



À la lumière de la recherche et des essais thérapeutiques en cours, quels seront les futurs concepts thérapeutiques ?

In the light of research and therapeutic trials in progress, what are the future therapeutic concepts?

Mots clés : Concept thérapeutique futur, Cancer du sein, Essai randomisé.

Keywords : Therapeutic concepts future, Breast cancer, Clinical trials.

M. Namer ⁽¹⁾, J. Gligorov ⁽²⁾

Les organisateurs des 26^{es} Journées de la SFSPM m'ont confié une tâche difficile mais oh combien passionnante : deviner l'avenir !

Ma tâche a été néanmoins facilitée par les éléments suivants :

- L'analyse du passé proche et du présent : toutes les cartomanciennes vous diront que la meilleure façon de deviner l'avenir de leur client est de bien connaître ce qu'il a déjà vécu. Il nous a donc semblé indispensable d'analyser la littérature pour connaître ce qui a été publié récemment.
- Dans le cadre de la préparation des "Recommandations pour la pratique clinique" qui doivent clôturer la 9^e édition du Cours de sénologie de Saint-Paul-de-Vence, les experts choisis ont exprimé les questions qu'ils estiment essentielles pour les points importants de la sénologie qu'ils ont été chargés d'examiner. Ces questions serviront de trame à cet article.
- À la fin de 2003, *Piccart* et *Goldhirsch* ont publié la troisième édition du recueil de tous les essais thérapeutiques en cours : *An Overview of recent and ongoing Clinical Trials for Breast Cancer*.
- Dans la série "Oncologie", *Serin* est le rédacteur en chef d'une revue sur la recherche clinique. Depuis octobre 2000, tous les essais intéressants en cours y sont rapportés.

1. *Oncologie médicale et hormonologie*, Centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrose, 06189 Nice Cedex 1.

2. *Oncologie médicale (service du Pr Lotz)*, APHP Tenon Cancer Est, 4, rue de la Chine, 75970 Paris Cedex 20.

À la lumière de la recherche et des essais thérapeutiques en cours, quels seront les futurs concepts thérapeutiques ?

Pour la commodité de l'exposé, je vais analyser successivement quatre situations différentes : les traitements néoadjuvants, la prise en charge d'une patiente dont la tumeur surexprime HER2, les hormonothérapies adjuvantes, les chimiothérapies adjuvantes.

Les traitements néoadjuvants

Questions soulevées par les experts désignés pour établir les futures "Recommandations"

- Quelles sont les indications optimales des traitements néoadjuvants : à côté de la taille, y aurait-il une indication qui pourrait reposer sur des paramètres comme l'âge, la négativité des récepteurs ou une élévation du niveau de prolifération ?
- Y a-t-il des situations formelles de contre-indications des traitements néoadjuvants comme la multicentricité ou le jeune âge (moins de 40 ans) ?
- Quel est le meilleur protocole de chimiothérapie et quels sont les facteurs biologiques qui auraient une fonction prédictive ? Quelle est la meilleure façon d'associer les taxanes aux anthracyclines : traitement combiné ou séquentiel ?
- Quelle est la place de l'hormonothérapie néoadjuvante ?
- Y a-t-il une différence de prise en charge de la situation locorégionale suivant le type de rémission obtenue ?
- Comment utiliser la connaissance du niveau de réponse obtenue par le traitement néoadjuvant pour la prise en charge de la situation adjuvante ?

Essais thérapeutiques en cours et analyse de la littérature

Ce chapitre est dominé par le fait que six essais thérapeutiques de première génération, c'est-à-dire comparant une chimiothérapie néoadjuvante à la même thérapeutique réalisée dans la période adjuvante, ont démontré que le traitement préopératoire était incontestablement responsable d'une amélioration du taux de chirurgie conservatrice, mais au prix d'une augmentation des récurrences locorégionales. Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration de la survie sans rechute (SSR) ou de la survie globale (SG). L'indication essentielle avait été la grande taille de la tumeur. Il n'y a eu aucune sélection de la population randomisée qui était constituée de patientes âgées de ≤ 49 ans ou de ≥ 50 ans, de tumeurs avec des récepteurs d'hormones positifs (RH+) ou négatifs (RH-), de tumeurs proliférantes ou à évolution lente.

Les essais en cours explorent plusieurs genres de situations.

1. Indications des traitements néoadjuvants

Il est dommage de constater qu'il n'y a pas d'essai en cours qui explore cet item. Étant donné le manque de bénéfice sur la survie, la taille reste l'indication essentielle.

Il est important néanmoins de signaler qu'une analyse plus récente, après un suivi de 9 ans, du plus important des essais randomisés, le *NSABP B-18 [1]*, a mis en évidence un bénéfice significatif de la SSR et de la SG des femmes non ménopausées : respectivement 55 versus 46 % et 71 versus 65 %. Ce bénéfice, qui apparaît pour les femmes jeunes, pourrait être lié au profil biologique spécifique des tumeurs de ces patientes qui sont plus proliférantes et plus

souvent RH (-) que les tumeurs des patientes plus âgées. Il serait souhaitable que l'on puisse un jour démontrer si le statut RH (-) ne pourrait pas être une indication de chimiothérapie néoadjuvante. Une analyse rétrospective des

Tableau I. Pourcentages de RCH obtenus par une CT suivant état des RE.

