur pronostique des RO ne résiste pas à l'analyse multivariée lorsque celle-ci inclut le grade histologique et la prolifération tumorale et plusieurs études montrent une valeur pronostique des RO qui s'affaiblit avec le temps et disparaît au-delà de 5 ans. Pour les patientes N+ qui n'ont pas reçu de traitement adjuvant, la survie sans rechute est de 20% supérieure en présence de RO, indépendamment du nombre de ganglions envahis .

La valeur pronostique des RP a été beaucoup moins étudiée que celle des RO. Plusieurs études rapportent une valeur pronostique significative des RP pour les tumeurs N-.

En conclusion, il existe suffisamment d'évidence pour conclure que la présence des récepteurs d'hormones stéroïdes est associée à un meilleur pronostic en terme d'intervalle libre et de survie. Toutefois cet avantage est faible, surtout dans la durée. La détermination des récepteurs aura donc son utilité surtout comme facteur prédictif de réponse à un traitement endocrinien lorsque l'un au moins des récepteurs est présent [47].

## **2) L'activité mitotique de la tumeur**

Il semble que les critères reflétant l'activité mitotique cellulaire soient intéressants pour évaluer le potentiel évolutif de la tumeur. Ainsi, à côté du grade SBR, bien validé et utilisé en pratique courante, la mesure de la phase S est reconnu comme un des facteurs pronostiques biologiques les plus puissants [29].

La division cellulaire requiert au préalable le doublement de la quantité d'ADN nucléaire par une synthèse progressive réalisée au cours de la phase S du cycle cellulaire : le pourcentage de cellules en phase S est donc une mesure

directe de la prolifération tumorale. Il a été montré que la probabilité de rechute à 6 ans des tumeurs lentement proliférantes est de 20% contre 40% pour les tumeurs rapidement proliférantes (la différence est plus significative avant la ménopause qu'après).

De plus, les études récentes se basant sur la phase S mesurée par cytométrie en flux confirment toutes que cet index de prolifération est un puissant facteur pronostique biologique aussi bien pour les N- que pour les N+.

Cependant, la mesure de la phase S par cytométrie nécessite une instrumentation spécialisée et sa standardisation interlaboratoire pose encore des problèmes[47].

### **3) La présence d'emboles**

Qu'ils soient vasculaires et/ou lymphatiques, leur existence pourrait être associée à un risque élevé de métastases [29].

### **4) Her2/neu**

Le gène HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) également appelé c-erbB-2, a été découvert sur la base de son homologie au niveau de la partie extracellulaire du récepteur de l'Epidermal Growth Factor(EGFR). HER2/neu code pour une glycoprotéine transmembranaire de 185 kDa qui est un récepteur de facteurs de croissance. La surexpression de cette glycoprotéine conduit à une activation de la transcription de gènes régulant la progression dans le cycle cellulaire.

L'activation de HER2/neu dans les cancers du sein est analysée depuis plus de 10 ans, soit par analyse de l'amplification du gène (par Southern Blot, FISH et plus récemment PCR), soit de l'expression du gène (par Northern Blot, Western Blot, et principalement immunohistochimie). Le mécanisme principal d'activation du gène est l'amplification qui est associée à la surexpression des messagers et de la protéine.

### Mais que se passe-t'il quand le gène HER2/neu est amplifié ?

Le gène HER2/neu est retrouvé amplifié dans, en moyenne, 20% à 25% des cas d'adénocarcinome mammaire [47].

Un nombre significatif de données a permis de démontrer que la surexpression de HER2/neu joue un rôle crucial dans la carcinogénèse. Les cellules comportant une surexpression de HER2/neu présentent une augmentation de la prolifération, une croissance cellulaire indépendante, un potentiel tumoral et un potentiel migratoire plus importants par rapport aux cellules ne présentant pas de surexpression de HER2/neu [56].

Après avoir déterminé le rôle joué par HER2/neu dans la régulation de la croissance cellulaire, il était intéressant de chercher son éventuelle valeur pronostique chez les femmes atteintes de cancer du sein.

-Un article publié par Revillion et al [60] a analysé 97 études regroupant 22616 patientes atteintes d'un cancer du sein. Une surexpression du gène HER2/neu est présente chez 24.1% des patientes en moyenne. Les conclusions de Revillion et al sont :

- la surexpression de HER2/neu représente un facteur de mauvais pronostic en analyse univariée avec un risque de récurrence nettement augmenté chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire axillaire, la différence chez les patientes N- étant non significative.
- cette surexpression de HER2/neu est associée à d'autres paramètres cliniques et histologiques de mauvais pronostic :
  - . il semble exister une corrélation avec la négativité des récepteurs hormonaux, un grade histologique élevé (SBRIII) et un index de prolifération élevé.
  - . une augmentation de la surexpression de HER2/neu a également été notée chez les jeunes patientes [32].
  - . il paraît exister une relation avec le site des premières métastases : en effet, en cas de positivité de HER2/neu, apparaissent plus de métastases pulmonaires, hépatiques et cérébrales et moins de métastases osseuses [45].

. en revanche, la surexpression de HER2/neu ne semble liée ni à la taille tumorale, ni à l'atteinte ganglionnaire.

- Ross et Fletcher. [62] ont évalué rétrospectivement 47 des études sur le rôle pronostique de HER2/neu concernant 15248 patientes.

Cette analyse a montré que le statut HER2/neu avait une valeur pronostique indépendante dans 60% des études, incluant 67% des patientes .

Seules 6 études n'ont retrouvé aucune interaction entre le statut HER2/neu et la valeur pronostique.

La plupart des études comprenant plus de 300 patientes ont confirmé la corrélation entre le statut HER2+ et le mauvais pronostic, essentiellement chez les patientes présentant un cancer du sein N+ au diagnostic. La relation entre le statut HER2/neu et le pronostic chez les patientes N- est plus controversée.

En définitive, même si la surexpression de HER2/neu semble être un facteur de mauvais pronostic, aucune preuve formelle n'a pu être apportée en raison notamment de biais comme l'hétérogénéité des méthodes de dosage.

### **5) La protéine p53**

Il s'agit du produit d'anti-oncogène localisé sur le chromosome 17q13 qui est souvent altéré dans le cancer du sein. Sa surexpression est souvent associée à un pronostic péjoratif qui persiste parfois même en analyse multifactorielle [53].

### **6) Les protéases**

Les tumeurs malignes présentent des activités protéolytiques très augmentées par rapport aux tissus sains. Ainsi de nombreuses enzymes protéolytiques comme les cathepsines ou les activateurs du plasminogène sont impliqués dans le développement tumoral et la dissémination métastatique.

La cathepsine D a fait l'objet de nombreuses études : sa valeur pronostique dans les cancers du sein N- est faible et ne résiste pas à l'analyse multivariée. Elle n'est plus utilisée en routine comme marqueur pronostique décisionnel.

L'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) et son inhibiteur PAI-1 jouent un rôle clef dans l'activation et la régulation de la protéolyse intratumorale. Des études rétrospectives ont démontré que les concentrations intratissulaires de uPA et PAI-1, mesurées par des méthodes immunoenzymatiques quantitatives (ELISA) constituent des facteurs pronostiques extrêmement forts, aussi bien pour la récurrence que pour la survie globale. Cette valeur pronostique a été confirmée dans plus de 15 études sans résultats contradictoires, le risque relatif de rechute associé à des taux élevés de uPA et PAI-1 dépassant souvent 3, par rapport à des taux bas [47].

## **VI) LES TRAITEMENTS ACTUELS**

Le traitement repose sur quatre modalités : traitement chirurgical, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie.

Le traitement loco-régional est basé sur la chirurgie et la radiothérapie [42].

### **A) CHIRURGIE**

#### **1) Mastectomie ou traitement conservateur**

Le traitement chirurgical qui est mis en œuvre dépend du type de tumeur que présente la patiente.

Lorsque le volume de la tumeur et du sein le permet, un traitement conservateur est réalisé. La tumorectomie consiste le plus souvent en une excision de la tumeur avec des marges de sécurité de 2 cm alors que la quadrangectomie consiste à faire une exérèse en passant très au large dans toutes les directions. Proposer un traitement conservateur à une patiente implique que le risque de récurrence locale n'est pas trop élevé, que sa survie ne sera pas altérée par cette approche conservatrice, que le résultat esthétique sera correct [42].

La mastectomie est réservée au cas où un traitement conservateur n'est pas réalisable : aujourd'hui, le type de mastectomie pratiquée est une mastectomie radicale modifiée qui enlève la totalité de la glande, l'aréole, le mamelon et une partie de la peau du sein [23]. Ainsi la mastectomie est réservée aux cancers multifocaux ou aux tumeurs de plus de 3 cm ou aux formes multifocales disséminées de carcinome in situ ou encore, lorsqu'il existe des microcalcifications suspectes à distance de la tumeur primitive ou allant vers la plaque aréolomamelonnaire [7]. De plus, la mastectomie doit être réalisée lorsqu'une exérèse carcinologique suivie d'un bon résultat esthétique ne peut être garantie par l'association tumorectomie-radiothérapie [11].

## **2) Curage ganglionnaire**

Le statut ganglionnaire axillaire est un des principaux facteurs pronostiques. La présence de métastases ganglionnaires conditionne de façon quasi-constante l'instauration d'une chimiothérapie adjuvante.

La connaissance de l'état ganglionnaire axillaire passe par la réalisation d'un curage des deux premiers étages de la pyramide axillaire. Le curage axillaire consiste en l'évidement du tissu lymphoganglionnaire du creux axillaire [12]. Ce curage génère toutefois une certaine morbidité (lymphocèle, hospitalisation prolongée, raideur de l'épaule) et de possibles séquelles (lymphoedème modéré du membre dans 40% des cas, paresthésies brachiales...).

La probabilité d'envahissement ganglionnaire axillaire dépend de la taille de la tumeur du sein : elle est de 20 à 30% en cas de tumeur inférieure ou égale à 2 cm (T1), ce qui implique qu'environ 70 à 80% des curages réalisés chez ces patientes n'enlèvent que des ganglion sains.

Afin d'éviter ce problème, plusieurs équipes se sont penchées sur l'étude du ganglion sentinelle : le ganglion sentinelle est le premier ganglion drainant une tumeur et donc le premier susceptible d'être envahi au sein du territoire anatomique de drainage de cette tumeur. Son état histologique est ainsi représentatif de l'état des autres ganglions de ce territoire : s'il est histologiquement indemne, les autres ganglions le seront également ; s'il est métastatique, les autres ganglions du curage ont un risque d'être envahis. Ainsi, Alex et Krag, en utilisant le bleu patent et le technétium 99 comme marqueurs ont trouvé le ganglion sentinelle dans 92% des cas, son histologie étant prédictive de celle du reste du curage dans 100% des cas. Depuis, de nombreuses études ont validé la procédure et confirmé qu'il existe au niveau du creux axillaire 1 ou 2 ganglions sentinelles dont l'état histologique est prédictif de celui du reste des ganglions. Le nombre des patientes pouvant bénéficier de cette technique ne peut qu'augmenter ; les conséquences sur la qualité de vie des patientes paraissent dès maintenant extrêmement importantes : allègement du traitement chirurgical, diminution de la durée d'hospitalisation, disparition de la morbidité et des séquelles dues au curage [70].

## **B) LA RADIOTHERAPIE**

### **1) La radiothérapie après un traitement conservateur**

La radiothérapie est clairement indiquée après une chirurgie conservatrice [37]. Une méta-analyse a été réalisée avec un suivi sur 10 et 20 ans de 20000 femmes . Cette méta-analyse avait pour but de connaître les effets favorables et défavorables sur la survie à long terme de la radiothérapie dans le cancer du sein précoce. La radiothérapie a été réalisée au niveau du sein, de la région axillaire, supraclaviculaire et des ganglions de la chaîne interne mammaire. Les résultats obtenus sont :

- une réduction d'approximativement 2/3 du taux de rechute locale, indépendamment du type de patiente ou du type de radiothérapie (8.8% versus 27.2% à 10 ans)

- à 20 ans, le taux de survie est de 37.1% avec la radiothérapie versus 35.9%
- le taux de mortalité annuel par cancer du sein est réduit avec la radiothérapie mais, augmente la mortalité par atteinte vasculaire. L'augmentation des morts vasculaires peut être due à une irradiation par inadvertance sur les coronaires, les carotides ou autres artères majeures. Ce risque se manifeste surtout durant la deuxième dizaine d'années de suivi.

Cette méta-analyse ainsi que de nombreux essais randomisés qui ont été menés sur le sujet font de l'association tumorectomie-irradiation de la glande mammaire une technique standard adoptée par la plupart des équipes [25].

## **2) La radiothérapie post-mastectomie**

Plusieurs essais ont pu mettre en évidence un bénéfice en terme de survie pour les patientes irradiées suite à une mastectomie.

- Un premier essai a évalué l'irradiation post-mastectomie chez les patientes pré-ménopausées présentant une atteinte ganglionnaire histologique ou une lésion supérieure ou égale à 5 cm ou une atteinte cutanée ou pectorale. 1708 patientes ont été incluses dans cet essai. Toutes ces patientes avaient bénéficié auparavant d'une chimiothérapie par CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5-Fluoro-Uracile). Les résultats obtenus sont :

- le taux de récurrences locales est de 32% chez les patientes qui ont reçu uniquement la chimiothérapie versus 9 % chez les patientes ayant reçu l'association CMF+radiothérapie
- le taux de survie sans maladie est de 34% versus 48%
- le taux de survie globale est de 45% versus 54%.

- Dans un second essai, des patientes post-ménopausées présentant les mêmes caractéristiques tumorales et recevant du tamoxifène en adjuvant étaient randomisées avec ou sans irradiation post-opératoire. Les taux de récurrences locales furent de 8% contre 35%, de survie sans récurrence de 24% contre 36% et de survie de 45% contre 36%, toujours en faveur du bras irradiation.

La radiothérapie post-mastectomie présente donc des bénéfices en terme de survie qui ont été démontrés mais, améliore également significativement le contrôle loco-régional, qu'elle soit faite avec ou sans chimiothérapie adjuvante[20].

## **C) TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX**

### **1) La chimiothérapie adjuvante**

#### **a) La chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes de cancers du sein avancés**

De nombreuses molécules sont disponibles pour la prise en charge de ce type de patientes :

- la **Doxorubicine ou Adriamycine (Adriblastine®)**, chef de file des anthracyclines, sans doute l'agent le plus actif jusqu'à l'avènement du **Docétaxel (Taxotere®)**, est également l'un des plus toxiques. Sa toxicité immédiate est hématologique, digestive et alopeciante. La toxicité digestive est à la fois immédiate (nausées, vomissements) mais également différée (mucites) et constitue une toxicité très limitative. Sa toxicité se manifeste au-delà d'une dose cumulée de 500mg/m<sup>2</sup> par une insuffisance cardiaque irréversible.
- son dérivé, l'**épirubicine (Farmorubicine®)** semble de toxicité aiguë moindre et de meilleure tolérance cardiaque à long terme. Il est pour cette raison le plus employé à l'heure actuelle en situation adjuvante en France.
- Les agents alkylants sont d'une efficacité comparable à celle des anthracyclines avec une toxicité voisine. Leur chef de file reste la **cyclophosphamide (Endoxan®)** qui possède une toxicité

cardiaque. Celle-ci n'est observée que sur un mode aigu pour des doses unitaires importantes et il n'y a pas de toxicité cumulative.

- Les anti-métabolites, **5-Fluoro-Uracile® et Méthotrexate (Méthotrexate® et Ledertrexate®)** sont également actifs dans une moindre mesure. Ils sont en général bien tolérés aux doses habituellement recommandées, la toxicité peut être hématologique et digestive, surtout sous forme de mucite retardée.
- Le **Cis-platinum (Cisplatyl®)**, ne possède en monochimiothérapie qu'une efficacité marginale. Son analogue plus récent, le **Carboplatine (Paraplatine®)** semble posséder une activité plus notable.
- La **Vinorelbine (Navelbine®)** s'est imposée dans les dix dernières années comme un traitement incontournable du cancer du sein au stade des métastases. Il s'est montré capable d'obtenir des taux de réponse allant jusqu'à 50% chez des malades sans traitement antérieur pour les métastases ; son association avec d'autres agents comme les anthracyclines ou le 5-Fluoro-Uracile permet des associations hautement efficaces, avec des taux de réponse supérieurs à 60-70%, même en deuxième ligne thérapeutique. Sa toxicité est hématologique et neurologique périphérique.
- C'est l'irruption de la famille des taxanes qui constitue l'apport novateur essentiel de ces dernières années. L'intérêt de ces agents réside non seulement dans leur efficacité intrinsèque, mais aussi dans leur faible résistance croisée avec les anthracyclines et leur grande synergie d'action avec ces dernières et d'autres molécules.

Le **paclitaxel (Taxol®)** possède une incontestable activité sur le cancer du sein au stade des métastases, non préalablement traité, avec des taux de réponse de 40 à 60% sur les séries initialement publiées. Les réponses complètes sont de l'ordre de 8 à 12%. La toxicité hématologique apparaît supportable, même si elle nécessite souvent l'apport des facteurs de croissance hématopoïétiques. La toxicité neurologique périphérique, l'existence de myalgies et

d'arthralgies apparaissent limitatives et interdisent l'escalade de dose.

