

Cancers du sein

● F. Dalenc*, V. Diéras**

Les communications sur le cancer du sein, certes très nombreuses, ont été plutôt pauvres, avec l'absence de grandes idées originales : suivi à plus long terme des études adjuvantes, multiples essais de phase II en métastatique étudiant pratiquement toutes les associations possibles à base de taxanes. Les nouveaux traitements ciblés, plus prometteurs (anti-VEGF, anti-EGF...), ont été présentés lors des sessions de pharmacologie sur les nouvelles molécules. Pour les facteurs prédictifs, il faut noter la validation des techniques de détection pour la surexpression de HER2 dans la réponse au trastuzumab (Herceptin®) et les communications sur la maladie micrométastatique.

FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIFS

HER2

L'étude du GUN (Bianco, *abstr.* 289), présentée à l'ASCO 1998, a été actualisée avec un suivi à 20 ans. L'auteur retrouve un effet délétère du tamoxifène administré pendant deux ans dans la population HER2+ par rapport au groupe HER-. Cet effet n'est plus retrouvé si les patientes reçoivent une chimiothérapie adjuvante par CMF. Cette étude présente donc des résultats différents de ceux du CALGB 8541 (Muss, *abstr.* 256, ASCO 1999), qui montraient l'absence d'interaction entre tamoxifène et surexpression de HER2 chez les patientes recevant une chimiothérapie de type FAC. Le rôle du tamoxifène dans cette population est donc incertain. Une conclusion définitive est difficile en raison de différents problèmes : standardisation de la méthodologie et de la définition de la valeur prédictive en fonction du traitement administré (hormonothérapie exclusive ou association chimiothérapie-hormonothérapie). Dans le cas de l'association radio-chimiothérapie, la chimiothérapie administrée (anthracyclines, taxanes) peut entraîner des résultats différents. En situation métastatique, HER2 facteur sérique est corrélé à une mauvaise réponse à l'hormonothérapie (Lipton, *abstr.* 274). Cette étude rétrospective porte sur 566 patientes enrôlées dans deux essais d'hormonothérapie de deuxième ligne. Le facteur sérique HER2 s'est révélé élevé dans 30 % des cas (168/566). Les patientes présentant une élévation de HER2 sérique ont significativement un taux de réponse plus bas, un temps jusqu'à progression plus court et une survie moins bonne. Chez les patientes présentant une réponse, la durée est également plus courte dans la population HER2+ ($p < 0,0001$). En analyse multivariée, HER2 sérique

reste un facteur prédictif de la réponse à l'hormonothérapie. Cette présentation est intéressante, mais la principale critique réside dans le fait que l'auteur étudie les patientes en état d'échec d'hormonothérapie (deuxième ligne), ce qui peut introduire un biais de sélection. Par ailleurs, une méta-analyse réalisée par De Laurentiis (*abstr.* 300) à partir de 7 études (1 110 patientes) conclut que les cancers du sein surexprimant HER2 sont résistants à l'hormonothérapie.

Plusieurs communications ont souligné l'importance de la méthode de détermination de la surexpression de HER2 pour sélectionner les patientes pouvant bénéficier d'un traitement par Herceptin®. Les résultats de trois grands essais d'Herceptin® suggèrent une relation entre la surexpression de HER2 (2+ et 3+) et la réponse au traitement (Mass, *abstr.* 291). Une étude rétrospective a été réalisée pour mieux préciser la concordance entre les méthodes FISH et immunohistochimiques (IHC) et la relation entre le score FISH et la réponse clinique. La concordance est de 82 % (IC 95 % : 79-85 %) entre les deux méthodes (tableau I). Un score 3+ en immunohistochimie présente une concordance très élevée avec la méthode FISH (89 %). L'amplification de HER2 déterminée par FISH se révèle être un facteur prédictif de la réponse à Herceptin® plus précis qu'une surexpression en immunohistochimie (tableaux II et III). Les patientes qui présentent un score IHC 2+ et une FISH+ présentent le même taux de réponse que les patientes IHC 3+.

Tableau I. Concordance entre immunohistochimie et FISH.

N = 529	Score IHC			
	0	1+	2+	3+
FISH				
Négative	207	28	67	21
Positive	7	2	21	176
% amplifié	3 %	7 %	24 %	89 %

Tableau II. Herceptin® en monothérapie en deuxième et troisième lignes.