Protocoles	Nombre de patientes	RE négatifs (%)	RE positifs (%)
FAC X 3	532	14,5	1,2
FAC X 4	78	27,6	6,1
Taxol® (250 mg), 3 sem x 4	81	7,1	5,7
Taxol® (250 mg), 3 sem x 4 + FAC x 4	127	2,9	5,6
Taxol® (250 mg), sem x 12 + FAC x 4	128	54,5	14,3
Docétaxel + doxorubicine x 4	72	15,9	7,1
Total	1 018	20,6	5,0

RCH : rémission complète histologique ; RE : récepteurs d'estrogènes.

résultats de six essais thérapeutiques de chimiothérapie néoadjuvante, que *Buzdar* a publié au congrès de San Antonio en 2003 (*tableau I*), a montré que les tumeurs non hormonosensibles répondaient bien mieux aux oncostatiques que les tumeurs RH (+).

2. Recherche du meilleur protocole de chimiothérapie.

C'est l'objectif le plus fréquent des essais actuels de deuxième génération. Étant donné que tous ces malades ont été considérées à haut risque, ils ont eu automatiquement une chimiothérapie comportant une anthracycline, sans qu'il y ait eu d'essai thérapeutique comparatif pour démontrer l'utilité de ce produit. L'amélioration de l'efficacité a été recherchée en associant d'autres produits, comme les taxanes, sur un mode combiné, séquentiel ou en "dose-dense".

L'intérêt de l'addition d'un taxane a fait l'objet de plusieurs études (*tableau II*), qui ont pratiquement toutes été positives.

Il est intéressant de noter que *Smith* [2] et *Vinholes* [3] ont obtenu une amélioration significative de la SSR et de la SG avec l'introduction du docétaxel. Nous attendons néanmoins les premiers résultats de survie de l'essai *NSABP 27* qui doivent être publiés en décembre 2004 à San Antonio pour confirmer ou infirmer, sur un plus grand nombre de patientes, ces bénéfices. Le biais de cette étude, qui va rendre son interprétation difficile, se trouve dans le fait que les deux bras n'ont pas le même nombre de cycles.

Tableau II. Recherche du meilleur protocole de chimiothérapie néoadjuvante.

Auteurs	N	Protocoles (1 vs 2)		RO (%) (1 vs 2)		RCH (%) (1 vs 2)	
		1	2	1	2	1	2
<i>Smith</i> [2]	162	8 CVAP	4 CVAP → AD	64*	85*	15*	31*
<i>Vinholes</i> [3]	407	FAC	AD	63*	72*	11	16
<i>Luporsi</i> [4]	90	FEC	ED	72	84	24	24
<i>NSABP</i> [5]	2411	4 AC	4AC → 4 D	85	91	14*	25*
<i>Pouillart</i> [6]	247	4 AC	4 A/Taxol®	66	83	10	16
<i>Buzdar</i> [7]	174	FAC	Taxol®	79	80	14	8

A : adriamycine ; E : épiburicine ; D : docétaxel ; Txl : paclitaxel ; * : significatif ; RCH : rémission complète histologique.

À la lumière de la recherche et des essais thérapeutiques en cours, quels seront les futurs concepts thérapeutiques ?

D'autres questions sur ce thème sont posées par le *groupe GEICAM* et concernent la meilleure façon de prescrire les taxanes (toutes les trois semaines ou hebdomadaire) ou l'utilité d'ajouter un autre produit à l'association anthracycline-taxane comme la gemcitabine.

L'intérêt d'utiliser un taxane hebdomadaire a déjà été démontré par l'étude de *Green* [8] qui a obtenu un meilleur taux de rémission complète histologique (RCH) quand le Taxol® était utilisé toutes les semaines plutôt que toutes les trois semaines.

3. Recherche du facteur prédictif de l'utilisation d'un taxane

Cette étude menée par l'*EORTC*, sous la conduite de *Bonnefoi* analyse les résultats obtenus avec deux protocoles de chimiothérapie, avec ou sans taxane, suivant le dosage du P53.

Des études similaires ont été réalisées pour découvrir les facteurs prédictifs des chimiothérapies néoadjuvantes à base d'anthracycline. *Petit et al.* [9] ont analysé les relations entre le grade histologique, le dosage des récepteurs hormonaux, taux de Ki67, l'expression d'HER2 et la topoisomérase II alpha avec la qualité de la rémission obtenue chez 119 patientes ayant reçu six cycles de *FEC 100* en préopératoire. La négativité des récepteurs d'hormone et un taux de Ki 67 > 20% se sont révélés corrélés avec le taux de rémission complète clinique tandis que seul le grade histologique est prédictif du taux de rémission complète histologique. Le même résultat a été trouvé par *Amat et al.* [10] dans une étude rétrospective des patientes traitées au centre Jean-Perrin à Clermont-Ferrand. Ni dans ces études ni dans la publication de *l'équipe du MD Anderson de Houston* [11], il n'a été mis en évidence de relation entre l'expression d'HER2 et la rémission obtenue par un protocole de chimiothérapie à base d'anthracyclines. Des critères de chimiorésistances ont, en revanche, été décrits comme le grade I [6] ou le caractère lobulaire de l'adénocarcinome [12]. L'association de ces deux paramètres pouvant être une incitation forte à se tourner vers une hormonothérapie néoadjuvante surtout pour les femmes ménopausées.