Le **Docétaxel (Taxotere®)** possède probablement une activité plus intense avec des taux de réponse jusqu'à 70%, ce qui est considérable pour une monothérapie. En première ligne, il s'avère plus efficace que les anthracyclines. Les taux de réponse oscillent en deuxième ligne autour de 30%, ce qui reste encore sans précédent. La toxicité hématologique est constante, souvent de grade 3-4, mais souvent sans conséquence clinique, assez comparable à celle des anthracyclines. Le Docétaxel génère également des œdèmes chroniques [50].

Tous ces agents ont fait la preuve de leur efficacité anti-tumorale au cours des dernières décennies en monothérapie. Or, la plupart des consensus sur le traitement du cancer du sein à un stade avancé explique que les bénéfices de l'administration d'une polychimiothérapie sont supérieurs à ceux obtenus par l'administration d'un seul agent [54]. En effet, l'utilisation d'une polychimiothérapie permet par rapport à la monochimiothérapie, un accroissement des taux de réponse de l'ordre de 50 à 60%, avec des taux de réponse complète de l'ordre de 10%. De très nombreuses associations ont été utilisées ; les associations comportant plus de trois médicaments n'ont pas fait la preuve d'une meilleure efficacité [50].

Les associations basées sur les anthracyclines sont considérées comme les plus efficaces :

- une étude randomisée FAC (5-Fluoro-Uracile, Adriamycine, Cyclophosphamide) versus CMF (Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5-Fluoro-Uracile) a été menée par The Danish Breast cancer Cooperative Group entre 1980 et 1984 avec 10 ans de suivi sur 415 patientes en post ménopause atteintes de cancer du sein avancé. Pour les 341 patientes qui présentaient des données analysables, le taux de réponse et le temps moyen jusqu'à progression sont significativement en faveur du FAC : le taux de réponse est de 53% pour FAC versus 36% pour CMF et le temps moyen jusqu'à

progression est de 11.8 mois pour FAC versus 6.5 mois pour CMF. Cette étude permet de conclure que les associations avec la doxorubicine sont les meilleures en première ligne de chimiothérapie dans le cancer du sein avec métastases viscérales [2].

- comme l'épirubicine est aussi efficace que la doxorubicine et est mieux tolérée, les associations les plus couramment utilisées pour le traitement des patientes atteintes de cancer du sein avancé sont le FAC et le FEC (5-Fluoro-Uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide) [33].

### **b) La chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes de cancers du sein non avancés**

L'impact de la chimiothérapie adjuvante est clairement établi. En effet, la chimiothérapie est recommandée pour améliorer le temps de survie, le temps moyen jusqu'à la rechute chez les femmes pré et post ménopausées avec atteinte ganglionnaire ou non [54].

Il est cependant nécessaire de déterminer le traitement le plus approprié pour chaque patiente (nombre de cycles, type de chimiothérapie) d'après certains facteurs de risque spécifiques qui permettent d'évaluer quels sont les groupes de patientes ayant un plus haut risque de récurrence [33].

Le facteur péjoratif le plus important est la présence de ganglions axillaires envahis par la tumeur ; la chimiothérapie est alors toujours indiquée sauf si la patiente est très âgée ou alors en très mauvais état général.

Pour les cancers N-, certains sont dits à haut risque. Ils se définissent par la présence d'au moins un des paramètres suivants : diamètre de la tumeur supérieur à 2 cm, grade élevé, présence d'embolies vasculaires, absence d'expression des récepteurs hormonaux, phase S élevée et de façon encore discutée mutation de p53 et/ou surexpression de HER-2. Dans ce dernier type de cancer, le pronostic est très peu différent de celui de formes avec atteinte ganglionnaire limitée et la chimiothérapie est devenue un traitement standard des maladies à haut risque ganglion négatif .

Enfin, une conclusion importante de toutes les études disponibles est que le bénéfice des modalités de chimiothérapies adjuvantes observé chez des femmes ayant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire mais à haut risque évolutif se transpose chez des femmes ayant un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire et à risque évolutif intermédiaire [21].

Les anthracyclines sont parmi les produits les plus utilisés pour le traitement du cancer du sein, et leur inclusion dans les associations en situation adjuvante est devenue un standard dans les maladies avec ganglion positif et celles à haut risque ganglion négatif [33].

Ainsi, une large méta-analyse conduite par le Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) a présenté des données issues de 11 essais, anthracyclines versus CMF chez 6000 patientes : les traitements incluant des anthracyclines ont montré une supériorité en terme de survie sans rechute et de survie globale par comparaison au CMF dans le traitement adjuvant d'un cancer du sein non avancé [34]. Des améliorations significatives en terme de survie sans rechute ont été démontrées pour les traitements contenant de l'épirubicine (comme le FEC100) versus CMF, alors qu'aucune différence n'est observée entre les traitements contenant de la doxorubicine (comme le FAC) et le CMF. Les résultats en faveur des anthracyclines peuvent être liés à l'épirubicine [33], d'autant plus qu'il n'y a pas eu d'étude réalisée sur la comparaison entre FEC et FAC [54].

La plupart des consensus et des recommandations sur le traitement du cancer du sein à un stade précoce propose que les associations contenant des anthracyclines soient utilisées comme thérapie adjuvante pour la plupart des femmes ayant un cancer du sein non métastasé [54].

Au niveau de la durée de traitement, les études qui ont comparé 6 cures de chimiothérapie à une durée plus courte ont permis de conclure en faveur de 6 cycles. L'utilité d'une durée plus longue de chimiothérapie adjuvante ne semble pas intéressante [29].

## 2) L'hormonothérapie

La production des œstrogènes dans le sein et les œstrogènes circulants jouent un rôle important dans le développement des tumeurs malignes du sein. Ainsi, de nombreuses néoplasies intra-épithéliales retrouvées à des stades précoces de la carcinogénèse ont une hyper expression des récepteurs oestrogéniques [33].

### a) L'hormonothérapie chez les patientes atteintes de cancers du sein avancés

#### Le Tamoxifène

Le Tamoxifène, initialement **Nolvadex**® (commercialisé aujourd'hui par de nombreuses firmes depuis son entrée dans le domaine public sous les noms de Tamofène®, Keyssar® ), en raison du taux de réponse élevé qu'il procure sur les patientes sélectionnées et de son excellente tolérance d'ensemble, représente encore aujourd'hui l'hormonothérapie de choix en première intention, bien que cette place lui soit désormais disputée par les anti-aromatases de nouvelle génération [50].

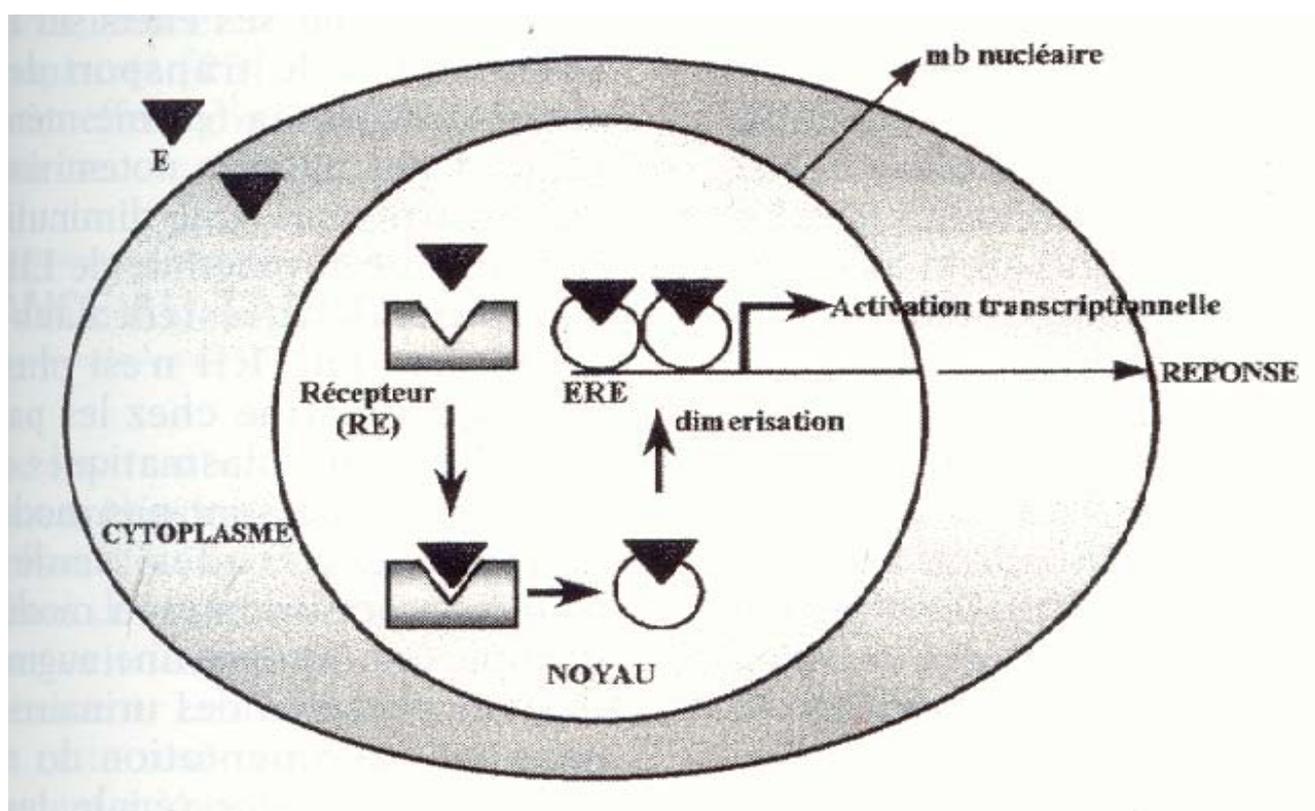
#### Quel est le mécanisme d'action du Tamoxifène ?

Le Tamoxifène est le chef de file des anti-œstrogènes utilisés dans le traitement des cancers du sein hormonodépendants. Ainsi, le Tamoxifène se lie au récepteur des œstrogènes : c'est un inhibiteur compétitif de la liaison des œstrogènes à leur récepteur.

La structure du récepteur des œstrogènes est bien connue : le récepteur est une protéine de 595 acides aminés où les auteurs distinguent 6 domaines fonctionnels de A à F. Les œstrogènes se lient avec une haute affinité et spécificité à une protéine nucléaire : le récepteur de l'œstradiol appelé  $RE\alpha$ . Plus récemment, un nouveau récepteur de l'œstradiol a été décrit, le récepteur de l'œstradiol  $\beta$  ( $RE\beta$ ) initialement cloné dans la prostate de rat puis, chez l'homme.

Bien que les gènes codant pour  $RE\alpha$  et  $RE\beta$  soient localisés sur des chromosomes différents, ils ont une très forte homologie au niveau du domaine de liaison de l'ADN (97%) et de liaison de l'hormone (59%). La liaison de l'œstradiol à son récepteur implique la dimérisation du RE et sa liaison à des séquences spécifiques de l'ADN appelées ERE (Estrogen Response Elements) a pour conséquence une cascade d'évènements dont l'activation ou la suppression de gènes oestrogéno-dépendants, puis la synthèse d'ARN et de protéines responsables de l'effet pharmacologique.

Figure n°2 : Représentation schématique du mode d'action des oestrogènes au niveau des tissus cibles.



De nombreuses études in vitro ont montré que l'effet du Tamoxifène est médié par sa liaison initiale au récepteur des œstrogènes.

En présence du Tamoxifène, le complexe anti-hormone-RE se lie aux séquences spécifiques de l'ADN, mais ce complexe n'induit pas la

transcription de gènes oestrogéno-dépendants. Le RE occupé par le Tamoxifène se lie au ERE, mais la liaison du Tamoxifène fixé à son récepteur entraîne une modification conformationnelle du complexe Tamoxifène/RE $\alpha$  différente de celle induite par la fixation de l'œstradiol sur RE $\alpha$ . Quand on analyse la structure tridimensionnelle du RE $\alpha$ , le domaine de liaison de l'hormone a la forme d'une poche à l'intérieur de laquelle l'œstradiol se fixe entièrement. Le RE $\alpha$  se trouve ainsi physiquement au contact de coactivateurs du RE $\alpha$ , ce qui est essentiel pour l'activation transcriptionnelle du RE $\alpha$ . La chaîne latérale du Tamoxifène empêche la liaison correcte du RE $\alpha$  avec les coactivateurs.

Le Tamoxifène est donc un antagoniste fort des œstrogènes, mais il a par ailleurs des effets agoniste faibles pour certains tissus cibles tels que l'endomètre, l'os et la synthèse de lipides [24]. Ainsi, le Tamoxifène entraîne des modifications du bilan lipidique avec une diminution du cholestérol total et du cholestérol LDL sans modifier le taux de cholestérol HDL [47]. Ces modifications du profil lipidique chez la femme ménopausée sont corrélées à une diminution significative des pathologies coronariennes chez les patientes ménopausées traitées par Tamoxifène [24]. Les propriétés agonistes faibles des œstrogènes permettent également de maintenir la densité minérale osseuse des femmes ménopausées [46].

Cependant, la prise de Tamoxifène est associée à des effets secondaires incluant :

- un risque accru de cancer de l'endomètre. Le risque relatif est difficile à établir de façon fiable, le chiffre retenu peut être de 2.2 par rapport à des femmes non traitées par le Tamoxifène [46].

- une augmentation des effets vasculaires comme des thromboses veineuses, des embolies pulmonaires et éventuellement des accidents vasculaires cérébraux [33].

- les autres symptômes rapportés lors de la prise de Tamoxifène sont des bouffées de chaleur, des leucorrhées et le développement possible de cataractes [33].

Alors que les traitements par anti-œstrogènes améliorent la survie des patientes présentant un cancer du sein, des phénomènes de résistance surviennent fréquemment soit initialement, soit au cours du traitement. Les mécanismes responsables de cette résistance ne sont pas encore clairement établis, de nombreuses hypothèses ont été évoquées :

- altération de la structure et de la fonction du récepteur des œstrogènes
- modification de la pharmacocinétique du Tamoxifène
- stimulation d'un autre mécanisme d'activation post récepteur
- modification de l'équilibre antagoniste/agoniste du Tamoxifène [24].

Du fait de la toxicité du Tamoxifène et de ces phénomènes de résistance, d'autres thérapeutiques ont été étudiées.

### **Les autres molécules**

Les plus avancées dans leur développement sont des molécules qui appartiennent comme le Tamoxifène à la classe des anti-œstrogènes. Ce sont le raloxifène, son analogue structural LY353381, les nouveaux SERM avec l'EM800 et le CP336156, et ICI182780 [33].

En ce qui concerne le raloxifène, l'étude MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) qui a étudié les effets du raloxifène a inclus et randomisé contre placebo plus de 7500 femmes ménopausées et ostéoporotiques, sans antécédents de cancer du sein ni prise d'œstrogènes [46]. Cette étude a permis de montrer une réduction de 76% de l'incidence des cancers du sein dans le groupe traité.

Des analyses plus précises montrent que le traitement par raloxifène bénéficie surtout aux patientes ayant un taux d'œstradiol élevé.

Bien que ces nouveaux agents semblent au moins aussi efficaces que le Tamoxifène, ils peuvent induire comme le Tamoxifène des bouffées de chaleur et des accidents thrombo-emboliques [33].

Par conséquent, une plus grande attention a été portée sur le développement des inhibiteurs de l'aromatase.

L'aromatase est un complexe enzymatique cytochrome P450-dépendant qui intervient dans la dernière étape de la synthèse des œstrogènes. Elle se trouve dans différents tissus, et aussi dans le tissu tumoral. Ses inhibiteurs bloquent la synthèse des œstrogènes soit en prenant la place du précurseur pour les inhibiteurs stéroïdiens de type I, soit en se couplant au fer du cytochrome P450 pour les inhibiteurs non stéroïdiens de type II. Chez la femme ménopausée, les œstrogènes proviennent principalement de la conversion des androgènes, via l'aromatase. Les inhibiteurs de l'aromatase sont donc utilisés chez la femme ménopausée [46].

Parmi les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdiens, on trouve :

- le formestane ou Lentaron® qui a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le cancer du sein métastatique après échec du tamoxifène. Le formestane est un dérivé de l'androstènedione qui diminue les taux plasmatiques d'œstrogènes d'environ 30 à 50%. Administré en intra-musculaire tous les quinze jours, le formestane a été comparé au tamoxifène dans un essai randomisé. Il a la même efficacité et est bien toléré. Cependant, il peut exister des douleurs au point d'injection [30].

- l'exémestane ou Aromasine® a été comparé à l'acétate de mégésterol qui est un progestatif utilisé en deuxième ou en troisième ligne après échec d'un traitement par tamoxifène. L'exémestane a montré des taux de réponse semblables mais, un bénéfice clinique plus grand (supériorité significative de tous les critères de survie). Il semble prometteur en troisième ligne, y compris après un inhibiteur de l'aromatase de type non stéroïdien.

Il est commercialisé depuis le troisième trimestre 2000 et peut être utilisé après le tamoxifène du fait de l'absence de résistance croisée. Son profil de tolérance est bon (le taux d'arrêt du traitement du fait d'effets secondaires est de 2.8% pour l'ensemble des études) et il n'est pas responsable d'accidents thromboemboliques [46]. Il présente la plus faible incidence des bouffées de chaleur grade 2/3 ainsi que des

effets bénéfiques sur les triglycérides, un effet stabilisant sur les lipoprotéines de haute densité et sur le cholestérol total [33].

Les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens de troisième génération à savoir le létrozole ou Femara® et l'anastrazole ou Arimidex® semblent prometteurs.

Dans une étude randomisée en double insu létrozole versus tamoxifène chez 907 patientes, le létrozole montrait un plus grand bénéfice clinique, une durée avant échec supérieure (41 semaines versus 26). Le taux de réponse était de 30% versus 20% pour le tamoxifène. Le létrozole a donc obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché pour le traitement des cancers du sein avancés chez la femme ménopausée en première intention [46].

De plus, les résultats de l'étude ATAC (tamoxifène, anastrazole ou tamoxifène+anastrazole pendant 5 ans ) suggèrent que l'anastrazole seul est supérieur au tamoxifène seul et à la combinaison de l'anastrazole et du tamoxifène en réduisant le risque de développer un cancer du sein controlatéral [33].

Les effets secondaires du létrozole et de l'anastrazole, modérés, sont principalement des céphalées, des troubles digestifs (nausées, vomissements, dyspepsies, anorexie), œdèmes périphériques, fatigue, bouffées de chaleur, alopecie, éruption, prise de poids, douleurs ostéomusculaires [46]. L'incidence des bouffées de chaleur pourrait être plus élevée chez les femmes recevant l'anastrazole alors que le létrozole est associé à des effets lipidiques indésirables.

Ces résultats précoces suggèrent une meilleure efficacité des anti-aromatases en comparaison avec le tamoxifène ; cependant le profil bénéfice/risque de ces agents n'est pas encore clairement établi. Le meilleur agent anti-aromatase sera celui qui démontrera une réelle efficacité avec un meilleur profil de sécurité [33].

## **b) L'hormonothérapie adjuvante chez les patientes atteintes de cancers du sein non avancés**

L'ovariectomie peut être très efficace en entraînant une régression des tumeurs ou en prévenant le développement d'autres tumeurs chez la femme préménopausée [33]. Ainsi, une méta-analyse publiée en 1992 et réactualisée en 1996 qui cumule les essais concernant 2102 patientes de moins de 50 ans avec un recul de 15 ans montre que la castration utilisée seule en adjuvant des traitements des cancers du sein réduit le risque annuel de mortalité de 24% [49].

L'hormonothérapie adjuvante est recommandée pour toutes les femmes dont les tumeurs expriment les récepteurs hormonaux, sans tenir compte de l'état des ganglions, l'état de la ménopause ou l'âge [33].

D'après une étude menée par le Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group sur 30000 femmes ayant un taux de récepteurs aux œstrogènes positifs, le tamoxifène diminue le taux de rechute, le taux de mortalité et réduit le risque d'apparition de cancer du sein controlatéral chez les patients ganglion-positif et ganglion-négatif [27].

Des alternatives sont en cours d'investigation pour éviter les effets œstrogen-like du tamoxifène. Vu leur succès d'utilisation dans les cancers du sein métastatiques, les agents anti-aromatases sont aussi en cours d'investigation en situation adjuvante [33].

## **DEUXIEME CHAPITRE**

### **NOUVEAUX TRAITEMENTS ET PROTOCOLES D'ESSAIS CLINIQUES**

## **I) LES NOUVEAUX TRAITEMENTS**

Les traitements novateurs testés dans les études BCIRG101 et PACS04 sont les taxanes et le trastuzumab ou Herceptin®. C'est pourquoi ces deux traitements sont particulièrement développés dans cette partie.

### **A) Les taxanes**

Deux molécules appartenant à la famille des taxanes ont actuellement l'AMM dans l'adénocarcinome mammaire métastatique. Ce sont le Paclitaxel ou Taxol® et le Docétaxel ou Taxotère®. Ces produits sont obtenus par hémi-synthèse à partir de l'if. Le mécanisme d'action de ces deux molécules consistent à favoriser la formation des micro-tubules et à stabiliser ces micro-tubules en inhibant leur dépolymérisation en tubuline libre.

#### **1) Essais de phase II en monothérapie**

##### **a) Essais de phase II en monothérapie avec le paclitaxel**

- Tout d'abord Holmes et al.[3] ont mené une étude sur 25 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

D'après les résultats des études de phase I, ces patientes ont été traitées par du paclitaxel à la dose de 250 mg/m<sup>2</sup> par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines. Elles n'avaient reçu aucune chimiothérapie auparavant.

Le taux de réponses objectives qui a été observé est de 56% (intervalle de confiance à 95%) avec 12% de réponses complètes et 44% de réponses partielles. Une progression de la maladie a été observée chez 8% des patientes.

Pour certaines patientes, la dose de paclitaxel a été réduite à 200 mg/m<sup>2</sup> en raison d'une neutropénie. Il a également été observé une neuropathie périphérique réversible de grade 1-2 chez 88% des patientes. De plus, la majorité des patientes a présenté des myalgies et des arthralgies.

- Suite à cet essai, Andrew et al. [3] ont choisi d'étudier le taux de réponse suite à l'administration du paclitaxel chez des femmes atteintes d'un cancer du sein au stade IV dont certaines avaient déjà été exposées à une chimiothérapie antérieure.

79 patientes ont été incluses dans cet essai :

- 28 n'avaient jamais reçu de chimiothérapie auparavant.
- 51 patientes avaient déjà été traitées par une chimiothérapie antérieure dont la moitié par de la doxorubicine.

En raison de la myelosuppression induite par le paclitaxel dans l'étude de Holmes et al., Andrew et al. ont décidé d'utiliser un facteur de croissance : le G-CSF.

Le paclitaxel a été administré à la dose de 250 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours.

Sur 26 patientes évaluables, le taux de réponses complètes est de 12%, celui de réponses partielles de 50% et celui de réponses objectives de 52% (intervalle de confiance de 95%).

En ce qui concerne les effets indésirables hématologiques, le pourcentage de cycles avec une neutropénie fébrile est de 4.5 et 3.6% des patientes ont présenté une thrombocytopénie de grade IV.

Pour les effets indésirables non hématologiques, il a été observé des myalgies, des arthralgies, des neuropathies périphériques.

- Andrew et al.[3] ont ensuite mené une deuxième étude avec le paclitaxel uniquement chez des patientes qui présentaient un cancer du sein métastatique réfractaire à deux types de traitements dont un contenant une anthracycline.

52 patientes ont été incluses dans cet essai :

- 22 patientes présentent une résistance à la doxorubicine ou à la mitoxantrone.
- 27 patientes ont présenté auparavant une sensibilité transitoire à la doxorubicine ou à la mitoxantrone. Cependant, il a ensuite été observé une progression de leur maladie.

Le paclitaxel a été administré à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours avec G-CSF. Le nombre moyen de cycles par patientes est de 4.

Sur 51 patientes évaluables, le taux de réponses partielles est de 22% et celui de réponses objectives de 22% (intervalle de confiance à 95%). Aucune réponse complète n'a été observé. Les réponses ont été aussi fréquentes chez les patientes

qui avaient été sensibles aux anthracyclines que chez celles qui y avaient toujours été réfractaires.

Le pourcentage de cycles avec une neutropénie fébrile est de 6.6 et 19.2% des patientes ont présenté une thrombocytopénie de grade IV.

La toxicité non hématologique a été similaire à l'étude précédente.

Ces études permettent de conclure que le paclitaxel utilisé avec le G-CSF est un agent actif dans le traitement du cancer du sein métastasé.

De plus, le paclitaxel et la doxorubicine ne présentent pas de résistance croisée. Le paclitaxel est donc également intéressant dans le traitement du cancer du sein métastatique résistant aux anthracyclines.

### **b) Essais de phase II en monothérapie avec le docétaxel**

- Une étude de phase II menée par l'EORTC. [8] a étudié l'intérêt de l'utilisation du docétaxel dans le traitement du cancer du sein avancé et/ou métastasé en deuxième ligne de traitement.

35 patientes ont été incluses dans cet essai : 28 patientes avaient été traitées par chirurgie, 24 par radiothérapie, 23 par hormonothérapie et 32 par chimiothérapie. Les études de phase I recommandent un unique schéma d'administration : 100 mg/m<sup>2</sup> en perfusion d'une heure toutes les 3 semaines.

Le nombre moyen de cycles réalisé est de 5.

Sur 32 patientes évaluable, le nombre de patientes qui ont présenté une réponse complète au traitement est de 2. Il a été observé une réponse partielle chez 15 patientes. Le taux de réponses objectives est de 53%.

Une neutropénie a été observée dans 72% des cycles et une neutropénie fébrile dans 7% des cycles.

En ce qui concerne les effets indésirables non hématologiques, il a été observé une alopecie (91% des patientes), une asthénie, des nausées, des vomissements et surtout des œdèmes chez 59% des patientes.

- Un essai de phase II a ensuite été réalisé par Valero et al. [71] afin de déterminer l'efficacité et la toxicité du docétaxel chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique résistant aux anthracyclines.

35 patientes ont été incluses dans cet essai.

Le docétaxel a été administré à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours.

Le nombre moyen de cycles réalisé est de 5.

Sur 34 patientes évaluable, 18 ont présenté une réponse partielle au traitement.

Le temps moyen jusqu'à progression et la durée de vie après le traitement sont respectivement de 7.5 mois et 13.5 mois.

Une neutropénie avec moins de 500 cellules/ $\mu$ L a été observée chez 31 patientes.

Cette neutropénie s'est accompagnée d'une fièvre chez 18 patientes.

Des œdèmes ont été observés chez 11 patientes. De plus, une toxicité cutanée, une asthénie et des myalgies ont été décrites respectivement dans 16%, 58% et 37% des cycles.

Ainsi, les taux élevés de réponses objectives chez des patientes présentant plusieurs sites métastatiques permettent de conclure que le docétaxel présente une activité antitumorale importante dans le cancer du sein métastatique résistant ou non aux anthracyclines.

Le docétaxel est associé à une neutropénie sévère mais réversible, une asthénie et des œdèmes. Il semble que l'utilisation de la dexaméthasone en prémédication permette de réduire ces œdèmes ainsi que la toxicité cutanée.

## 2) Essais de phase III

- Un essai mené par l'EORTC. [36] a cherché à comparer l'effet du paclitaxel versus doxorubicine en première ligne de chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé.

331 patientes ont été incluses dans cette étude randomisée :

-166 patientes ont reçu du paclitaxel à la dose de 200 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines.

-165 patientes ont reçu de la doxorubicine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines.

7 cycles ont été réalisés.

Ces patientes pouvaient avoir reçu auparavant une chimiothérapie adjuvante mais, celle-ci ne devait contenir ni taxanes, ni anthracyclines.

Les résultats de cet essai sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau n°4 : Résultats d'un essai de phase III paclitaxel versus doxorubicine.

	<b>Doxorubicine</b>	<b>Paclitaxel</b>
<b>Réponses complètes (%)</b>	6	2
<b>Réponses partielles (%)</b>	35	23
<b>Stabilisation (%)</b>	36	35
<b>Progression (%)</b>	13	31
<b>Non évaluables (%)</b>	10	9

Le temps moyen jusqu'à progression est de 7.5 mois pour le bras doxorubicine et de 4.2 mois pour le bras paclitaxel.

Les toxicités observées sont significativement différentes :

- mucites de grade 3-4, cardiotoxicité et neutropénie sont les toxicités les plus fréquentes dans le bras doxorubicine.

- myalgies et neurotoxicités sont plus fréquemment décrites dans le bras paclitaxel.

Ainsi, d'après cette étude, la doxorubicine est significativement plus efficace que le paclitaxel dans le traitement du cancer du sein avancé en première ligne de chimiothérapie.

- Un autre essai de phase III mené par Sledge et al.[67] a également comparé l'efficacité de la doxorubicine versus paclitaxel en première ligne de chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

La doxorubicine a été administrée à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup> et le paclitaxel à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup>.

Les taux de réponses objectives observés sont de 34% pour le bras doxorubicine et de 33% pour le bras paclitaxel.

Le temps moyen jusqu'à progression est de 6.2 mois pour le bras doxorubicine versus 5.9 mois.

Ainsi, cette étude permet de conclure qu'il n'existe pas de différence significative au niveau de l'efficacité thérapeutique de la doxorubicine et du paclitaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique.

- Un essai de phase III mené par Chan et al.[14] a comparé la doxorubicine versus docétaxel chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ayant préalablement reçu une chimiothérapie à base d'agents alkylants.

326 patientes ont été randomisée dans cette étude :

- 165 ont reçu de la doxorubicine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines avec un maximum de 7 cycles.

- 161 ont reçu du docétaxel à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines avec un maximum de 7 cycles.

Le taux de réponses objectives est significativement plus grand pour le bras docétaxel : 47.8% versus 33.3% pour le bras doxorubicine.

De plus, le docétaxel est significativement plus actif chez les patientes présentant des facteurs pronostiques négatifs ou une résistance à une chimiothérapie antérieure. Ainsi, le taux de réponses objectives chez les patientes avec facteurs pronostiques négatifs est de 46% dans le bras docétaxel versus 29% et le taux de réponses objectives chez les patientes avec résistance à une chimiothérapie antérieure est de 47% versus 25%.

Le temps moyen jusqu'à progression est plus long dans le bras docétaxel (26 semaines versus 21 semaines) mais, cette différence est non significative.

Au niveau des toxicités, des neutropénies ont été décrites dans les 2 bras de l'essai avec des neutropénies fébriles et des infections sévères plus fréquentes dans le bras traité par la doxorubicine. La cardiotoxicité, les nausées, les vomissements sont plus fréquents chez les patientes qui reçoivent de la doxorubicine alors que les diarrhées, les neuropathies et les œdèmes sont plus fréquents chez les patientes qui reçoivent du docétaxel.

Ainsi, le docétaxel présente une efficacité thérapeutique plus importante que la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Les différences d'activité et l'absence de résistance croisée entre les anthracyclines et les taxanes donnent à penser que ces 2 types de produits pourraient être plus efficaces en étant administrés en même temps. C'est ce qui a ensuite été réalisé dans plusieurs études.

## **B) Le trastuzumab ou Herceptin®**

### **1) HER-2 et trastuzumab**

Le gène HER-2, également connu sous l'appellation *neu* ou c-Erb-B2, code pour un récepteur transmembranaire de 185 kD à activité tyrosine kinase appartenant à la famille des récepteurs à tyrosine kinase (ErbB ou HER).

HER2 possède une homologie partielle avec d'autres membres de la famille des récepteurs à l'Epidermal Growth Factor (EGFR), appelé également HER-1 ou ErbB1. Le gène HER-2 est situé sur le chromosome 17 dans la région 17q11.2-17q21. Si des ligands endogènes ont été identifiés pour EGFR, ceux du récepteur à HER-2 ne sont pas encore connus.

Comme la plupart des récepteurs à tyrosine kinase, HER-2 est un récepteur transmembranaire présentant un domaine de liaison extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire kinasique. La liaison du ligand au domaine extracellulaire induit la formation d'homo et d'hétérodimères de récepteurs parmi les récepteurs de la famille ErbB comme EGFR et HER-2. La formation de dimère est essentielle à l'activation de la tyrosine kinase. L'hétérodimérisation de HER-2 avec d'autres membres de la famille ErbB ainsi que l'homodimérisation de HER-2 en l'absence de ligand conduit à l'autophosphorylation du domaine tyrosine kinase intracellulaire et à la phosphorylation de protéines cibles intracellulaires. Ce phénomène initie alors une cascade de signalisation complexe capable de piloter la prolifération cellulaire et la cancérogénèse.

HER-2 est surexprimé dans 25 à 30% des cancers du sein et il a été montré que cette surexpression était associée à un taux de rechute et une mortalité accrue ainsi qu'à un potentiel métastatique supérieur.

Il a également été démontré que l'utilisation d'un anticorps monoclonal d'origine murine dirigé contre HER-2 permettait d'inhiber la croissance de tumeurs et de cellules cancéreuses présentant une surexpression de cette protéine. L'humanisation

des anticorps murins anti-HER-2 par insertion d'une IG1 (immunoglobuline) humaine a permis de réduire leur immunogénicité et de proposer un anticorps recombinant d'origine murine anti-HER-2 pour une utilisation thérapeutique : le trastuzumab ou Herceptin®. Cet anticorps possède une affinité très marquée pour la protéine HER-2 et inhibe la croissance de cellules cancéreuses mammaires qui surexpriment cette protéine. Le mode d'action du trastuzumab aboutissant à la répression de HER-2 n'est pas encore identifié. Toutefois, il semblerait que la fixation de l'anticorps induise l'internalisation et la dégradation du récepteur par le système du protéasome [13].

## 2) Détection de HER-2

Le fait que le récepteur HER-2 joue un rôle important dans la croissance tumorale, qu'il soit facilement accessible, puisqu'il est situé à la surface cellulaire et qu'il présente un fort taux d'expression dans les tumeurs et un faible niveau d'expression dans les tissus normaux en fait une cible thérapeutique idéale [62].

La mise en évidence d'une surexpression de la protéine HER-2/neu apparaît donc comme un point clé pour la mise en route éventuelle d'un traitement par anticorps anti-HER-2/neu.

La détermination du statut HER-2/neu s'effectue le plus souvent sur la tumeur initiale, toujours disponible sous forme de matériel fixé et inclus en paraffine. Ceci explique pourquoi le choix s'est focalisé sur l'Immunohistochimie (IHC) et l'Hybridation *In Situ* en Fluorescence ou Fluorescence *In Situ* Hybridization (FISH) qui sont deux méthodes applicables au matériel d'archives. Elles détectent respectivement la surexpression et l'amplification de HER-2/neu et permettent de distinguer une composante *in situ* du carcinome infiltrant qui est le seul pris en compte pour indication de traitement [40].