4. Prise en charge locorégionale après obtention d'une rémission due au traitement néoadjuvant

Le bénéfice principal de ces traitements consiste à augmenter la probabilité de réaliser une chirurgie conservatrice suite à la diminution de la taille de la tumeur initiale. Cela s'accompagne d'un accroissement des rechutes locorégionales. Il est important de savoir si l'utilisation de l'opportunité de faire une chirurgie conservatrice pourrait s'accompagner d'une perte de chance de la patiente. Cette préoccupation explique la raison pour laquelle l'*EORTC* conduit actuellement une étude où l'on propose aux patientes, qui ont eu une rémission objective et qui pourraient bénéficier d'une chirurgie conservatrice, d'être randomisées entre mammectomie partielle ou totale. À l'opposé, l'indication d'une radiothérapie exclusive à la place d'une mammectomie après rémission complète clinique et radiologique [13] reste à démontrer et nécessiterait une étude comparative.

5. Utilisation de la réponse au traitement néoadjuvant pour juger de l'utilité de prescrire un traitement adjuvant

Elle est abordée par l'*étude du groupe allemand GBG*. Une chimiothérapie différente n'ayant pas de résistance croisée avec la chimiothérapie déjà effectuée est proposée aux patientes qui ont eu une rémission insuffisante. C'est ainsi qu'un protocole associant Navelbine® et Capécitabine® est comparé à la poursuite du Taxotere® + adriamycine + cyclo-

phosphamide chez les patientes qui n'ont pas bien répondu à ce protocole administré avant la chirurgie d'exérèse. Nous attendons beaucoup des résultats sur la survie de l'*essai B27 du NSABP [5]* pour savoir dans quelle mesure il est préférable qu'un produit aussi efficace que le Taxotere® soit donné avant ou après l'intervention.

6. Place de l'hormonothérapie dans les traitements néoadjuvants

Il n'y a pas eu d'étude de première génération comparant les résultats d'une hormonothérapie néoadjuvante à une hormonothérapie adjuvante [14]. Quelques études de deuxième génération ont comparé deux hormonothérapies (antiestrogènes versus inhibiteurs de l'aromatase) en situation néoadjuvante. À chaque fois, les inhibiteurs de l'aromatase ont été supérieurs [15, 16].

Il n'y a pas d'étude en cours comparant un bras "hormonothérapie" à un bras "chimiothérapie". Cela est justifié par les profils différents des patientes de ces deux voies thérapeutiques. Un essai qui a débuté récemment explore une question importante et qui concerne de nombreuses patientes : chez les patientes hormonosensibles, y a-t-il intérêt à ajouter une chimiothérapie à une hormonothérapie ? Cette étude qui a été initiée par le groupe français *GETNA* compare un bras recevant du létrozole à un bras recevant létrozole + Taxotere®. Quelques études ont pour but d'évaluer l'intérêt d'ajouter une hormonothérapie, principalement du tamoxifène, à une chimiothérapie néoadjuvante.

Prise en charge d'une patiente dont la tumeur surexprime HER2

Cette caractéristique biologique est principalement le signe que la tumeur est sensible à l'Herceptin®. À ce jour, la conséquence de la découverte de cet état ne va être prise en compte que pour les cancers métastatiques. Ces patientes reçoivent une association d'Herceptin® et de chimiothérapie, principalement un taxane [17]. Les essais ont montré que l'Herceptin® double ou triple l'action du taxane, aussi bien pour le taux de rémission objective que pour la durée de cette rémission ou pour la durée de la survie.

Questions soulevées par les experts désignés pour établir les futures "Recommandations"

- Intérêts de la détermination du statut HER2 sur le choix des traitements spécifiques ou non spécifiques.
- Influence de la détermination du statut HER2 sur le traitement des cancers du sein en situation adjuvante ou néoadjuvante.
- Surveillance des patientes qui reçoivent un traitement spécifique et plus particulièrement de l'Herceptin®.

Essais thérapeutiques en cours et analyse de la littérature

L'évaluation du rôle de l'Herceptin® en situation adjuvante a fait l'objet de cinq essais thérapeutiques internationaux de grande envergure. Leurs schémas intègrent quelques règles communes :

- Presque tous les essais comportent une anthracycline. Ce produit a démontré son efficacité

À la lumière de la recherche et des essais thérapeutiques en cours, quels seront les futurs concepts thérapeutiques ?

dans de nombreux essais adjuvants préalables et a été confirmé par la *méta-analyse d'Oxford*.

- L'Herceptin® est associé à un taxane, soit combinée soit séquentielle.
- On ne prescrira pas d'anthracycline ni en même temps ni dans les suites immédiates de la prise l'Herceptin® étant donné le risque de cardiotoxicité qui pourrait en découler.

1. Patientes opérables d'emblée et devant subir une chirurgie d'exérèse conservatrice. Schéma des essais en cours

1.1. Étude de la Fédération française des centres de lutte contre le cancer

Étude de phase III qui a démarré en février 2001 et qui se nomme *PACS 04*. Elle s'est adressée aux patientes avec au moins un ganglion positif. Elle a nécessité deux randomisations. La première s'est adressée à toutes les patientes. Elles sont réparties entre un bras qui reçoit six cycles de FEC 100, ce qui est estimé actuellement comme un standard et un bras expérimental qui reçoit six cycles d'une association d'épirubicine, 75 mg/m² et de Taxotere®, 75 mg/m². Après cette phase de chimiothérapie adjuvante, somme toute assez classique, une seconde randomisation est réalisée chez les patientes dont la tumeur surexprime HER2. Elle compare un an d'Herceptin® à l'absence de traitement. Cet essai poursuit deux objectifs principaux : savoir si un taxane apporte un bénéfice quand il est prescrit en adjuvant pour les tumeurs N (+) et évaluer l'apport de l'Herceptin® pour les patientes dont la tumeur surexprime HER2. La période de l'inclusion pour cet essai est terminée. Deux mille six cents patientes ont été recrutées parmi lesquelles 520 qui avaient une surexpression de HER2 ont eu la seconde randomisation dans le but d'évaluer le traitement par Herceptin®.