### **3) Les études menées sur le trastuzumab**

#### **a) Essais de phase I en monothérapie**

Un programme basé sur trois études dont 2 étudiant le trastuzumab en monothérapie a permis de caractériser le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament.

- La première étude, HO407g, réalisée sur seize patientes a consisté en une injection unique de trastuzumab à doses croissantes de 10 à 500 mg en IV. Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique ont permis d'établir que la cinétique était dose-dépendante avec une demi-vie de 6 à 7 jours.

- Suite à ces constatations, pour la deuxième étude, HO452g, un schéma d'administration hebdomadaire a été institué pour maintenir un taux sérique minimum correspondant à la zone d'efficacité thérapeutique escomptée. 17 patientes ont été incluses, traitées par 8 injections hebdomadaires à doses croissantes de 10 à 500 mg.

Au cours de ces 2 études, la Dose Maximale Tolérée (DMT) n'a pas été atteinte. La tolérance a été bonne.

Aucun anticorps anti-trastuzumab (HAMA) n'a été retrouvé.

Ce programme a donc permis de caractériser le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique favorable du médicament et a conduit à la mise en place des études de phase II [65].

#### **b) Essais de phase II en monothérapie**

- Tout d'abord, l'étude de Baselga et al. a été réalisé chez 46 patientes avec un âge médian de 50 ans, une surexpression de HER-2/neu (marquage dans plus de 50% des cellules tumorales) dans 80% des cas, plus de 3 sites métastatiques chez 34.5% des patientes dont 80% de métastases viscérales et une chimiothérapie antérieure

chez 82% d'entre elles dont plusieurs lignes chez 63.1%. Ces patientes ont été traitées par une dose de charge de 250 mg de trastuzumab en IV sur 90 minutes suivie par l'administration hebdomadaire de 100 mg en IV jusqu'à progression de la maladie.

Cette étude a apporté la première preuve de l'efficacité clinique du trastuzumab avec un taux de réponse de 11.6% avec une durée de réponse variant de 1 à plus de 60 mois. On peut noter le taux élevé de réponses mineures et de stabilisation à 37.2% que l'on peut relier à l'effet cytostatique du trastuzumab [5].

- Une étude pilote de phase II, multinationale, multicentrique, a ensuite été mise en place par Cobleigh et al., concernant 222 patientes d'âge médian de 50 ans, présentant un cancer du sein métastatique surexprimant HER-2/neu (2+ ou 3+ en IHC), en rechute après une (32%) ou deux (68%) lignes de chimiothérapie en phase métastatique, 38% ayant eu une rémission inférieure à 12 mois et 36% ayant plus de deux sites métastatiques dont 94% de métastases viscérales. Le taux de réponse objective est de 15% avec une durée de réponse médiane de 9.1 mois et une survie médiane de 13 mois [16].

Les résultats de ces études ont conduit à la poursuite des investigations concernant le trastuzumab en association avec la chimiothérapie à travers des études de phase I, II, III.

## **C) Thérapeutiques avec des cibles moléculaires**

L'invasion et le pouvoir métastatique des cancers du sein et d'autres cancers dépendent de l'angiogénèse.

### **1) VEGF**

VEGF (Vascular Epidermal Growth Factor) est l'un des facteurs les plus étudiés dans le processus de l'angiogénèse et de la néovascularisation. En effet, VEGF joue un rôle essentiel dans le processus de l'angiogénèse en association avec d'autres facteurs comme les métalloprotéinases de la matrice extracellulaire. Ainsi, des taux élevés de VEGF sont associés à une réduction de la survie globale dans le cancer du sein.

L'action des inhibiteurs du récepteur du VEGF est actuellement étudiée dans de nombreuses tumeurs y compris le cancer du sein [33].

## **2) Les récepteurs de type Epidermal Growth Factor**

Le récepteur du facteur de croissance EGF (Epidermal Growth Factor) est surexprimé dans environ 90% des cancers in situ galactophoriques récepteurs œstrogènes négatifs. Il constitue donc une cible thérapeutique potentielle : l'antagoniste oral de l'EGFR (le ZD 1839) fait partie de ces stratégies anti-EGFR [33].

## **3) COX2**

Il semblerait que l'expression de COX2 soit augmentée dans certains cancers mammaires.

Bien que des données contradictoires existent au sujet de la fréquence d'expression de COX2 dans les cancers du sein, les prostaglandines dérivées de COX2 pourraient contribuer directement au maintien et à la croissance des cellules tumorales et auraient un rôle dans l'angiogénèse.

Certaines données laissent supposer qu'il existe une corrélation entre une surexpression de COX2 au sein des tumeurs et leur potentiel métastatique ou invasif.

De plus, il a été observé que la consommation des inhibiteurs de COX2 est associée à une incidence diminuée des cancers mammaires, de ce fait des études précliniques et des essais cliniques ont été mis en place afin d'étudier le potentiel de ces inhibiteurs comme stratégie anticancéreuse [33].

## **II) LE PROTOCOLE BCIRG 101**

### **A) RATIONNEL DE L'ETUDE**

Le protocole BCIRG 101 a employé l'association docétaxel-cisplatine-trastuzumab. Le rationnel de ce type d'étude est basé sur les données pré-cliniques et les résultats des premiers essais cliniques de phase I et II, concernant le faisabilité et l'efficacité du trastuzumab seul ou en association (sels de platine, taxanes).

#### **1) Trastuzumab en association avec les agents cytotoxiques : études pré-cliniques**

En dehors de l'étude du trastuzumab en monothérapie, les études pré-cliniques ont permis d'étudier son action combinée avec les agents cytotoxiques.

Ces études ont révélé une très forte potentialisation de l'effet antitumoral des chimiothérapies cytotoxiques par les anticorps anti-HER-2/neu avec des réductions significatives du volume tumoral *in vitro* et *in vivo*, tout d'abord avec le cisplatine puis avec d'autres agents cytotoxiques avec un effet additif voire synergique en fonction des drogues testées. Ainsi, l'association du trastuzumab avec le cisplatine a un effet synergique. Il en est de même pour l'association trastuzumab-docétaxel tandis que l'association du trastuzumab au paclitaxel aura un effet additif et synergique [57].

#### **2) Association cisplatine et trastuzumab**

Le cisplatine n'est pas une molécule habituellement utilisée dans la prise en charge du cancer du sein.

Son utilisation dans ce protocole se justifiait par les résultats obtenus non seulement lors des essais pré-cliniques mais également dans les études cliniques de phase I et II en association avec le trastuzumab.

- En effet, les résultats encourageants des études pré-cliniques ont conduit à la réalisation d'un essai de phase I [4]. Cette troisième étude de phase I, HO453g, a étudié la tolérance et l'efficacité de l'association trastuzumab-cisplatine chez 15 patientes avec des doses croissantes de trastuzumab de 10 à 500 mg selon les mêmes modalités que l'étude de phase I précédente, testant le trastuzumab en monothérapie.

Au cours de cette étude, la Dose Maximale Tolérée (DMT) n'a pas été atteinte.

La tolérance a été bonne avec les effets secondaires attendus suite aux injections de cisplatine.

Aucun anticorps anti-trastuzumab (HAMA) n'a été retrouvé.

L'adjonction du cisplatine n'a pas affecté la demi-vie du trastuzumab et inversement.

Enfin, l'association a montré une activité anti-tumorale significative : 4 réponses objectives sur les 15 patientes incluses.

- La deuxième étude de phase II, concernant le trastuzumab, réalisée par Pegram et al. [58], a étudié son association avec le cisplatine chez 39 patientes.

L'âge médian est de 50 ans.

La surexpression de HER-2/neu est cotée niveau 3+ dans 82% des cas. Les patientes ont plus de deux sites métastatiques dans 46 % des cas et plus d'une ligne métastatique de chimiothérapie antérieure chez 90% des patientes.

Le taux de réponse obtenu est de 24.3% (soit un taux nettement plus élevé que les études avec cisplatine seul ou trastuzumab seul), dont 24.3% de réponses partielles.

A noter que 24% présentent une réponse mineure ou une stabilité. La durée de réponse médiane est de 5.3 mois.

Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie n'ont retrouvé aucune interaction entre les deux molécules. Par ailleurs, aucune autoimmunisation vis à vis de l'anticorps n'a été notée.

Plusieurs explications potentielles ont été avancées : effet additif ou effet synergique entre les deux molécules, les effets du cisplatine étant potentialisés par l'anticorps.

En comparaison avec les études comprenant cisplatine seul où le taux de réponse global est de 7%, ces meilleurs résultats justifient l'utilisation concomitante des deux agents.

### 3) Association docétaxel et trastuzumab

Les études pré-cliniques *in vitro* et *in vivo* ont également montré une association synergique entre ces deux molécules [46]. A noter également que le modèle d'association trastuzumab/docétaxel/cisplatine s'est révélé hautement synergique lors des premières études [57].

Aucune étude de phase I n'a ensuite été réalisée.

Par ailleurs, le docétaxel est une molécule habituellement utilisée dans le traitement du cancer du sein métastatique avec, en monothérapie, en première ligne métastatique, des taux de réponses variant entre 40 et 68%.

Lors de la mise en place du protocole, aucun résultat n'était disponible concernant l'association trastuzumab et docétaxel, le BCIRG ayant plutôt associé le docétaxel en raison des bons résultats en association avec le cisplatine.

Le rationnel de l'association trastuzumab et docétaxel pouvait donc se justifier en raison de l'efficacité connue du docétaxel dans la prise en charge du cancer du sein, la synergie entre les deux produits dans les études précliniques, l'absence de cross-over des toxicités et leur mécanisme d'action différent.

Ultérieurement, les résultats des études associant docétaxel et trastuzumab ont confirmé la faisabilité et l'efficacité de cette association.

### 4) Association docétaxel et cisplatine

Celle-ci est basée sur : leur mécanisme d'action différent, l'absence de résistances croisées *in vitro* et l'absence de superposition de leurs toxicités.

Plusieurs études de phase I et de phase II associant ces deux chimiothérapies ont été réalisées dans le cadre de la prise en charge de cancers du sein métastatiques. Le taux de réponse varie entre 50% et 60% avec des toxicités grade III et IV hématologiques (neutropénie, thrombopénie) mais également neurologiques à type de neuropathie périphérique, digestives avec nausées et vomissements et à type de rétention hydrique [19,6].

Enfin, une dernière raison justifiait ce type d'association : la cardiotoxicité rencontrée lors des premiers essais cliniques associant anthracyclines et trastuzumab, rendant leur utilisation concomitante difficilement acceptable [66].

C'est ainsi qu'un programme clinique autour du trastuzumab a été conçu, utilisant d'autres produits que les anthracyclines et se basant sur la synergie entre trastuzumab et des agents cytotoxiques tels que cisplatine et docétaxel.

## **B) PATIENTS ET METHODES**

### **1) Objectifs de l'étude**

#### **a) Primaires**

Le principal objectif est d'évaluer le taux de réponse objective.

Le deuxième objectif est d'évaluer le profil de tolérance du traitement.

#### **b) Secondaires**

Dans les objectifs secondaires sont évalués :

- la durée de réponse
- le temps jusqu'à progression
- la survie globale

### **2) Patients**

#### **a) Critères d'inclusion**

- Preuve histologique d'adénocarcinome du sein.
- Surexpression de l'oncogène HER-2/neu par la tumeur, déterminée :
  - . par Immunohistochimie (IHC) : Test HercepTest®(DAKO) : 2+ ou 3+
  - . et/ou par Fluorescence *In Situ* par hybridation (FISH) : positif (ou amplifié).
- Stade : . IIIB=T4-tout N-M0 ou tout T-N3-M0.
  - . IV=tout T-tout N-M1.
- Maladie mesurable avec une imagerie réalisée dans les quatre semaines précédant l'inclusion dans l'essai.

Pour les lésions bidimensionnelles, la taille minimum des lésions cibles doit être de 2X2 cm pour les lésions cutanées, 1X1 cm pour les lésions pulmonaires sur la radiographie pulmonaire, 2X2 cm pour les lésions pulmonaires sur le scanner thoracique et 2 cm pour les lésions hépatiques, des tissus mous et ganglionnaires. Pour les lésions unidimensionnelles, la taille minimum des lésions cibles doit être d'au moins 2 cm (1 cm sur les radiographies).

-Radiothérapie externe/chirurgie datant d'au moins quatre semaines avant l'entrée dans l'essai avec récupération complète. Par ailleurs, en ce qui concerne la radiothérapie : cibles en dehors du champ d'irradiation ou preuve histologique de progression de la maladie.

- Karnofsky supérieur ou égal à 60%.

- Age supérieur à 18 ans.

- Biologie :

. Hématologie : . Taux de polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à  $1.5.10^9/l$ .

. Taux de plaquettes supérieur ou égal à  $100.10^9/l$ .

. Taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 9g/dl.

. Bilan hépatique : . Taux de bilirubine totale dans les limites de la normale.

. Taux d'ASAT inférieur ou égal à 2.5 fois la normale supérieure ou inférieur ou égal à 1.5 fois la normale supérieure si le taux de phosphatases alcalines est supérieur à 2.5 fois la normale supérieure.

. Taux de phosphatases alcalines inférieur ou égal à 5 fois la normale supérieure.

. Taux de créatinine inférieur ou égal à 2 mg/dl. Si valeur limite, calcul de la clairance de la créatinine qui doit être supérieure ou égale à 60ml/mn.

- Fraction d'éjection ventriculaire mesurée par échographie cardiaque ou angiocardigraphie isotopique réalisée dans les quatre semaines précédant l'inclusion.

- Audiogramme normal, réalisé dans les quatre semaines précédant l'inclusion.

- Chez les femmes en âge de procréer : test de grossesse négatif réalisé dans les quatre semaines précédant l'inclusion.

- Consentement éclairé.

## **b) Critères de non inclusion**

- Chimiothérapie antérieure pour maladie métastatique ou localement avancée.
- Par contre : chimiothérapie antérieure néo-adjuvante ou adjuvante autorisée à condition qu'elle n'ait contenu ni taxanes, ni platine.
- Dose cumulée de doxorubicine supérieure à 300mg/m<sup>2</sup> (ou épirubicine supérieure à 600mg/m<sup>2</sup> en dose équivalente).
- Hormonothérapie ou immunothérapie concomitantes.
- Métastases cérébrales évolutives.
- Maladie grave, médicale ou psychiatrique, intercurrente (dont infection grave en cours).
- Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive.
- Antécédents d'autre néoplasie dans les cinq ans précédant l'inclusion, pouvant affecter le diagnostic ou l'évolution du cancer du sein.
- Patientes ayant reçu un médicament dans le cadre d'un autre protocole dans les trois semaines précédentes.
- Femmes enceintes ou allaitant.
- Hommes.

## **3) Modalités du traitement**

### **a) Administration des produits**

- **Herceptin®** : première dose de 4 mg/kg à J1 en perfusion IV sur 90 minutes puis 2 mg/kg une fois par semaine en perfusion IV de 30 minutes.
- **Taxotère®** : 75 mg/m<sup>2</sup> au J2 du cycle 1 en perfusion IV d'une heure puis à J1 pour les cycles suivants selon les mêmes modalités. Une prémédication par dexaméthasone est réalisée avant la perfusion de Taxotère®.
- **Cisplatine** : après le Taxotère® : 75 mg/m<sup>2</sup> en perfusion IV d'une heure.

### **b) Durée du traitement**

Un cycle=21 jours avec reprise de la chimiothérapie à J21.

Au total six cycles sont prévus. Huit cycles peuvent être réalisés selon la réponse après le sixième cycle, la décision étant laissée à l'investigateur.

L'Herceptin® est poursuivie jusqu'à progression, et/ou toxicité, et/ou survenue d'une maladie intercurrente.

### c) Traitements concomitants

- Non autorisés : Autre chimiothérapie.

Hormonothérapie.

Immunothérapie.

Irradiation externe d'une lésion cible.

Amifostine, antibiothérapie type aminoglycoside.

- Autorisés : Antiémétiques de type anti 5HT3.

Antibiothérapie prophylactique à partir de J5 pendant 10 jours, de type Ciprofloxacine 500 mg : un comprimé matin et soir.

Facteurs de croissance du type G-CSF lors des cycles suivant la survenus d'une neutropénie fébrile.

### d) Arrêt du traitement

Le traitement dans le cadre du protocole doit être arrêté en cas de :

- Maladie intercurrente.
- Toxicité grave.
- Progression.
- Demande du patient.
- Chimiothérapie, hormonothérapie ou immunothérapies concomitantes.
- Irradiation d'une lésion cible.

## 4) Evaluation

### a) Evaluation de la réponse

- Réponse complète : disparition de tous les foyers malades connus, déterminée par 2 examens à quatre semaines d'intervalle.

- Réponse partielle : . lésions bidimensionnelles : diminution d'au moins 50% de la somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables, déterminée par 2 examens à quatre semaines d'intervalle.

. lésions unidimensionnelles : diminution d'au moins 50% de la somme des plus grands diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables, déterminée par 2 examens à quatre semaines d'intervalle.

- Stabilité : . lésions bidimensionnelles : diminution des lésions inférieure à 50% et progression inférieure à 25% de la somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables, déterminée par 2 examens à quatre semaines d'intervalle.

. lésions unidimensionnelles : diminution des lésions inférieure à 50% et progression inférieure à 25% de la somme des plus grands diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables, déterminée par 2 examens à quatre semaines d'intervalle.

- Progression : augmentation supérieure à 25% de la taille d'au moins une des lésions mesurables ou apparition de nouvelles lésions.

- Taux de réponse objective : réponse complète plus réponse partielle.

### **Définition des intervalles**

- Durée de réponse : intervalle entre la date de réponse complète/partielle et la date de la progression.

- Temps jusqu'à progression : intervalle entre la date d'inclusion et la date de progression.

- Survie globale : intervalle entre la date d'inclusion et la date de décès.

### **b) Evaluation de la toxicité**

Pour évaluer les éventuels effets indésirables liés au protocole, l'échelle CTC (Common Toxicity Criteria) du NCI a été utilisée.

Toute modification de l'examen physique et du PS (Performans Status) a été prise en compte.

### **5) Analyse statistique**

Dans l'étude BCIRG 101, le taux de réponse objective est déterminé avec un intervalle de confiance de 95%. La durée de réponse, le temps jusqu'à progression et la survie sont analysés selon la méthode de Kaplan-Meier.

### III) LE PROTOCOLE PACS 04

#### A) RATIONNEL DE L'ETUDE

Le protocole PACS 04 est une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, évaluant :

- l'administration conjointe de docétaxel et d'épirubicine versus FEC 100 dans le cancer du sein non métastatique avec envahissement ganglionnaire.
- l'addition séquentielle d'Herceptin® chez les patientes HER2+++ ou HER2++ et FISH+.

Le rationnel de ce type d'étude est basé sur les études de phase I et II qui montrent aujourd'hui la faisabilité de l'administration concomitante du docétaxel et de l'épirubicine et de l'administration du trastuzumab seul ou en association.

#### 1) Rationnel de la première partie de l'étude : 6 FEC 100 versus 6 ET (Epirubicine, Taxotère) :

- Six essais de phase I. [52] ont étudié l'association docétaxel/épirubicine dans le traitement du cancer du sein. Les résultats de ces études sont donnés dans le tableau suivant

Tableau n°5 : Etudes de phase I étudiant l'association docétaxel/épirubicine.

	Docetaxel/épirubicine (mg/m <sup>2</sup> )	Nombre traitées/nombre évaluables	Taux de réponses relatives (%)
Kerbrat et al.	75/60-110	65	69
Pagani et al.	75-85/75-120	42	60
Raab et al.	75/70-90	15	75
Venturini et al.	60-90/60-80	25	75
Kouroussis et al.	70-90/60-80	47	52

Le profil de toxicité est comparable dans tous les essais avec une neutropénie fébrile quasi universelle et pas de toxicité cardiaque cliniquement significative.

A l'issue de ces études, deux doses ont été recommandées pour les études de phase II :

- . 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel et 75 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine
- ou . 75 mg/m<sup>2</sup> de docétaxel et 90 mg/m<sup>2</sup> d'épirubicine.

- Une étude de phase II randomisée a ensuite été menée par Boneterre et al. [9] entre septembre 1998 et novembre 2000. Le but de cet essai était d'évaluer l'efficacité de l'association épirubicine/docétaxel (75/75 mg/m<sup>2</sup>) versus FEC (500/75/500 mg/m<sup>2</sup>) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. 142 patientes ont été incluses dans cette étude.

Ces patientes présentaient des métastases au niveau du foie, du poumon, des os.

La durée d'un cycle est de 21 jours et le nombre maximum de cycles est de 8.

Le nombre moyen de cycles a été de 6 dans les deux bras.

Après un suivi de 21.7 mois, 131 patientes étaient évaluables :

- . 64 pour le bras épirubicine/docétaxel
- . 67 pour le bras FEC 75.

Pour le bras épirubicine/docétaxel , le taux de réponse était de 62.5% et le temps moyen jusqu'à progression était de 8.6 mois alors que pour le bras FEC 75, le taux de réponse était de 31.3% et le temps moyen jusqu'à progression était de 6.1 mois (intervalle de confiance à 95%).

En ce qui concerne la toxicité de ces traitements, il a été observé :

- . une neutropénie : 67 patientes pour le bras épirubicine/docétaxel et 58 patientes pour le bras FEC 75.
- . une neutropénie fébrile : 26 patientes pour le bras épirubicine/docétaxel et aucune pour le bras FEC 75.
- . des nausées, des vomissements, une asthénie dans les 2 bras.

L'association épirubicine/docétaxel semble donc très efficace en première ligne dans le traitement du cancer du sein métastatique et même supérieure au FEC 75.

Cette association peut donc être proposée en adjuvant et comparée au traitement adjuvant standard représenté par le FEC 100 en utilisant des facteurs de croissance comme le G-CSF afin de manager les complications des neutropénies pour les patientes qui le nécessitent.

## 2) Rationnel de la seconde partie de l'étude : Herceptin® :

Pour les patientes HER2+++, une seconde randomisation évalue l'apport de l'Herceptin® après la chimiothérapie adjuvante dans chacun des bras de traitement.

Il a été démontré que la surexpression du récepteur HER-2/neu constitue un facteur prédictif de l'efficacité de l'Herceptin®.

De plus, l'efficacité de l'Herceptin® a également été prouvée en monothérapie.

Un essai de phase III réalisée sur 469 patientes par Slamon et al. [22] entre juin 1995 et mars 1997 a étudié l'efficacité d'une association Herceptin®/chimiothérapie chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui surexprime le récepteur HER-2/neu.

234 patientes reçoivent une chimiothérapie seule et 235 patientes reçoivent une chimiothérapie+Herceptin®.

Les patientes qui n'ont pas reçu précédemment un traitement adjuvant avec anthracyclines ont été traitées par doxorubicine (ou épirubicine pour 36 femmes) et cyclophosphamide (143 patientes) ou avec Herceptin® (138 patientes).

Les patientes qui ont déjà reçu un traitement adjuvant par anthracyclines ont été traitées avec paclitaxel seul (96 patientes) ou paclitaxel+Herceptin® (92 patientes).

Les résultats de cette étude ont montré que l'addition de l'Herceptin® à la chimiothérapie est associée à :

- un plus long temps jusqu'à progression (7.4 mois versus 4.6 mois).
- un taux de réponses objectives plus grand (50% versus 32%).
- une durée de réponse plus longue (9.1 mois versus 6.1 mois).
- un taux de décès à 1 an inférieur (22% versus 33%).
- un taux de survie plus long (25.1 mois versus 20.3 mois).
- une réduction du risque de décès de 20%.

Au cours de cette étude, l'effet indésirable le plus troublant qui a été observé est un dysfonctionnement cardiaque. Ainsi, un traitement avec anthracycline+cyclophosphamide+Herceptin® augmente significativement le taux de dysfonctionnement cardiaque (observé chez 27% de ces patientes) en comparaison

avec un traitement à base d'anthracycline+cyclophosphamide (observé chez 8% de ces patientes). Une plus petite augmentation du risque est observée avec l'association paclitaxel+Herceptin® (observé chez 13% de ces patientes) en comparaison d'un traitement avec paclitaxel seul (observé chez 1% de ces patientes) mais, toutes ces patientes ont reçu auparavant un traitement à base d'anthracyclines.

Cette étude montre donc qu'il existe un effet synergique ou additif de l'Herceptin® avec les anthracyclines et les taxanes au prix d'une cardiotoxicité importante avec les anthracyclines et moindre avec le paclitaxel.

Le mécanisme de cette cardiotoxicité est inconnu. En l'absence de données complémentaires, il n'est pas recommandé d'associer de manière concomitante les anthracyclines avec l'Herceptin®.

En conséquence, le choix s'est porté sur un traitement séquentiel de chimiothérapie suivi d'Herceptin®.

## **B) Patients et méthodes**

### **1) Objectifs de l'étude**

#### **a) Primaires**

Le principal objectif est d'évaluer le bénéfice de l'administration conjointe de docétaxel et d'épirubicine versus FEC 100 sur la survie sans rechute à 5 ans de patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique avec envahissement ganglionnaire.

## **b) Secondaires**

Dans les objectifs secondaires sont évalués :

- l'apport et la tolérance de l'Herceptin® chez les patientes dont les tumeurs surexpriment HER-2/neu (HER+++ ou HER++ et FISH+).
- l'impact sur la survie.
- la tolérance de l'administration séquentielle de l'épirubicine et de l'Herceptin® par rapport au FEC 100.
- le rapport coût-efficacité et la qualité de vie.

## **2) Patients**

### **a) Critères d'inclusion**

Toutes les conditions suivantes devront être remplies :

- Femmes âgées de plus de 18 ans et de moins de 65 ans.
- Malades ayant des conditions de vie < 2 ( échelle OMS).
- Envahissement ganglionnaire axillaire homolatéral prouvé (N supérieur ou égal à 1).
- Adénocarcinome du sein unilatéral prouvé histologiquement (quel que soit le type).
- Présentation clinique initiale permettant une chirurgie complète d'emblée.
- Absence de métastases cliniquement ou radiologiquement décelables.
- Chirurgie initiale d'exérèse satisfaisante (absence de résidu tumoral in situ ou invasif).
- Curage axillaire homolatéral montrant au moins 5 ganglions prélevés.
- Début du traitement chimiothérapique au plus tard à J42 après la chirurgie initiale.
- Fonctions hématologiques satisfaisantes :
  - . polynucléaires neutrophiles >  $2 \times 10^9/l$
  - ou . plaquettes >  $100 \times 10^9/l$ .
- Fonctions hépatiques satisfaisantes :
  - . ALAT et ASAT < 1.5 fois la normale
  - et . phosphatases alcalines < 2.5 fois la normale
  - ou . bilirubine totale < 1 fois la normale .

- Fonctions rénales satisfaisantes :
  - . créatininémie < 135 µmol/l
  - ou . clairance de la créatinine > 60 ml/mn.
- Evaluation systématique de la fonction ventriculaire gauche (échographie ou scintigraphie) avec valeur supérieure ou égale à 50% de la valeur normale.
- Consentement éclairé écrit des patientes.

### **b) Critères de non inclusion**

- Toute atteinte métastatique (y compris ganglion sus-claviculaire homolatéral) quelque soit la forme.
- Toute tumeur classée supérieure ou égale à pT4 : envahissement cutané, adhérence profonde, sein inflammatoire.
- Toute chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie préalable à la chirurgie.
- Résidu tumoral en place (résection insuffisante d'un carcinome in situ ou invasif).
- Patiente présentant une dyspnée de repos sévère en rapport avec les complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénéodépendante.
- Toute lésion clinique ou radiologique suspecte, non explorée, ou explorée et positive dans le sein controlatéral.
- Antécédents de néoplasie invasive, mammaire ou autre (à l'exception des carcinomes in situ du col et des baso cellulaires de la peau).
- Femmes enceintes ou en cours d'allaitement . En cas d'absence de grossesse à l'inclusion, une contraception efficace est obligatoire pendant toute la durée du traitement.
- Contre-indication aux anthracyclines.
- Patientes avec polynucléaires neutrophiles <  $2 \times 10^9/l$  ou plaquettes <  $100 \times 10^9/l$ .
- Anomalies biologiques de la fonction hépatique.
- Transaminases (ASAT,ALAT) > 1.5 fois la normale et phosphatases alcalines > 2.5 fois la normale ou bilirubine totale > 1 fois la normale.
- Créatininémie > 135 µmol/l ou clairance de la créatinine < 60 ml/mn.
- Hépatite chronique B ou C, sérologie HIV positive connue.

- Infection active ou autre pathologie grave sous-jacente susceptible d'empêcher le patient de recevoir le traitement.
- Thérapeutique comportant une molécule expérimentale pendant la présente étude ou dans les 4 semaines précédant l'inclusion.
- Impossibilité de donner un consentement éclairé.
- Impossibilité de se soumettre à un suivi médical pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques.

### **c) Critères d'inclusion dans la séquence Herceptin®**

- Absence de signe d'évolution métastatique.
- Patient ayant reçu un minimum de 4 cycles de chimiothérapie.
- Chez les patientes randomisées dans l'étude et pour lesquelles la FEV (Fraction d'Ejection Ventriculaire) de fin de chimiothérapie sera inférieure à 50% ou comprise entre la normale et la normale +10% , il sera effectué une nouvelle FEV qui déterminera leur inclusion dans la deuxième partie du protocole.
- Accord de la patiente et signature du consentement éclairé.
- Absence de signes d'insuffisance cardiaque clinique.

## **3) Modalités du traitement**

### **a) Administration des produits**

#### **Bras A : FEC 100 (6 cycles) :**

L'injection des produits se fera en IV lente dans la tubulure d'une perfusion à débit rapide de soluté glucosé à 5% :

- Fluoro-Uracile : 500 mg/m<sup>2</sup> à J1 toutes les 3 semaines.
- Epirubicine : 100 mg/m<sup>2</sup> à J1 toutes les 3 semaines.
- Cyclophosphamide : 500 mg/m<sup>2</sup> à J1 toutes les 3 semaines.

**Bras B : Docétaxel/Epirubicine (6 cycles) :**

L'injection d'épirubicine se fera à J1 de chaque cycle par voie intraveineuse lente (10 minutes) toutes les 3 semaines à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>.

L'injection de docétaxel se fera à J1 de chaque cycle par perfusion intraveineuse sur 1 heure toutes les 3 semaines à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>.

L'épirubicine devra être administrée avant le docétaxel sans délai entre la fin de l'injection de l'épirubicine et le début de l'administration du docétaxel.

Une prémédication sera systématiquement associée dès le premier cycle et pour tous les cycles suivants par :

- Prednisolone (Solupred®) 50 mg per os à H-12, H-3 et H-1, soit la veille, le matin et une heure avant la perfusion de docétaxel, puis 60 mg toutes les 12 heures les 2 jours suivants (H+12, H+24, H+36), soit 6 prises au total.

Ou - Methylprednisolone (Medrol®) 48 mg à chaque prise selon les mêmes modalités que précédemment.

**Déroulement du traitement par Herceptin®**

Les patientes traitées dans le bras Herceptin® recevront une dose de charge de 8 mg/kg à M6 ( 6 mois après le début de la chimiothérapie), suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 1 an (soit 18 perfusions au total).

Herceptin® est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes pour la dose de charge. Si la première perfusion s'est déroulée sans incident, les perfusions ultérieures peuvent être administrées en 30 minutes.

**b) Durée du traitement**

Un cycle = 21 jours avec reprise de la chimiothérapie à J21.

Au total six cycles sont prévus.

Herceptin® est administré durant 1 an à partir de M6.

### **c) Traitements concomitants**

L'utilisation de G-CSF n'est tolérée qu'en cas de neutropénie fébrile ou de toxicité hématologique gênant la compliance thérapeutique pour tous les cycles restants. Les corticoïdes sont admis comme antiémétiques et comme prémédication avant et suivant les injections de docétaxel.

Un traitement par antiémétiques de la famille des sétrons pourra être administré pour éviter les nausées et les vomissements.

### **d) Arrêt de traitement**

Le traitement dans le cadre du protocole doit être arrêté en cas de :

- Progression.
- Cardiotoxicité clinique ( insuffisance cardiaque ou coronarienne clinique, hypertrophie ventriculaire gauche à l'électrocardiogramme ou ECG).
- Demande de la patiente.
- Intolérance clinique interdisant la poursuite du traitement.
- Décision de l'investigateur (à motiver).

### **4) Evaluation de l'efficacité**

Le critère principal de jugement est l'intervalle libre sans récurrence c'est-à-dire sans reprise évolutive locale, sans localisation secondaire à distance, sans atteinte ganglionnaire spécifique adjacente du sein traité, sans reprise de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ou de toute nouvelle hormonothérapie.

Les critères secondaires également analysés sont :

- la survie sans événement (critères de récurrence, cancer du sein contralatéral, décès attribuable à une cause néoplasique, décès toxique qui survient dans le premier mois suivant l'administration de la chimiothérapie, qu'il soit lié directement ou indirectement à la chimiothérapie).
- la survie globale.
- la qualité de vie.
- l'analyse socio-économique.

## **5) Analyse statistique**

Les courbes d'intervalle libre sans récurrence seront analysées par la méthode de Kaplan-Meier.

L'estimation de l'effet thérapeutique sera faite par la méthode de Cox.

Les risques relatifs associés à l'effet thérapeutique sont présentés avec un intervalle de confiance de 95%.

## **TROISIEME CHAPITRE**

### **RESULTATS ET DISCUSSION**

## **I) RESULTATS DU BCIRG 101**

### **A) CARACTERISTIQUES DES PATIENTES**

Neuf patientes ont été incluses à Nantes dans cette étude du BCIRG 101.

Les patientes sont en majorité ménopausées : 6 sur 9.

A l'inclusion, 8 sont métastatiques, une seule a une évolution loco-régionale.

Il existe plusieurs sites métastatiques chez ces 8 patientes. On note une atteinte hépatique chez 6 d'entre elles et une atteinte osseuse chez 6 d'entre elles.

3 patientes ont été incluses dans le protocole BCIRG dès leur première prise en charge : les patientes métastatiques d'emblée. Les 6 autres ont toutes reçu un traitement adjuvant comprenant une chimiothérapie à base d'anthracyclines avec une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène en cas de récepteurs hormonaux positifs chez 4 d'entre elles.

Tableau n°6 : Caractéristiques cliniques des patientes.