1.2. Étude du "Breast Cancer International Research Group"

Étude de phase III qui a démarré en avril 2001 et qui se nomme BCIRG 006. Elle a prévu de recruter 3 150 patientes, N (+) ou N (-) de mauvais pronostic, ayant une surexpression de HER2. Les tests ont été contrôlés par un laboratoire centralisé. L'étude consiste à comparer trois bras :

- quatre cycles d'une association d'adriamycine, 60 mg/m² + cyclophosphamide, 600 mg/m², suivie de quatre cycles de Taxotere®, 100 mg/m² ;
- quatre cycles d'une association d'adriamycine, 60 mg/m² + cyclophosphamide, 600 mg/m², suivie de quatre cycles de Taxotere®, 100 mg/m² associé à de l'Herceptin® durant 1 an ;
- traitement combiné, non-séquentiel, utilisant les connaissances pharmacologiques de l'association de l'Herceptin® avec des oncostatines. Le protocole consiste à associer à l'Herceptin®, le Taxotere® 75 mg/m² et un sel de platine durant six cycles. L'Herceptin® est ensuite continué pendant 1 an.

Il est intéressant de remarquer que c'est le seul essai dont un des bras ne comporte pas d'anthracyclines.

1.3. Étude du NSABP-31

Étude de phase III, nommée NSABP B-31 et qui s'adresse aux patientes N+ dont la tumeur surexprime HER2. Elle prévoit de randomiser 2 700 patientes entre deux bras :

- quatre cycles d'une association d'adriamycine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m², suivi de quatre cycles de Taxol® toutes les semaines ;
- quatre cycles d'une association d'adriamycine 60 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m², suivi de quatre cycles de Taxol® toutes les 3 semaines, associés avec 1 an d'Herceptin® ;

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'Herceptin® dans le cadre de ce protocole, associé au tamoxifène pour les patientes RE (+).

1.4. Essai NCCTG

Cette étude s'adresse aux patientes N (+) dont la tumeur surexprime HER2. Comme la précédente, elle débute avec quatre cycles d'une association d'adriamycine et de cyclophosphamide avec la posologie classique (60, 600). Les patientes sont ensuite réparties entre trois bras qui vont recevoir respectivement :

- Taxol® 90 mg/m² par semaine pendant 12 semaines ;
- Taxol® 90 mg/m² par semaine pendant 12 semaines suivi d'un an d'Herceptin® ;
- Taxol® 90 mg/m² par semaine pendant 12 semaines associé à l'Herceptin® dès le premier jour du Taxol® et prescrit pendant 1 an.

Il est clair que la caractéristique principale de cette étude est l'utilisation du Taxol® sur un mode hebdomadaire.

1.5. Étude HERA

Étude pragmatique de phase III qui s'adresse aux patientes dont la tumeur présente une hyperexpression d'HER2 et qui viennent de terminer une chimiothérapie adjuvante, quel que soit le protocole reçu.

Les malades sont randomisées ensuite entre :

- Pas de traitement complémentaire.
- La chimiothérapie est suivie d'1 an d'Herceptin®.
- La chimiothérapie est suivie de 2 ans d'Herceptin®.

Il est prévu de recruter 3 200 patientes. L'objectif principal est la survie sans rechute. Les objectifs secondaires sont la survie globale et la survie sans métastase. La tolérance à l'Herceptin® sera étudiée de même que l'incidence d'événements cardiaques.

Quand les résultats de ces cinq essais seront connus, on pourra mieux mesurer l'intérêt d'utiliser l'Herceptin® en cas de tumeur HER2 surexprimé et mieux connaître sa tolérance quand il est administré après une anthracycline. Des comparaisons indirectes nous renseigneront si l'Herceptin® doit être utilisé seul, avec un taxane ou dans une association avec taxane et sel de platine. On saura aussi si on peut utiliser le Taxol® hebdomadaire et s'il est préférable de faire des traitements séquentiels ou des traitements combinés.

2. Patientes non opérables d'emblée ou devant subir une chirurgie d'exérèse mutilante : cancers du sein localement avancés

La prise en charge de ces patientes pose des problèmes non résolus. Si l'on a le désir d'essayer d'éviter à une malade une mammectomie totale, on pourrait être tenté de débiter par une chimiothérapie néoadjuvante. Malheureusement, à ce jour, cette option thérapeutique rend impossible l'inclusion de la malade dans un des essais adjuvant cités. On se trouve ainsi devant le dilemme suivant : soit on essaie d'éviter une mammectomie soit on optimise la prise en charge adjuvante.

De nombreux essais de phase II (*tableaux III et IV*) ont essayé d'évaluer l'efficacité de l'Herceptin® en situation préchirurgicale.

À la lumière de la recherche et des essais thérapeutiques en cours, quels seront les futurs concepts thérapeutiques ?

Tableau III. Protocoles de CT préopératoires de phase II avec Herceptin® et taxanes.