<b>Caractéristiques</b>	<b>Nombre de patientes</b>
<i>Statut ménopausique</i>	
Ménopausée	6
Non ménopausée	3
<i>Grade SBR au diagnostic</i>	
Grade SBR II	3
Grade SBR III	4
Inconnu	2
<i>Nombre de sites métastatiques</i>	
0	1
1	3
2	3
3	1
4	1
<i>Localisation des métastases</i>	
Pariétales-cutanées-tissulaires	1
Ganglionnaires	1
Pleuropulmonaires	3
Hépatiques	6
Osseuses	6
<i>Patientes ayant reçu un traitement adjuvant</i>	
6	
<i>Traitement locorégional antérieur</i>	
Chirurgie	6
Mastectomie	2
Tumorectomie	4
Radiothérapie	6
<i>Chimiothérapie antérieure</i>	
6	
FEC100	3
FEC50	2
Autre	1
Hormonothérapie antérieure	4

Tableau n°7 : Caractéristiques anatomopathologiques.

<b>Caractéristiques anatomopathologiques</b>	<b>Nombre de patientes</b>
<i>Histologie</i>	
Carcinome canalaire infiltrant	9
<i>Récepteurs hormonaux (RH)</i>	
RH+	4
RH-	2
Inconnus	3
<i>Statut ganglionnaire (sur 6 patientes opérées)</i>	
N+	5
N-	1

## **B) RESULTATS**

### **1) Réponse au traitement**

Toutes les patientes incluses sont évaluables pour la réponse et ont répondu au traitement lors du bilan d'évaluation après 6 cures : 1 réponse complète et 8 réponses partielles.

Il semblerait que le taux de réponse varie en fonction du site métastatique avec de bons taux de réponses aux niveaux pulmonaire et osseux.

Le temps moyen jusqu'à progression est de 15 mois, ce qui est remarquable dans ce type de cancer.

7 patientes ont présenté une réévolution :

- 1 rechute locale avec apparition de nodules de perméation.
- 3 métastases cérébrales.
- 3 réévolutions de métastases préexistantes.

Parmi ces 7 patientes, 2 sont décédées.

Parmi les 2 autres patientes qui n'ont pas présenté de réévolution, une est sortie du protocole tandis que l'autre reçoit toujours les injections d'Herceptin® dans le cadre du protocole BCIRG 101.

## **2) Toxicité**

Les effets secondaires constatés au cours du traitement sont survenus durant la phase d'induction (associant chimiothérapie et trastuzumab). Aucune toxicité n'est survenue durant la phase de maintenance.

Nous avons constaté les toxicités habituelles du cisplatine et du docétaxel.

Au niveau des signes généraux, on constate une asthénie systématique de grade 3-4 qui s'estompe et disparaît durant la phase de maintenance. Un érythème, essentiellement au niveau du décolleté a été relevé chez 3 patientes.

Il existe également une toxicité digestive grade 1-2 liée au cisplatine, à type de nausées chez toutes les patientes, vomissements chez 4 patientes, diarrhée chez 4 patientes, constipation chez 5 patientes et mucite chez 5 patientes.

Au niveau neuro-musculaire, des arthromyalgies ont été constatées chez 5 patientes.

On constate également une toxicité hématologique portant essentiellement sur la lignée leucocytaire avec des épisodes de neutropénie chez 7 patientes. Aucune aplasie fébrile n'est survenue.

Sur le plan cardiovasculaire et pleuro-pulmonaire, il a été noté des oedèmes chez 2 patientes, des douleurs thoraciques chez 2 patientes et des épisodes de dyspnée chez 4 patientes.

Par ailleurs, aucune décompensation cardiaque symptomatique ni aucune diminution significative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche n'a été constaté.

Tableau n°8 : Toxicités.

<b>Type de toxicité</b>	<b>Nombre de patientes</b>
<i>Signes généraux</i>	
Céphalées	2
Douleurs thoraciques	2
Arthromyalgies	5
Asthénie	9
Amaigrissement	1
<i>Toxicité cardiaque et pleuropulmonaire</i>	
Oedèmes	2
Dyspnée	4
<i>Toxicité digestive</i>	
Nausées	9
Vomissements	4
Mucite	5
Constipation	5
Diarrhée	4
<i>Toxicité cutanée</i>	
Alopécie	9
Eruption	3
<i>Toxicité hématologique</i>	
Neutropénie	7
Anémie	4
Thrombopénie	1

## **II) RESULTATS DU PACS04**

L'étude du PACS 04 est à l'heure actuelle toujours ouverte aux inclusions.

Aucun résultat préliminaire n'a donc été publié aujourd'hui : le recul nécessaire n'est pas suffisant.

A Nantes, au centre René Gauducheau, au 16/07/03, 90 patientes sont actuellement incluses dans l'étude du PACS 04 dont 9 dans la séquence Herceptin®.

## **III) DISCUSSION**

### **A) HERCEPTIN®**

#### **1) Réponse au traitement**

En ce qui concerne son efficacité, le traitement à base de cisplatine, docétaxel et trastuzumab utilisé dans le protocole du BCIRG101 a permis d'obtenir une réponse chez toutes les patientes prises en compte dans notre analyse, ce qui est supérieur au taux de réponse habituellement retrouvé en première ligne métastatique avec les chimiothérapies classiques.

Mais, ce taux de réponse est peu significatif étant donné le faible nombre de patientes.

Les résultats préliminaires de l'étude internationale du BCIRG101 obtenus en France ont été présentés par Fumoleau et al. [34] au congrès de l'ASCO.

Sur les 10 patientes incluses en France, le taux de réponse globale a été de 100% (9 réponses partielles et 1 réponse complète) avec une très bonne tolérance.

En tout, 62 patientes ont été incluses dans cette étude.

Il a été observé 49 réponses chez ces 62 patientes : 3 réponses complètes et 46 réponses partielles soit un taux de réponse globale de 79%, plus faible que celui obtenu en France qui est peu significatif du fait du faible nombre de patientes incluses.

12 patientes ont obtenu une stabilisation de la maladie comme meilleure réponse au traitement.

Le temps moyen jusqu'à progression est de 9.9 mois.

En ce qui concerne la toxicité du traitement :

- 10 patientes ont développé une neutropénie de grade 4 durant au moins 1 cycle de chimiothérapie.
- 8 patientes une neutropénie fébrile.
- 2 patientes une infection de grade 3-4.
- 9% des patientes une anémie de grade 3-4.
- 18% des nausées de grade 3-4.
- 11% des vomissements de grade 3-4.
- 11% des diarrhées de grade 3-4.
- 3% une toxicité rénale.

Ces résultats préliminaires montrent une bonne efficacité et une faible toxicité de cette association chez des patientes atteintes de cancers du sein de mauvais pronostics.

Ces résultats peuvent être comparés à ceux obtenus dans d'autres essais cliniques de phase II ayant étudié le trastuzumab seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques.

- Vogel et al.[72] ont mis en place une étude de phase II chez des patientes atteintes de tumeur métastatique surexprimant HER-2 et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie en première ligne métastatique ou ne voulant pas en recevoir.

Les patientes ont été randomisées entre le traitement par Herceptin® à doses usuelles (1x4mg/kg puis 2mg/kg) ou le traitement par Herceptin® à hautes doses, (1x8mg/kg puis 4mg/kg). Sur 112 patientes évaluable, avec un suivi moyen de 11 mois, 6 avaient une réponse complète et 20 avaient une réponse partielle.

Le taux de réponse globale était de 26% et la durée médiane de la réponse était de 8 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 sous groupes que ce soit pour le taux de réponse globale ou pour le nombre d'effets indésirables. De plus, 35% des patientes atteintes de tumeur surexprimant fortement HER-2 (3+ en IHC, FISH+) répondaient à l'Herceptin® administré en première ligne contre 0% de patientes atteintes de tumeur surexprimant modérément HER-2 (2+ en IHC, FISH).

Ces données confirment le profil de toxicité favorable du trastuzumab quelle que soit la dose administrée ainsi que son efficacité clinique en première ligne de traitement et en monothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique surexprimant HER-2. Le taux de réponse globale de 35% chez les patientes atteintes de tumeurs surexprimant fortement HER-2 montre que l'Herceptin® est d'autant plus efficace que la tumeur surexprime fortement HER-2.

- Seidman et al.[63] ont étudié l'association de l'Herceptin® au paclitaxel, administrés de façon hebdomadaire chez 95 patientes ayant un cancer du sein métastatique surexprimant ou non HER-2 et ayant reçu jusqu'à 3 lignes de chimiothérapies. L'Herceptin® est administré à la dose de 4mg/kg suivi de 2mg/kg/semaine et le paclitaxel à la dose de 90mg/m<sup>2</sup>/semaine jusqu'à progression de la maladie. La surexpression de HER-2 est évaluée par 4 méthodes immunohistochimiques différentes et par la méthode FISH. Sur 88 patientes évaluables, le taux de réponse globale est de 61.4% (4.5% de réponses complètes et 56.8% de réponses partielles). Les patientes atteintes de tumeur surexprimant HER-2 avaient un taux de réponse globale compris entre 67% et 81% suivant la méthode de détection utilisée alors que les patientes atteintes de tumeurs exprimant normalement HER-2 avaient un taux de réponse globale compris entre 41% et 46%.

Les résultats de cette étude montrent que l'administration hebdomadaire de l'association Herceptin®+paclitaxel est efficace chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique surexprimant HER-2.

Ainsi, une étude randomisée de phase III a étudié l'association paclitaxel+Herceptin® qui a prouvé son efficacité chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique surexprimant HER-2 versus paclitaxel+carboplatine+Herceptin®.

Le taux de réponse observé dans le bras paclitaxel+Herceptin® est de 52% versus 32% et le temps moyen jusqu'à progression est de 11.2 mois versus 6.9 mois [61].

Cette étude et le BCIRG 101 montrent que l'association taxotère+sels de platine+Herceptin® permet d'obtenir de forts taux de réponses dans le traitement du

cancer du sein métastatique surexprimant HER-2. De plus, le temps moyen jusqu'à progression est le plus long jamais obtenu dans ce type de cancer.

A travers ces études, l'efficacité clinique et le bon profil de toxicité de l'Herceptin® chez des patientes atteintes de cancers du sein métastatiques surexprimant fortement HER-2 et parfois lourdement prétraitées se confirment.

## 2) Toxicité

Lors de la première perfusion d'Herceptin®, environ 40% des patientes présentent un ensemble de symptômes comportant le plus souvent des frissons et/ou de la fièvre, parfois associés à des nausées, des vomissements, des douleurs, des tremblements, des céphalées, une toux, des vertiges, une éruption cutanée et une asthénie.

Ces symptômes sont généralement d'intensité légère à modérée et se reproduisent rarement lors de perfusions suivantes.

Quelques réactions indésirables liées à la perfusion d'Herceptin® telles que dyspnée, polypnée, bronchospasme, hypotension, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène et détresse respiratoire, peuvent être graves et potentiellement mortelles [66,17].

L'administration de l'Herceptin® peut également donner lieu à une dysfonction ventriculaire et à une insuffisance cardiaque congestive. L'incidence et la sévérité de la dysfonction cardiaque ont été particulièrement marquées chez les femmes ayant reçu de l'Herceptin® en association avec une anthracycline et le cyclophosphamide. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la cardiotoxicité du trastuzumab. La première est que le trastuzumab possède une cardiotoxicité inhérente. Ainsi, comme les anthracyclines, cet agent serait un cardiotoxique indépendant. La seconde hypothèse est que le trastuzumab amplifie l'effet cardiotoxique d'une anthracycline ou d'un autre agent cytotoxique. La troisième hypothèse est que les toxicités décrites ne sont pas dues au trastuzumab mais pré-existent chez des patientes le plus souvent âgées et ayant déjà été traitées par des anthracyclines. Il est fort probable que la réalité soit une combinaison de ces trois hypothèses [66,17].

Une étude de phase III menée par Slamon et al.[66] a permis de constater qu'un traitement concomitant par anthracyclines plus cyclophosphamide et trastuzumab augmente significativement le risque de toxicité cardiaque (27% dont 16% de grade 3-4) par rapport au bras chimiothérapie du même sous groupe (8% dont 3% de grade 3-4). Une augmentation du risque, plus modérée, est également apparue dans le bras paclitaxel plus trastuzumab (13% dont 2% de grade 3-4) par rapport au bras paclitaxel seul (1% de grade 3-4) mais toutes les patientes avaient au préalable reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines. Ces chiffres sont tout de même supérieurs à ceux attendus (7%) chez des patientes traitées par des doses de doxorubicine supérieures à 550mg/m<sup>2</sup>.

Le trastuzumab a été arrêté chez 8% des patientes en raison de cette toxicité, la majorité appartenant au bras anthracycline plus trastuzumab. Le traitement médical symptomatique a permis une amélioration de la fonction cardiaque chez 75% des malades.

Il est donc actuellement recommandé de surveiller régulièrement la fonction cardiaque pendant un traitement par trastuzumab et de traiter avec prudence les patientes ayant reçu de hautes doses d'anthracyclines ou suivies pour une pathologie cardiaque.

-

### **3) Herceptin® en adjuvant [43]**

Les tumeurs surexprimant HER-2 sont de mauvais pronostic. Seules les associations à base d'anthracyclines ou de taxanes donnent de bons résultats. D'où l'idée des oncologues d'associer l'Herceptin® à ces polychimiothérapies. Les nombreuses études effectuées sur l'Herceptin® en phase métastatique ont montré que l'Herceptin® était potentiellement cardiotoxique. De ce fait, de nouvelles stratégies d'associations ont été élaborées afin d'obtenir un traitement adjuvant des tumeurs surexprimant HER-2 plus efficace et moins cardiotoxique.

Ainsi, dans l'étude du BCIRG006, la stratégie pour éviter l'apparition d'une cardiotoxicité, a été de comparer l'efficacité d'une polychimiothérapie sans anthracycline (Herceptin®/cisplatine/docétaxel) à une polychimiothérapie avec anthracycline (adriamycine/cyclophosphamide + docétaxel +/- Herceptin®). Les

données récentes montrent que ce type d'association sans anthracycline aurait une activité anti-tumorale proche de celle des polychimiothérapies avec anthracycline. La Fédération Nationale de Lutte Contre le Cancer a également mis en place l'étude du PACS 04.

Actuellement, ces études sont en cours et les résultats préliminaires semblent prometteurs pour l'avenir. Cependant, le recul est insuffisant pour conclure sur l'efficacité de ces associations.

## **B) LES TAXANES**

L'étude du PACS 04 a pour principal objectif d'évaluer le bénéfice de l'administration conjointe de docétaxel et d'épirubicine versus FEC 100 sur la survie sans rechute à 5 ans de patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique avec envahissement ganglionnaire.

Les résultats de cet essai ne sont pas encore disponibles mais, certaines études concernant l'utilisation des taxanes en adjuvant dans le traitement du cancer du sein ont déjà été menées.

- Ainsi, pour le taxotère, une étude de phase III, le BCIRG 01 menée par Nabholtz et al. [51] évalue l'efficacité de l'association TAC (Taxotère-Adriamycine-Cyclophosphamide) versus FAC en situation adjuvante chez des patientes présentant une atteinte ganglionnaire.

Entre juin 1997 et juin 1999, 1491 patientes ont été incluses dans cette étude.

745 patientes ont été randomisées dans le bras TAC et 746 dans le bras FAC.

Avec 3 ans de recul, le bras TAC a démontré une amélioration significative de la survie sans rechute avec une réduction du risque de récurrences de 32%.

Un avantage en survie globale a été retrouvé pour les patientes ayant une atteinte ganglionnaire de moins de 4N+, avec une diminution du risque de décès de 54%.

Ce bénéfice est obtenu quel que soit le statut des récepteurs hormonaux et HER2.

Pour les patientes RH- et RH+, une diminution du risque de récurrences a été retrouvée dans les 2 cas : 38% pour les patientes RH- et 32% pour les patientes RH+.

Pour les patientes HER2-, la réduction du risque de récurrences observée est de 26% tandis qu'elle est de 41% pour les patientes HER+.

Les résultats préliminaires du BCIRG 01 semblent plutôt prometteurs en ce qui concerne l'utilisation du taxotère en adjuvant. Cependant, dans cet essai, l'association TAC a été comparée au FAC qui n'est pas le traitement de référence du cancer du sein en adjuvant . De plus, le nombre d'années de recul n'est pas suffisant pour pouvoir tirer des conclusions définitives.

- En ce qui concerne le paclitaxel, Henderson et al. [41] ont mené l' étude CALBG 9344 de phase III, randomisée, multicentrique afin de déterminer si l'addition de 4 cycles de paclitaxel à 4 cycles d'une chimiothérapie à base de doxorubicine et de cyclophosphamide (AC) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce avec atteinte ganglionnaire prolonge le temps de survie sans rechute et le temps de survie globale.

3170 patientes ont été incluses dans cette étude.

1580 patientes ont reçu 4 cycles de chimiothérapie à base d'AC et 1590 patientes ont reçu 4 cycles d'AC suivis de 4 cycles de paclitaxel.

Les chimiothérapies ont été administrées toutes les 3 semaines.

Le suivi médian est de 69 mois.

75% des patientes ont au moins été suivies durant 5 ans.

Sur les 3170 patientes incluses, 3121 étaient évaluables.