Auteur	Protocole	Nombre	RO (%)	RCC (%)	RCH (%)
Burstein et al. (2003)	Herceptin®/sem x 12 Taxol® 175mg/3 sem	40	75	30	18
Bines et al. (2003)	Herceptin®/sem x 14 docétaxel 36 mg/sem	33	70	NR	12
Van Pelt et al. (2002)	Herceptin®/ sem x 12 docétaxel 100 mg/3 sem	16	81	NR	NR
Moluçon et al. (2003)	Herceptin®/sem x 18 docétaxel 100 mg/3 sem	18	95	67	28
Schiffhauer et al. (2003)	Herceptin®/sem X12 docétaxel 100 mg/3 sem	16	NR	NR	25

Tableau IV. Protocoles de CT préopératoires de phase II avec Herceptin® et autres combinaisons.

Auteur	Protocole	Nombre	RO (%)	RCC (%)	RCH (%)
Hurley et al. (2002)	Herceptin®/sem x 12 docétaxel 70 mg/3 sem cisplatine 70 mg/3 sem	34	NR	NR	26
Stager et al. (2002)	Herceptin®/sem x 12 docétaxel 30 mg/sem épirubicine 35 mg/sem	9	100	NR	22
Limentani et al. (2002)	Herceptin®/ sem x 12 docétaxel 60 mg/2 sem vinorelbine 45 mg/2 sem	17	86	65	42
Harris et al. (2003)	Herceptin®/sem x 18 docétaxel 100 mg/m2/3 sem	18	95	67	28

RO : rémission objective ; RCC : rémission complète clinique ; RCH : rémission complète histologique ; NR : non rapporté.

D'autres essais de phase II sont en cours de réalisation :

- Le groupe AGO a initié, en juin 2002, une étude évaluant l'efficacité de quatre cycles d'épirubicine, 90 mg/m² + cyclophosphamide 600 mg/m² suivi de quatre cycles de Taxol® 175 mg/m² associé à l'Herceptin®.
- Le groupe GETNA a initié, en 2003, une étude de phase II évaluant le taux de RCH de patientes ayant eu six cycles de l'association de Taxotere® + carboplatine + Herceptin® durant la chimiothérapie et continuant pendant 1 an. Plus de 50 patientes ont été incluses. L'analyse se fera quand la soixantième patiente sera opérée.

Ces deux essais devraient nous donner les indications nécessaires pour choisir le meilleur protocole qui, dans une étude de phase III, sera comparé au même protocole associé à l'Herceptin®.

L'hormonothérapie (HT) adjuvante

La méta-analyse d'Oxford a établi que la prise de 20 mg de tamoxifène par jour pendant 5 ans améliorait la survie sans récurrence et la survie globale des patientes qui ont une tumeur avec des récepteurs d'hormones (RH) positifs. Ce bénéfice se retrouve quels que soient l'âge de la patiente et son atteinte ganglionnaire. Le bénéfice persiste quand l'hormonothérapie est associée à une chimiothérapie.

Les inhibiteurs de l'aromatase ont démontré leur supériorité sur le tamoxifène en première et en deuxième ligne des cancers du sein métastatiques.

Questions soulevées par les experts désignés pour établir les futures "Recommandations"

Pour les femmes ménopausées

- Quelle est l'hormonothérapie recommandée, y a-t-il une stratégie recommandée ?
- Quelle est la durée optimale de l'hormonothérapie adjuvante ?
- Les différents inhibiteurs de l'aromatase sont-ils équivalents ?
- Existe-t-il des critères cliniques ou biologiques de choix entre tamoxifène et inhibiteurs de l'aromatase ?

Pour les femmes non-ménopausées

- Rôle du tamoxifène seul.
- Rôle de l'association d'analogue de LH-RH et tamoxifène.
- Durée du traitement.

Pour les femmes ménopausées et non-ménopausées : éclaircir les relations entre hormonothérapie et chimiothérapie adjuvante.

Essais thérapeutiques en cours et analyse de la littérature

1. Essais d'hormonothérapie adjuvante ne dépassant pas une durée de 5 ans

En situation adjuvante, 5 ans d'anastrozole [18] s'est révélé supérieur à 5 ans de tamoxifène pour les patientes RH positifs (événements réduits de 22 %). Après 2 à 3 ans de prise de tamoxifène, son remplacement par un inhibiteur de l'aromatase, exemestane (essai IES) ou anastrozole (essai ITA), a fait diminuer le taux de rechutes de 32% et 64 % respectivement sans modification de la survie globale [19, 20].

Deux essais thérapeutiques tentent de confirmer l'intérêt de faire une hormonothérapie séquentielle :

ARNO

Cette étude a été initiée en Autriche. Elle compare 5 ans de tamoxifène versus 2 ans de tamoxifène suivi de 3 ans d'anastrozole. Les 3 500 patientes prévues ont déjà été recrutées. Les résultats seront publiés quand le nombre nécessaire d'événements sera atteint.

NSAS BC

Cette étude a été initiée au Japon. Elle s'adresse à des femmes ménopausées qui reçoivent

À la lumière de la recherche et des essais thérapeutiques en cours, quels seront les futurs concepts thérapeutiques ?

du tamoxifène dans un cadre adjuvant depuis 1 à 4 ans. Ces patientes sont randomisées entre deux traitements : tamoxifène ou anastrozole pendant 1 à 4 ans afin d'atteindre une durée totale de traitement de 5 ans. Il est prévu de recruter 2 500 patientes.

Il est évident que nous rentrons dans une ère nouvelle de l'hormonothérapie adjuvante : la prise de tamoxifène pendant 5 ans peut être considérée comme suboptimale. La question que l'on se pose est de savoir la vraie raison du bénéfice obtenu par le remplacement du tamoxifène par un inhibiteur de l'aromatase : est-ce dû à la thérapeutique séquentielle qui va prendre en charge les cellules tamoxifène-résistantes ou est-ce dû tout simplement à l'introduction d'un inhibiteur de l'aromatase ? En d'autres termes, si l'on sait que 2 à 3 ans de tamoxifène suivi de 2 à 3 ans d'un inhibiteur de l'aromatase est plus efficace que 5 ans de tamoxifène, comment se comparera ce bras d'hormonothérapie séquentielle par rapport à 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase ? Cette question sera résolue par les résultats de deux essais en cours :

- **L'essai BIG** qui va être capital pour les cancérologues dans l'établissement de la stratégie de l'hormonothérapie en phase métastatique ou adjuvante. Cette étude comporte quatre bras qui comparent :

- tamoxifène : 5 ans ;
- tamoxifène 2 ans suivi de létrozole 3 ans ;
- létrozole 2 ans suivi de tamoxifène 3 ans ;
- létrozole : 5 ans.

- **L'essai TEAM**, après aménagement, qui comporte deux bras et qui va comparer

- tamoxifène : 2 ans et demi suivi d'exémestane : 2 ans et demi ;
- exémestane : 5 ans.

2. Essais d'hormonothérapie adjuvante d'une durée supérieure à 5 ans

Le problème de la durée optimale de l'hormonothérapie adjuvante a été abordé pour le tamoxifène par plusieurs études dont les résultats ont été parfois contradictoires.

- **L'essai du NSABPB14** [21], qui a comparé 5 ans à 10 ans de tamoxifène chez les patientes N (-), a démontré que la durée optimale était de 5 ans.

- **L'étude de Delozier** [22] a montré que 7 ans de tamoxifène était mieux que 3 à 4 ans.

- **L'étude canadienne MA17** [23] a voulu évaluer le bénéfice que pouvait apporter la prise de 5 ans de létrozole après 5 ans de tamoxifène : les résultats ont montré que la prolongation de l'hormonothérapie adjuvante avec un inhibiteur de l'aromatase diminuait le taux de rechutes de 43 % et améliorerait significativement la survie des patientes N (+). Les mêmes interrogations se posent : ce bénéfice est-il dû à la séquentialité ou à l'introduction d'un inhibiteur de l'aromatase. La réponse pourrait venir d'un essai qui comparerait 5 ans à 10 ans d'un inhibiteur de l'aromatase.

Des durées encore plus longues sont en cours d'exploration : ainsi le bras de l'étude MA17 qui a été sélectionné pour recevoir 5 ans de létrozole est actuellement randomisé entre l'arrêt à 5 ans ou la prolongation à 10 ans.

La chimiothérapie (CT) adjuvante

La *méta-analyse d'Oxford*[24] a publié récemment la mise à jour de l'analyse qu'ils avaient réalisé en 2000 (*tableau V*). La réduction du risque de rechute et de décès varie avec le protocole de chimiothérapie choisi.

L'essai thérapeutique du groupe GFEA 05 a pratiquement imposé un consensus en France pour les protocoles fondés sur les anthracyclines : 6 FEC 100 (la posologie de l'épirubicine étant de 100 mg/m²) est la chimiothérapie la plus souvent utilisée chez les malades N (+).

Le seul travail en cours dans ce domaine est celui

qui est intitulé PACS 05 qui s'adresse aux patientes N (-) et qui compare 6 FEC100 à 4 FEC100.

Tableau V. Diminution relative du risque de rechute et de décès.

	Diminution relative du risque de		
	Rechute	Décès spécifique	Décès
CT vs pas de CT			
Monochimiothérapie	14 ± 4	5 ± 5	3 ± 5
Protocoles CMF	24 ± 2	16 ± 3	15 ± 3
Protocoles anthracyclines	24 ± 3	20 ± 4	17 ± 3
Total	22 ± 2	15 ± 2	13 ± 2
ET "plus vs moins"			
6 mois vs plus	3 ± 6	-4 ± 6	-2 ± 6
Anthracyclines vs CMF	11 ± 3	16 ± 3	15 ± 3
CT vs pas de CT : < 50 ans			
CMF	41 ± 4	34 ± 5	31 ± 5
Anthracyclines.	33 ± 8	26 ± 9	25 ± 9
CT vs pas de CT : 50 - 59 ans			
CMF	19 ± 3	10 ± 3	10 ± 3
Anthracyclines	21 ± 4	17 ± 5	14 ± 4

Questions soulevées par les experts désignés pour établir les futures "Recommandations"

- Facteurs pronostiques.
- Facteurs prédictifs.
- Place de la CT dans la séquence thérapeutique :
 - délai entre chirurgie et CT ;
 - séquence de la CT et de la RT;
 - séquence de la CT et de l'HT.
- Modalités d'administration.
 - nombre de cures et durée ;
 - dose et intervalle ;
 - concomitant ou séquentiel ;
 - médicaments ;
 - le protocole doit-il être différent selon la gravité de la maladie ?
 - quels protocoles ?
 - toxicités à court, moyen et long terme.

À la lumière de la recherche et des essais thérapeutiques en cours, quels seront les futurs concepts thérapeutiques ?

Essais thérapeutiques en cours et analyse de la littérature

Après avoir précisé le rôle de la chimiothérapie par le CMF et avoir montré le bénéfice qu'il y a à ajouter une anthracycline, la question qui doit être solutionnée est le rôle des taxanes. En d'autres termes : faut-il ajouter un taxane à la chimiothérapie, à qui et comment ?