563 rechutes et 400 décès ont été observés chez les patientes qui ont reçu uniquement 4 cycles d'AC tandis que 491 rechutes et 342 décès ont été observés chez les patientes ayant reçu 4 cycles d'AC suivis de 4 cycles de paclitaxel soit une diminution du risque de récurrence de 17% et une diminution du risque de décès de 18%. Ces diminutions ont été observées dès la première analyse intermédiaire à 21 mois et restent identiques après 5 ans de suivi.

La réduction du risque de récurrence est significative quel que soit le statut hormonal.

Les résultats de cette étude semblent prometteurs quant à l'utilisation du paclitaxel en adjuvant : l'utilisation de 4 cycles de paclitaxel après la fin du traitement adjuvant avec AC permet de réduire de façon très significative le risque de récurrence et le risque de décès.

Cependant, les 2 bras de cet essai diffèrent au niveau de la durée de traitement (4 cycles versus 8 cycles) : il n'est donc pas possible de déterminer la contribution de chaque anticancéreux aux résultats obtenus.

De plus, AC n'est pas le traitement standard du cancer du sein en adjuvant en France.

- L'étude NSABP B - 28 [48] a également évalué l'intérêt d'ajouter 4 cycles de paclitaxel après 4 cycles d'AC dans le traitement du cancer du sein en adjuvant.

L'étude NSABP - 28 est une étude de phase III, randomisée, multicentrique.

3060 patientes ont été randomisées (N+).

1529 patientes ont reçu 4 cycles d'AC et 1531 patientes ont reçu 4 cycles d'AC suivis de 4 cycles de paclitaxel.

Le suivi médian est supérieur à 64 mois et le statut vital est connu à 5 ans pour près de 80% des patientes.

Pour le bras AC, 461 rechutes et 255 décès ont été observés tandis que 400 rechutes et 243 décès ont été observés dans le bras AC suivi de paclitaxel. Ainsi, en ce qui concerne le risque de récurrence, le bénéfice est comparable à celui obtenu dans l'étude du CALGB 9344 (réduction du risque de récurrence de 17%). Au niveau du risque de décès, à la différence du CALGB 9344 où la différence entre les 2 bras de traitement apparaît dès la première année de suivi, celle-ci commence à apparaître après 7 ans de suivi. Cette observation peut s'expliquer par le fait que les patientes incluses dans l'étude du NSABP B - 28 ont un profil moins à risque que celles incluses dans l'étude du CALGB 9344.

La survie sans récurrence est indépendante du statut hormonal des patientes.

Les résultats de cette étude confirment ceux obtenus dans l'étude du CALGB 9344. L'allongement de la survie sans récurrence apporté par l'ajout de 4 cycles de paclitaxel est de même ampleur que celui observé dans la CALGB 9344, la réduction du taux de récurrence étant de 17% dans les 2 essais. Cependant, comme pour le CALGB 9344, les patientes n'ont pas reçu le même nombre de cycles de chimiothérapie et c'est AC qui est pris comme traitement de référence et pas le FEC.

- Ainsi, Aman et al. [1] ont évalué l'intérêt d'ajouter 4 cycles de paclitaxel à 4 cycles de FAC versus 8 cycles de FAC dans le traitement du cancer du sein en adjuvant. Les résultats préliminaires ont été publiés en mai 2002. 524 patientes ont été randomisées entre 1994 et 1998 : 259 dans le bras FAC et 265 dans le bras FAC+paclitaxel. Le suivi médian est de 60 mois. 92 rechutes ont été observées dont 53 pour le bras FAC et 39 pour le bras FAC+paclitaxel mais, cette différence est statistiquement non significative.

Ces résultats préliminaires semblent montrer que le paclitaxel apporte une diminution du risque de rechute dans le traitement du cancer du sein en adjuvant. Cependant, il faudra attendre les résultats définitifs pour pouvoir conclure à une différence significative entre les 2 bras.

Certaines études sont également menées sur le mode d'administration du paclitaxel. C'est le cas de l'étude CALGB 9741 [15] qui étudie l'influence de la séquence et de la densification du traitement sur la survie sans progression et la survie globale chez des patientes traitées par doxorubicine, cyclophosphamide et paclitaxel. 2005 patientes ont été randomisées en 4 bras.

En administration séquentielle :

- 484 patientes ont reçu 4 cycles de doxorubicine suivis de 4 cycles de paclitaxel et 4 cycles de cyclophosphamide toutes les 3 semaines soit une durée totale de traitement de 3 semaines.
- 493 patientes ont reçu 4 cycles de doxorubicine suivis de 4 cycles de paclitaxel et 4 cycles de cyclophosphamide toutes les 2 semaines avec administration de G-CSF soit une durée totale de traitement de 22 semaines.

En administration concomitante :

- 501 patientes ont reçu 4 cycles d'AC suivis de 4 cycles de paclitaxel toutes les 3 semaines soit une durée de traitement de 21 semaines.
- 495 patientes ont reçu 4 cycles d'AC suivis de 4 cycles de paclitaxel toutes les 2 semaines avec administration de G-CSF soit une durée totale de traitement de 14 semaines.

Le suivi médian est de 36 mois.

Aucune différence n'a été observée sur la diminution du risque de récurrence et de décès en fonction du schéma séquentiel ou concomitant.

Par contre, des diminutions significatives de 26% du risque de récurrence et de 31% du risque de décès ont été observées en faveur des schémas dose-denses c'est - à - dire 1 chimiothérapie toutes les 2 semaines avec administration de G-CSF.

De plus, avec ce type de schéma d'administration, les neutropénies sévères et les retards de cycle pour toxicité hématologique sont moins fréquents.

Les effets de la chimiothérapie adjuvante associant doxorubicine, cyclophosphamide et paclitaxel sont optimisés par l'utilisation de schémas dose-denses, qu'ils soient séquentiels ou concomitants.

De plus, les schémas dose-denses diminuent de façon significative les risques de récurrence et de décès.

Actuellement, le traitement standard du cancer du sein en adjuvant est le FEC 100.

Les résultats de plusieurs études sont attendus afin d'éventuellement utiliser les taxanes à ce stade de la maladie.

Pour le taxotère, c'est le cas du PACS 04 mais aussi du PACS 01. Le PACS 01 est un essai fermé aux inclusions réalisé chez des patientes N+, pré et post-ménopausées qui reçoivent 6 cycles de FEC versus 3 cycles de FEC suivis de 3 cycles de taxotère.

Pour le paclitaxel, c'est le cas des études GONO MIG 5 et AERO B2000.

GONO MIG 5 est une étude de phase II réalisée chez des patientes pré et post-ménopausées avec 1 à 9 ganglions envahis qui reçoivent 6 cycles de FEC versus 4 cycles de paclitaxel/épirubicine.

AERO B2000 est une étude réalisée chez des patientes N+ qui reçoivent 6 cycles de FEC versus 4 cycles de FEC suivis de 4 cycles de paclitaxel

**CONCLUSIONS**

**ET**

**PERSPECTIVES D'AVENIR**

En définitive, l'Herceptin® est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique en présence d'un degré élevé de surexpression de la protéine HER-2 :

- en monothérapie, chez les patientes déjà pré-traitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes.
- en association avec le paclitaxel, chez les patientes non pré-traitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut être envisagé.

L'Herceptin® ne doit être utilisé que chez les patientes dont les tumeurs présentent une surexpression de HER-2 classée par immunohistochimie.

Un des inconvénients du traitement par l'Herceptin® est son coût. Le coût d'un flacon unidosé d'Herceptin® à 150 mg est de 638.76 Euros. En considérant l'utilisation d'un flacon pour l'administration d'une dose d'entretien hebdomadaire et de deux flacons pour la dose de charge, le coût mensuel d'un traitement par Herceptin® s'élèverait à 3193.80 Euros le premier mois et à 2555 Euros les mois suivants. L'Herceptin® étant administré jusqu'à progression de la maladie, le coût annuel d'un traitement par Herceptin® s'élèverait à 31298.80 Euros.

De plus, l'Herceptin® est inefficace sur les métastases cérébrales. En effet, dans plusieurs études, il a été observé une progression sous forme de métastases cérébrales. Dans l'étude du BCIRG 101, c'est également le cas pour 3 patientes. Ceci est expliqué par le fait que l'Herceptin® ne traverse pas la barrière hémato-méningée.

Les taxanes comme l'Herceptin® font l'objet d'un grand nombre d'études.

Ainsi, le paclitaxel et le taxotère ont obtenu l'AMM dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Récemment, un essai de phase III a apporté une preuve supplémentaire de l'efficacité de taxotère en comparant l'association taxotère-capécitabine au taxotère en monothérapie chez des femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique en échec aux anthracyclines. L'avantage significatif en termes de survie sans progression et de survie globale qui a été démontré au cours de cette étude a permis une extension d'AMM du taxotère en 2003 : l'association du taxotère à la

capécitabine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique.

La recherche se concentre maintenant sur l'utilisation des taxanes dans le cadre d'une chimiothérapie adjuvante notamment avec l'étude du PACS 04.

Les résultats préliminaires de certaines études semblent prometteurs mais le recul nécessaire n'est pas suffisant pour pouvoir tirer des conclusions définitives.

Au total, les traitements traditionnels du cancer du sein, tels la chimiothérapie et l'hormonothérapie, ont pour principal défaut une absence de sélectivité entre cellules saines et cellules transformées. La mise en évidence de la surexpression du récepteur HER-2 et de son implication dans la carcinogénèse mammaire en font une cible intéressante pour une thérapeutique utilisant des anticorps monoclonaux.

L'Herceptin® qui cible sélectivement les cellules cancéreuses sans affecter les tissus sains avoisinants est donc un traitement prometteur.

Quant aux taxanes, ils représentent une avancée dans la prise en charge du cancer du sein métastatique et peut être bientôt dans le cancer du sein à un stade précoce. De nombreuses pistes restent encore à explorer notamment en ce qui concerne les schémas d'administration (hebdomadaire ou combinaison séquentielle).

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **BIBLIOGRAPHIE**

[1] **Aman et al** : Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer : preliminary data of a prospective randomized trial. *Clinical Cancer Research* 8 : 1073-1079, 2002.

[2] **Andersson M, Lindegaard Madsen E, Overgaard M, Rose C, Dombernowsky P, Mouridsen HT** : Doxorubicin versus methotrexate both combined with cyclophosphamide, 5-fluorouracil and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer : a randomised study with more than 10 years follow-up from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *European Journal of Cancer* 39 :39-46, 1999.

[3] **Andrew D et al** : Preliminary experience with paclitaxel (Taxol®) plus recombinant human granulocyte colony stimulating factor in the treatment of breast cancer. *Seminars in oncology* 20 (4) : 40-45, 1993 (suppl 3).

[4] **Arteaga CL, Winner AR, Poirier MC, et al** : p185<sup>c-erbB-2</sup> signaling enhances cisplatin induced cytotoxicity in human breast carcinoma cells : Association between an oncogenic receptor tyrosine kinase and drug induced DNA repair. *Cancer Res* 54 : 3758-3765, 1994.

[5] **Baselga J, Tripathy D Mendelsohn J et al.** : Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185<sup>HER2</sup> monoclonal antibody in patients with HER2/neu overexpressing metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 14 :737-744, 1996.

[6] **Bernard A et al.** : Docetaxel and cisplatin in anthracycline-pretreated advanced breast cancer : results of a phase II pilot study. *Proc am Soc Clin oncol* 17 : 128A, 1998 (abstract 491).

[7] **Bobin JY, Romestaing P** : Traitement locorégional du cancer du sein : chirurgie et radiothérapie. *La revue du praticien* 48 :53-59, 1998.

[8] **Bokkel Huinink WW et al.** : A phase II trial with docetaxel (Taxotere®) in second line treatment with chemotherapy in advanced breast cancer. *Annals of oncology* 5 : 527-532, 1994.

[9] **Bonneterre JM, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al.** : Epirubicin/Docetaxel (ET) versus 5FU/Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) combinations as first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Research Treatment* : 24<sup>th</sup> Annual San Antonio Cancer Symposium 69 (3), 2001 (abstract 27).

[10] **Cahen-Doidy L** : Classification anatomo-clinique des cancers du sein. *Le sein, du normal au pathologique :état de l'art* :704-706, 2001.

[11] **Cahen-Doidy L** : Place actuelle de la chirurgie radicale dans le traitement du cancer du sein. *Le sein, du normal au pathologique :état de l'art* :724-729, 2001.

[12] **Cahen-Doidy L** : Intérêt du curage ganglionnaire dans le traitement du cancer du sein, rôle du ganglion sentinelle. *Le sein, du normal au pathologique :état de l'art* : 730-732, 2001.

[13] **Campone M, Merlin JL, Fumoleau P** : Place de l'association trastuzumab et taxanes dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein : de la pré-clinique à la clinique.

[14] **Chan S et al.** : Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 17 (8) : 2341,2354, 1999.

[15] **Citron et al.** : Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node positive primary breast cancer : first report of intergroup trial C9741/cancer and leukemia group B trial 9741. *Journal of Clinical Oncology* 21 (7) , 2003.

[16] **Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al.** : Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17 : 2639-2648, 1999.

[17] **Cobleigh MA et al.** : Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 16 (8 ) : 2659-2671,1998.

[18] **Contesso G, Mathieu MC, Guinebretière JM** : Anatomie pathologique des cancers du sein. *La revue du praticien* 48 :29-35, 1998.

[19] **Crown J, Fumoleau P, Kerbrat P et al.** : Phase I trial of docetaxel with cisplatin as first-line chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC).*Proc Am Soc Clin Oncol* 16, 1997 (abstract 821).

[20] **Cottu PH, Laurence V, Lerebours F, Bedairia N, Ben Merabet F, Gorins A, Espié M, Marty M** : Traitement adjuvant des cancers du sein. *Le sein, du normal au pathologique :état de l'art* :733-739, 2001.

[21] **Cottu PH, Laurence V, Lerebours F, Bedairia N, Ben Merabet F, Gorins A, Espié M, Marty M** : Traitement adjuvant des cancers du sein. *Le sein, du normal au pathologique :état de l'art* :790-814, 2001.

[22] **Dennis j, Slamon MD, Leyland-Jones MD, et al.** : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *The New England Journal of Medicine* 344 (11), 2001.

[23] **Doridot V, Krishna B** : Cancers du sein. *La revue du praticien* 51(11) : 1239-1245, 2001.

[24] **De Cremoux P, Magdelenat H** : Mode d'action du tamoxifène et résistance au tamoxifène . *Le sein, du normal au pathologique : état de l'art* :845-853, 2001.

[25] **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group** : favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* 355 :1757-1770, 2000.

[26] **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group** : Polychemotherapy for early breast cancer :an overview of the randomised trials. *Lancet* 352 :930-942, 1998.

[27] **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group** : Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised trials. *The Lancet* 351 : 1451-1467,1998.

[28] **Espié M** : Epidémiologie du cancer du sein. *Le sein, du normal au pathologique : état de l'art* : 608-629,2001.

[29] **Espié M, Pouillart P, Spielmann M** : Cancer du sein : traitement médical adjuvant, 1997.

[30] **Espie M** : Nouveaux inhibiteurs de l'aromatase et cancer du sein. *Le sein, du normal au pathologique : état de l'art* : 854-861, 2001.

- [31] **Feger C, Leconte I** : Apports de l'échographie Doppler, de la tomodensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique en pathologie mammaire. *Le sein, du normal au pathologique :état de l'art* :411-431, 2001.
- [32] **Fiche M, Avet-Loiseau H, Heymann MF, et al.** : Genetic alterations in early-onset invasive breast carcinomas : correlation of c-erbB2 amplification detected by fluorescence *in situ* hybridization with p53 accumulation and tumor phenotype. *Int J Cancer* 84 : 511-515, 1999.
- [33] **Fumoleau P, Combes C, Perrocheau G, Bourbouloux E, Rattinane S** : Futurs concepts dans le traitement des cancers et des lésions précancéreuses du sein : l'apport des nouveaux agents agissant au niveau d'une cible moléculaire.
- [34] **Fumoleau P et al.** : Results of two open label multicenter phase II pilot studies (BCIRG 101 and 102) with trastuzumab (Herceptin®) in combination with docetaxel and platinum salts (cis or carboplatin) (TCH) as therapy for advanced breast cancer in women over-expressing the HER2-neu proto-oncogene. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002.
- [35] **Gairard B, Mathelin C, Schaffer P, Brettes JP** : Cancer du sein :épidémiologie, facteurs de risque, dépistage. *La revue du praticien* 48 :21-27, 1998.
- [36] **Gamucci T, Piccart M, Bruning P, Klijn J, Biganzoli L, Houston S, Coleman R, Van Vreckem A, Cleall S, Curran D, Awada A, Paridaens R** : Simple agent taxol (T) versus doxorubicin (D) as first-line chemotherapy (CT) in advanced breast cancer (ABC). Final results of an EORTC randomized study with crossover. *Proc Am Soc Clin Oncology* 17 (abstract 428), 1998.
- [37] **Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Senn HJ** : Meeting highlights : International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 19 :3817-3827, 2001.