Quelques résultats récents semblent apporter une réponse positive (*tableau VI*).

Tableau VI. Résultats des essais thérapeutiques qui avaient été réalisés pour évaluer le rôle des taxanes en adjuvant.

ET	Ptes	N	Suivi (m)	Bras	Risque relatif	
					SSR	SG
CALGB 9344 [25]	N+	3 121	69	C ⇒ 4 AC C ⇒ 4 AC ⇒ 4 Txl	0,83*	0,82*
NSABP B28 [26]	N+	3 060	67	C ⇒ 4 AC C ⇒ 4 AC ⇒ 4 Txl	0,83*	0,94
MDACC [27]	Op	524	48	4FAC ⇒ C ⇒ 4 FAC 4Txl ⇒ C ⇒ 4 FAC	0,83	0,86
BCIRG 001[28]	N+	1 491	55	C ⇒ 6 FAC C ⇒ 6 Txl AC	0,72*	0,70*

Op : opérables, Txl : Taxol®, Txt : Taxotère®, C : chirurgie, AC : adriamycine (60 mg) + cyclophosphamide (500 mg), * significatif < 0,05.

Ces essais montrent que l'addition d'un taxane à un protocole de chimiothérapie adjuvante comportant une anthracycline améliore très souvent la survie sans rechute et la survie des patientes N (+). Ce tableau montre aussi qu'il y a deux taxanes (Taxol® ou

Tableau VII. Essais thérapeutiques de traitements séquentiels.

Groupe	Protocole	Patientes	Nombre	État
ETItalien	4 Epi ⇒ 4 CMF 4 Epi ⇒ 4 Txt ⇒ 4 CMF	N + >3	1 200	fermé
PACS 01	6 FEC 100 3 FEC 100 ⇒ 3 Txt 100	N+	2 000	fermé
NSABPB27	4 AC ⇒ C 4 AC ⇒ 4 Txt 70 ⇒ C 4 AC ⇒ C ⇒ 4 Txt 70	TLA	2 200	fermé

Taxotère®) et deux façons de les associer (séquentielle ou combinée). De nombreux essais, explorant ces différentes voies, ont terminé la phase de recrutement et doivent nous livrer prochainement leurs résultats.

D'autres essais thérapeutiques séquentiels sont en cours de réalisation :

- **Essai du groupe ICGG** qui compare six cycles d'épirubicine (J1 + J 8) à trois cycles du même protocole suivi de trois cycles de Taxotère®.

- **Essai anglais** qui compare huit cycles de FEC à quatre cycles de FEC suivi de quatre cycles de Taxotère®.
- **Essai allemand du groupe ADEBAR** qui compare 6 FEC 120 à 4 EC suivi de 4 Taxotère®.

Essais thérapeutiques de chimiothérapie combinée : quelques études essaient de retrouver les résultats positifs du BCIRG 001.

- **Le groupe français PACS** compare 6 FEC 100 à 6 épirubicine (75) + Taxotère® (75). Cet essai a recruté 2 600 patientes et est fermé.
- **L'ECOG** compare 4 AC à 4 adriamycine + Taxotère®. Cette étude est consacrée aux patientes ayant 1 à 3 ganglions positifs ou N (-) de mauvais pronostic. Cet essai a recruté 2 900 patientes et est fermé.
- **Le groupe BIG** compare 4 adriamycine + cyclophosphamide, suivi de 3 CMF, à 4 adriamycine + Taxotère®, suivi de 3 CMF, à 4 adriamycine, suivi de 3 CMF. Cet essai a recruté 2 900 patientes et est fermé.

Deux essais thérapeutiques sont consacrés aux cancers N (-) :

- **Le groupe GEICAM** qui reproduit le même schéma que le BCIRG 001 : 6 Fac vs 6 TAC.
- **Le groupe ECOG**, déjà cité, qui associe les cancers N (-) de mauvais pronostic aux patientes ayant 1 à 3 ganglions positifs.

Conclusion

De nombreux essais tentent de répondre aux questions qui sont posées et de faire évoluer la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

- En matière de traitement néoadjuvant, nous espérons des données pour cerner le champ des indications, en dehors de la taille : âge, récepteurs d'hormone négatifs, indices de prolifération, HER2 surexprimé. Le protocole optimal semble connu avec une alternance entre une anthracycline et un taxane. On ne sait pas ce qu'il faut faire à une patiente dont la tumeur est résistante à l'adriamycine. Les études en cours nous indiqueront s'il faut faire une chirurgie conservatrice quand c'est possible et comment occuper la phase adjuvante. La place de l'hormonothérapie néoadjuvante et ses relations avec la chimiothérapie adjuvante reste à définir.

- En matière de prise en charge des patientes dont la tumeur surexprime HER2 ; les résultats des cinq essais thérapeutiques en cours nous diront si l'Herceptin® est utile en adjuvant. Si c'est le cas, il faudra rechercher le statut HER2 dès l'intervention chirurgicale primaire. Ces études nous aideront à définir s'il faut utiliser l'Herceptin® pendant ou après le taxane, durant un an ou 2 ans. On saura si le taxane peut être prescrit toutes les semaines ou toutes les 3 semaines, si l'on peut se passer d'anthracycline.