- [38] **Gorins A, Espié M** : Contraception oestroprogestative et cancer du sein. *Le sein, du normal au pathologique :état de l'art* :630-635,2001.
- [39] **Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M** : Cancer Statistics 2001. *CA Cancer J Clin* 51 :15-36, 2001.
- [40] **Hannah W, Kahn HJ, Trudeau M** : Evaluation of HER2/neu status in breast cancer : from bench to the bedside. *Mod pathol* 12 : 1974-1978, 1999.
- [41] **Henderson et al.** : Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *Journal of clinical oncology* 21 (6) : 1-9, 2003.
- [42] **Hennequin C, Auliard A, Espié M, Maylin C** : Le traitement conservateur du cancer du sein. *Le sein, du normal au pathologique :état de l'art* :711-719, 2001.
- [43] **Hortobagyi GN and EA Perez** : Integration of trastuzumab into adjuvant systemic therapy of breast cancer : ongoing and planned clinical trials. *Semin Oncol* 28 : 41-42, 2001 (5 suppl16).
- [44] **Kallioniemi OP, Holli K, Visakorpi T et al.** : Association of c-erbB2 protein overexpression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer* 49 :650-655, 1991.
- [45] **Konecny G, pegram M, Beryt M et al.** : Therapeutic advantage of chemotherapy drugs in combination with Herceptin against human breast cancer cells with HER2/neu overexpression. *Breast Cancer Res Treat* 57 : 114, 1999 (abstract 467).
- [46] **Lucchi-Angellier E** : Hormonothérapies et cancers du sein : mise au point. *Revue de médecine interne* 22 :1213-1224, 2001.

- [47] **Magdelénat H** : Les facteurs pronostiques biologiques des cancers du sein. *Le sein, du normal au pathologique : état de l'art* :689-703, 2001.
- [48] **Mamounas et al.** : Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer : results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21, 2003 (abstract 12).
- [49] **Mignot L** : Hormonothérapie et hormono-chimiothérapie adjuvante. *Le sein, du normal au pathologique : état de l'art* : 815-822, 2001.
- [50] **Morvan F** : Traitement du cancer du sein au stade des métastases. *Le sein, du normal au pathologique : état de l'art* :823-844, 2001.
- [51] **Morère JF** : Taxotère : preuve d'efficacité et nouvelles avancées. *La lettre du cancérologue* 12 (2) : 56-60, 2003.
- [52] **Nabholtz JM, north S, Mackey j, Heather-Jane A, Richard A, Morrish D, Salter E, Tonkin K** : Docetaxel (Taxotere) in combination with anthracyclines in the treatment of breast cancer. *Seminars in oncology* 27 : 11-18, 2000.
- [53] **Namer M, Ramaioli A, Hery M, Ferrero JM** : Facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique du cancer du sein. *La revue du praticien* 48 :45-51, 1998.
- [54] **National Institutes of Health Consensus Development Panel** : Adjuvant therapy for breast cancer, november 1-3, 2000. *Journal of the National Cancer Institute* 93 :979-989 , 2001.
- [55] **Parkin DM, Pisani P, Ferlay J** : Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 49 :33-64,1999.

- [56] **Pegram M, Slamon D** : Biological rationale for HER2/neu (cerbB2) as a target for monoclonal antibody therapy . *Semin oncol* 27 :13-19, 2000 (suppl9).
- [57] **Pegram MD, Lopez A, Konecny G and Slamon D** : Trastuzumab and chemotherapeutics : drug interactions and synergies. *Semin Oncol* 27 : 21-25, 2000 (suppl11).
- [58] **Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al.** : Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185<sup>HER2/neu</sup> monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 16 : 2659-2671, 1998.
- [59] **Penault-Llorca F, Jacquemier J, Le doussal V, Voigt JJ** : Groupe d'Etude des Facteurs Pronostiques en Immunohistochimie dans le Cancer du Sein (GEFPICS). Le défi de la qualité en immunohistochimie : l'exemple d'erbB2 dans le cancer du sein. *Ann Pathol* 19 : 280-282, 1999.
- [60] **Revillion F, Bonneterre J, Peyrat JP** : ERBB2 oncogene in human breast cancer and its clinical significance. *Eur J Cancer* 34 : 791-808, 1998.
- [61] **Robert et al.** : Phase III comparative study of trastuzumab and paclitaxel with and without carboplatin in patients with HER-2/neu positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Research Treatment* 76, abstract 35, 2002 (suppl1 : S37).
- [62] **Ross JS, Fletcher JA** : The HER-2/neu oncogene in breast cancer : prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *The Oncol* 3 : 237-252, 1998.
- [63] **Seidman AD et al.** : Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol* 19 (10) : 2587-2595, 2001.

- [64] **Serin D, Escoute M** : Diagnostic et bilan préthérapeutique du cancer du sein. *La revue du praticien* 48 :36-43, 1998.
- [65] **Shak S** : Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin oncol* 26 : 71-77, 1999 (suppl12).
- [66] **Slamon DJ, Leyland-jones B, Shak S, et al.** : Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 344 : 783-792, 2001.
- [67] **Sledge GW, Neuberg D, Ingle J, Martino S, Wood W** : Phase III trial of doxorubicin (A) vs doxorubicin+paclitaxel (A+T) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC) : an intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncology* 16 ,1997 (abstract 2).
- [68] **Stoppa-Lyonnet D** : Prédispositions génétiques au cancer du sein,1997.
- [69] **Tardif-de Guéry S, Bourrier J, Zagdanski AM, de Kerviler E, Frija J** : Signes radiologiques du cancer du sein . *Le sein, du normal au pathologique : état de l'art* :388-404, 2001.
- [70] **Travagli JP** : Le ganglion sentinelle : une révolution dans la chirurgie du cancer du sein ? *La revue du praticien* 50(20) : 2209-2210, 2000.
- [71] **Valero V et al.** : Phase II trial of docetaxel : a new highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 13 (12) : 2886-2894, 1995.
- [72] **Vogel CL et al.** : First-line Herceptin monotherapy in metastatic breast cancer. *Oncology* 61 : 37-42, 2001 (suppl 2).

[73] **Women's Health Initiative** : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 288 (3), 17 juillet 2002.

## **ANNEXES**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.
- PACS : Protocole Adjuvant du Cancer du Sein.
- BCIRG : Breast Cancer Research International Group.
- BRCA : Breast Cancer.
- THS : Traitement Hormonal Substitutif.
- PTEN : Phosphatase Tensin.
- Le grade ou la classification SBR : le grade ou la classification de Scarff Bloom et Richardson.
- UICC : Union Internationale contre le Cancer.
- AJC : American Joint Committee.
- PEV : Poussée Evolutive.
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.
- RO : Récepteurs d'œstrogène.
- RP : Récepteurs de progestérone.
- Gène HER2 : Human Epidermal Growth Factor 2.
- EGF : Epidermal Growth Factor.
- UPA : Activateur du Plasminogène de type urokinase.
- CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, 5-Fluoro-Uracile.
- FAC : 5-Fluoro-Uracile, Adriamycine, Cyclophosphamide.
- FEC : 5-Fluoro-Uracile, Epirubicine, Cyclophosphamide.
- EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group.
- RE $\beta$  : Récepteur de l'œstradiol  $\beta$ .
- RE $\alpha$  : Récepteur de l'œstradiol  $\alpha$ .
- ERE : Estrogen Response Elements.
- IG : Immunoglobuline.
- IHC : Immunohistochimie.
- FISH : Hybridation *in Situ* en Fluorescence ou Fluorescence *in Situ* Hybridization.
- DMT : Dose Maximale Tolérée.
- HAMA : anticorps anti-trastuzumab.
- VEGF : Vascular Epidermal Growth Factor.

- Echelle CTC : Common Toxicity Criteria.
- PS : Performance Status.
- ET : Epirubicine, Taxotère.
- FEV : Fraction d'Ejection Ventriculaire.
- ECG : Electrocardiogramme.
- RH : Récepteurs Hormonaux.
- TAC : Taxotère, Adriamycine, Cyclophosphamide.
- AC : Adriamycine, Cyclophosphamide.

## **LISTE DES TABLEAUX**

- Tableau n°1 : Risque relatif de développer un cancer du sein en fonction des antécédents familiaux.
- Tableau n°2 : Classification des cancers du sein par stades.
- Tableau n°3 : Critères de cotation de la classification SBR.
- Tableau n°4 : Résultats d'un essai de phase III paclitaxel versus doxorubicine.
- Tableau n°5 : Etudes de phase I étudiant l'association docétaxel/épirubicine.
- Tableau n°6 : Caractéristiques cliniques des patientes.
- Tableau n°7 : Caractéristiques anatomopathologiques.
- Tableau n°8 : Toxicités.

## **LISTE DES FIGURES**

- Figure n°1 : Présence de deux opacités stellaires profondes prépectoraes.
- Figure n°2 : représentation schématique du mode d'action des œstrogènes au niveau des tissus cibles.

## **TABLE DES MATIERES**

## TABLE DES MATIERES

<b>SOMMAIRE</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>PREMIER CHAPITRE :</b>	
<b>LE CANCER DU SEIN ET SA PRISE EN CHARGE</b>	<b>12</b>
<b>I - EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>13</b>
A. Incidence	13
B. Mortalité	13
<b>II - LES FACTEURS DE RISQUES DU CANCER DU SEIN</b>	<b>14</b>
A. L'age	14
B. Comparaison inter-pays	14
C. Facteurs hormonaux	15
1 – Age des premières règles	15
2 – Age à la ménopause	15
3 – Age de la première grossesse et parité	16
4 – Allaitement	16
5 – Contraception orale	17
6 – Traitement Hormonal Substitutif (T.H.S.)	17
D. Facteurs génétiques	19
1 – Les antécédents familiaux	19
2 – Les gènes de prédisposition génétique au cancer du sein	20
3 – Localisation des gènes BRCA1 et BRCA2	20
4 – Le rôle des gènes BRCA1 et BRCA 2	20
5 – Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 et risques tumoraux	21
E. Alimentation	22
<b>III - CLASSIFICATIONS UTILISEES</b>	<b>22</b>
A. La classification TNM	22
1 – T : tumeur primitive	23
2 – N : adénopathies régionales	23
3 – M : métastases à distance	24
4 – Classification par stade	24
B. La classification SBR	25
<b>IV - DIAGNOSTIC</b>	<b>25</b>
A. Examen clinique	26
B. Imagerie diagnostique	27
1 – Mammographie	27
2 – Echographie	27
3 – Résultats de la mammographie et de l'échographie	28
4 – Apports de l'échographie doppler, de la tomodensitométrie et de l'Imagerie par Résonance Magnétique	29
C. Examens cytologiques et histologiques	30

<b>V – LES FACTEURS PRONOSTIQUES DES CANCERS DU SEIN</b>	31	
<b>A . Les facteurs pronostiques classiques</b>	31	
1 – Le statut ganglionnaire	31	
2 – Le grade SBR (Scarff, Bloom et Richardson) de la tumeur	32	
3 – La taille de la tumeur	32	
<b>B . Les autres facteurs pronostiques</b>	32	
1 – Les récepteurs hormonaux	32	
2 – L’activité mitotique de la tumeur	33	
3 – La présence d’embolies	34	
4 – HER2/neu	34	
5 – La protéine p53	36	
6 – Les protéases	36	
<b>VI - LES TRAITEMENTS ACTUELS</b>	37	
<b>A . Chirurgie</b>	37	
1 – Mastectomie ou traitement conservateur	37	
2 – Curage ganglionnaire	38	
<b>B . La radiothérapie</b>		39
1 – La radiothérapie après un traitement conservateur	39	
2 – La radiothérapie post-mastectomie	40	
<b>C . Traitements médicamenteux</b>	41	
1 – La chimiothérapie	41	
a) La chimiothérapie chez les patientes atteintes de cancers du sein avancés	41	
b) La chimiothérapie adjuvante chez les patientes atteintes de cancers du sein non avancés	44	
2 – L’hormonothérapie	46	
a) L’hormonothérapie chez les patientes atteintes de cancers du sein avancés	46	
b) L’hormonothérapie adjuvante chez les patientes atteintes de cancers du sein non avancés	52	

<b>DEUXIEME CHAPITRE : NOUVEAUX TRAITEMENTS ET PROTOCOLES D'ESSAIS CLINIQUES</b>	<b>53</b>
<b>I- LES NOUVEAUX TRAITEMENTS</b>	<b>54</b>
<b>A. Les taxanes</b>	<b>54</b>
1- Essais de phase II en monothérapie	54
a) Essais de phase II en monothérapie avec le paclitaxel	54
b) Essais de phase II en monothérapie avec le docétaxel	56
2- Essais de phase III	57
<b>B. Le trastuzumab ou Herceptin®</b>	<b>60</b>
1- HER-2 et trastuzumab	60
2- Detection de HER-2	61
3- Les études menées sur le trastuzumab	62
a) Essais de phase I en monothérapie	62
b) Essais de phase II en monothérapie	62
<b>C. Thérapeutiques avec des cibles moléculaires</b>	<b>63</b>
1- VEGF	63
2- Les récepteurs de type Epidermal Growth Factor	64
3- COX 2	64
<b>II- LE PROTOCOLE BCIRG 101</b>	<b>65</b>
<b>A. Rationnel de l'étude</b>	<b>65</b>
1- Trastuzumab en association avec les agents cytotoxiques : études pré-cliniques	65
2- Association cisplatine et trastuzumab	65
3- Association docétaxel et trastuzumab	67
4- Association docétaxel et cisplatine	67
<b>B. Patients et méthodes</b>	<b>68</b>
1- Objectifs de l'étude	68
a) Primaires	68
b) Secondaires	68
2- Patients	68
a) Critères d'inclusion	68
b) Critères de non inclusion	70
3- Modalités du traitement	70
a) Administration des produits	70
b) Durée du traitement	70
c) Traitements concomitants	71
d) Arrêt du traitement	71
4- Evaluation	71
a) Evaluation de la réponse	71
b) Evaluation de la toxicité	72
5 - Analyse statistique	72

<b>III- LE PROTOCOLE PACS 04</b>	<b>73</b>
<b>A. Rationnel de l'étude</b>	<b>73</b>
1- Rationnel de la première partie de l'étude : 6FEC 100 versus 6 ET	73
2- Rationnel de la seconde partie de l'étude : Herceptin®	75
<b>B. Patients et méthodes</b>	<b>76</b>
1- Objectifs de l'étude	76
a) Primaires	76
b) Secondaires	77
2- Patients	77
a) Critères d'inclusion	77
b) Critères de non inclusion	78
c) Critères d'inclusion dans la séquence Herceptin®	79
3- Modalités du traitement	79
a) Administration des produits	79
b) Durée du traitement	80
c) Traitements concomitants	81
d) Arrêt de traitement	81
4- Evaluation de l'efficacité	81
5- Analyse statistique	82
<b>TROISIEME CHAPITRE : RESULTATS DU BCIRG 101 ET DISCUSSION</b>	<b>83</b>
<b>I-RESULTATS DU BCIRG 101</b>	<b>84</b>
<b>A. Caractéristiques des patientes</b>	<b>84</b>
<b>B. Résultats</b>	<b>86</b>
1-Réponse au traitement	86
2-Toxicité	87
<b>II-RESULTATS DU PACS 04</b>	<b>89</b>
<b>III-DISCUSSION</b>	<b>89</b>
<b>A. Herceptin®</b>	<b>89</b>
1-Réponse au traitement	89
2-Toxicité	92
3-Herceptin® en adjuvant	93
<b>B. Les taxanes</b>	<b>94</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES D'AVENIR</b>	<b>100</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>103</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>113</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>117</b>

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, le Directeur de l'U.E.R.

UNIVERSITE DE NANTES

Année de la soutenance

FACULTE DE PHARMACIE

2003

---

Nom : LE BRAS

Prénom : CLAIRE

Titre de la thèse :

**Prise en charge de patientes atteintes de cancer du sein  
et intégrées dans des essais cliniques au CRLCC de Nantes :  
à propos du BCIRG 101 et du PACS 04**

---

Résumé de la Thèse :

Les taxanes (le paclitaxel et le docétaxel) sont des agents dérivés de l'if qui agissent en favorisant l'assemblage de la tubuline en microtubules stables et en inhibant leur dépolymérisation conduisant à une diminution marquée de la tubuline libre. Le paclitaxel et le docétaxel ont obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement du cancer du sein métastatique et sont actuellement en cours d'évaluation en adjuvant, notamment dans l'étude multicentrique de phase III du PACS 04. Le PACS 04 a pour but d'évaluer le bénéfice de l'administration conjointe de docétaxel et d'épirubicine versus FEC 100 sur la survie sans rechute à 5 ans de patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique avec envahissement ganglionnaire. Ce protocole est toujours ouvert aux inclusions.

L'Herceptin® ou trastuzumab est un anticorps monoclonal développé pour cibler le récepteur HER-2, surexprimé dans environ 20 % des cancers du sein. L'étude multinationale, multicentrique, BCIRG 101 a pour but d'évaluer la faisabilité et la tolérance d'un traitement associant trastuzumab, cisplatine et docétaxel chez des patientes surexprimant HER-2/neu en première ligne métastatique. Au CRLCC de Nantes, 9 patientes ont été incluses dans cette étude qui confirme l'efficacité de l'Herceptin®.

---

MOTS CLES

Herceptin® - trastuzumab - docétaxel - paclitaxel - HER-2 - cancer du sein

---

JURY :

Président : Docteur A. ALLIOT - Laboratoire de Parasitologie - Faculté de NANTES

Assesseurs : Professeur P. FUMOLEAU - Oncologie médicale - Centre René Gauducheau  
Docteur N. GRIMAUD - Laboratoire de Pharmacologie - Faculté de NANTES  
Docteur G. PERROCHEAU - Pharmacien PH - Centre René Gauducheau

---

Adresse de l'auteur :

64, rue des Primeurs - 44120 VERTOU