- En matière d'hormonothérapie adjuvante ; les essais en cours et à venir vont pouvoir nous renseigner s'il est préférable d'utiliser un traitement exclusif avec des inhibiteurs de l'aromatase, et combien de temps, 5 ans, 10 ans ou si il est plus judicieux de mettre en place un traitement séquentiel débutant par le tamoxifène et se terminant par un inhibiteur de l'aromatase. Nous espérons aussi que des facteurs prédictifs précis soient proposés pour choisir entre ces deux catégories thérapeutiques.

- En matière de chimiothérapie adjuvante, de nombreux essais vont probablement confir-

À la lumière de la recherche et des essais thérapeutiques en cours, quels seront les futurs concepts thérapeutiques ?

mer l'intérêt de l'utilisation des taxanes. Plusieurs questions restent en suspens :

- faut-il utiliser le Taxol® ou le Taxotère® ? Une étude comparant ces deux produits en métastatique administrés toutes les trois semaines, a démontré la supériorité du Taxotère® ;
- faut-il les utiliser en combinaison ou en séquentiel avec les anthracyclines ?
- uniquement pour les patientes N (+) ou aussi pour les tumeurs N (-) de mauvais pronostic, spécialement pour les tumeurs qui surexpriment HER2 ?

Experts de la prochaine “Recommandations pour la pratique clinique”

Fabrice André (Villejuif), Jacques Bonnetterre (Lille), Philippe Chollet (Clermont-Ferrand), Bruno Cutuli (Reims), Patricia De Cremoux (Paris), Thierry Delozier (Caen), Pierre Fumoleau (Dijon), Joseph Gligorov (Paris), Jean-Paul Guastalla (Lyon), Jean-Marc Guinebretière (St Cloud), Louis Mauriac (Bordeaux), Sylvie Menard (Milan), Jean-Baptiste Méric (Paris), Frédérique Penault-Llorca (Clermont-Ferrand), Thierry Petit (Strasbourg), Henri Roché (Toulouse), Jean-Philippe Spano (Paris), Marc Spielmann (Villejuif), Serge Uzan (Paris), Patrice Viens (Marseille),

Références bibliographiques

- [1] Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine year results from NSABPB-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96-102
- [2] Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer ; significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002;20:1456-66.
- [3] Vinholes J, Bouzid K, Salas F et al. Preliminary results of a multicenter phase III trial in Taxotere and Doxorubicine versus Fluorouracil, doxorubicine and cyclophosphamide in patients with unresectable locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:26a (abst 101).
- [4] Luporsi E, Valemme L, Coudert B et al. 6 cycle of FEC 100 vs 6 cycle of epirubicine – docetaxel as neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients: preliminary results of a randomized phase II trial of GIREC S01. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:92a(abst 355).
- [5] National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. The effect of primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and Cyclophosphamide: preliminary results of NSABP protocol B27. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69(3):210(abst 5).
- [6] Pouillart P, Fumoleau P, Romieu G et al. Final results of a phase II randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin/taxol (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:73a(abst 275).
- [7] Buzdar AU, Singletary SE, Theriault R et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3412-7.
- [8] Green MC, Buzdar AU, Smith T et al. Weekly Paclitaxel followed by FAC as primary systemic chemotherapy of operable breast cancer improves pathologic complete remission rates when compared to every 3-week paclitaxel therapy followed by FAC : final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:35a(abst 135).
- [9] Petit T, Wilt M, Velten M et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptor, Ki 67, HER2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004;40:205-11.
- [10] Amat S, Penault-llorca F, Curé H et al. Scarff-Bloom – Richardson grading : a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J of Oncology* 2002;20:791-6.
- [11] Zhang F, Yang Y, Smith T et al. Correlation between HER2 expression and response to neoadjuvant FAC chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:1758-65.

- [12] Mathieu MC, Rouzier R, Llombart-Cussac A et al. The poor responsiveness of infiltrating lobular carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer* 2004;40:342-51.
- [13] Ring A, Smith I, Webb A et al. Is surgery necessary after complete clinical remission following neo-adjuvant chemotherapy in early breast cancer?. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4540-5.
- [14] Howell A, Anderson E, Blamey R et al. The primary use of endocrine therapies; recent results *Cancer res.* 1998; 152:227-44.
- [15] Smith I and Cataliotti L on behalf of the IMPACT and PROACT trialists. Anastrozole versus tamoxifen as neo - adjuvant therapy for oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT and PROACT trials. *EBCC 2004, Abstract 2, Feb 2004.*
- [16] Eierman W, Paepke J, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of menopausal breast cancer patients with letrozole; a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-32.
- [17] Hotobagyi GN. Overview of treatment results with trastuzumab in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28(6):43-7.
- [18] Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer : results of the ATAC trial efficacy and safety update analysis. *Cancer* 2003; 98:1802-10.
- [19] Boccardo F, Rubagotti F, Amoroso D et al. Anastrozole appears to be superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. *Breast Cancer Res and Treatment* 2003;82,Suppl 1.
- [20] Combes Ch, Hall E, Gibson Let al. A randomized trial of exemestane after 2 to 3 years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
- [21] Fisher B, Dignam J, Briant J et al. Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes, estrogen receptor positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529-42.
- [22] Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
- [23] Stearns Vand Davidson NE. Adjuvant chemotherapy and chemoendocrine therapy. In *diseases of the breast: 894-919*; JR Harris, ME Lippman, M Morrow, CK Osborne, Lippincott Williams & Wilkins. third edition.
- [24] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcome from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
- [25] Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer. Results from NSABP B28. *Proc Am Society Clin Oncol* 200 ;22:12a.
- [26] Buzdar AU, Singletary SE, Valero V et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:1073-9.
- [27] Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 month follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:43a.