	RO (IC 95 %) FISH+	RO (IC 95 %) FISH-
2 ^e et 3 ^e lignes n = 142		
IHC 2+ (n = 35)	20 %	0 %
IHC 3+ (n = 107)	20 %	0 %
IHC 2+/3+	20 % (12-28 %)	0 % (0-7 %)
1 ^{re} ligne n = 62		
IHC 2+/3+	41 % (26-56 %)	5 % (0-14 %)

* Institut Claudius-Regaud, Toulouse.
** Institut Curie, Paris.

Tableau III. Première ligne de chimiothérapie ± Herceptin®.

IHC 2+/3+ N = 366	RO (IC 95 %) FISH+	RO (IC 95 %) FISH-
Chimiothérapie	27 % (29-35 %)	39 % (26-52 %)
Chimiothérapie + Herceptin®	54 % (45-63 %)	41 % (27-55 %)

Insulinémie

L'insulinémie est un facteur pronostique puissant dans les cancers du sein. Une étude canadienne (*Goodwin, abstr. 272*) a montré que l'insulinémie prédisait la rechute à distance et la survie dans les cancers du sein T1-3 N0-1 M0. Ce facteur pronostique persiste après ajustement pour l'obésité et les autres facteurs pronostiques classiques, et également après administration d'une chimiothérapie adjuvante et de tamoxifène.

PET scan

Le PET scan permet de prédire la réponse à l'hormonothérapie (*Mortimer, abstr. 311*) et de différencier le phénomène de *flare up* de la progression. Cette réponse peut être évaluée par PET scan dix jours après le début du traitement par tamoxifène, et permettrait de sélectionner les patientes RH+ candidates à une hormonothérapie.

Maladie micrométastatique

Les études de Solemayer (*abstr. 301*) et Braun (*abstr. 305B*) ont confirmé la valeur pronostique forte des micrométastases médullaires (*tableau IV*). Cette détection pourrait permettre une meilleure stratification des patientes lors du diagnostic initial et le monitoring d'un traitement plus ciblé. En effet, Pantel (*abstr. 303*) a démontré dans son étude l'impact pronostique de la persistance de micrométastases médullaires après chimiothérapie et la possibilité de cibler ces micrométastases par un traitement par un anticorps. Cette hypothèse est étudiée dans une combinaison séquentielle de chimiothérapie et d'anticorps (edrecolomab) dans les cancers du sein avec envahissement ganglionnaire.

Tableau IV. Micrométastases médullaires.

	n	BM+	Suivi	Survie globale BM-/BM+	Facteur prédictif indépendant
Solemayer (<i>abstr. 301</i>)	727	43 %	7 ans	p < 0,001	oui
Braun (<i>abstr. 305B</i>)	552	36 %	3 ans	92 % vs 49 % p < 0,0001	oui

TRAITEMENT LOCAL

En séance plénière a été présenté un essai randomisé comparant deux schémas de fractionnement de radiothérapie après tumorectomie dans les cancers du sein sans envahissement ganglionnaire (*Whelan, abstr. 5*). Mille deux cent trente-quatre patientes ont été randomisées entre deux bras : bras A

(42,5 Gy en 16 fractions en 22 jours) et bras B (50 Gy en 25 fractions en 35 jours). Les résultats cosmétiques à court et long terme sont identiques dans les deux bras. Cette étude suggère que le schéma court (trois semaines) représente une alternative acceptable au schéma long (cinq semaines). Ce schéma est plus attractif car moins astreignant pour les femmes et, de plus, il nécessite moins de ressources (ce qui permettrait de traiter 50 % de femmes en plus).

TRAITEMENT ADJUVANT

Les résultats du FASG 06 ont été présentés par H. Roché. Cet essai compare une hormonothérapie (triptoréline 3,75 mg/mois + TAM 30 mg/j pendant trois ans) à une chimiothérapie de type FEC50 chez les patientes préménopausées avec envahissement ganglionnaire (N+ 1-3) et récepteurs hormonaux positifs. Trois cent trente-trois patientes ont été randomisées, 331 sont évaluable, 324 ont été traitées. Les caractéristiques sont bien équilibrées entre les deux bras (âge, chirurgie, taille tumorale, récepteurs hormonaux, N+), sauf en ce qui concerne le SBR : SBR2 59,2 % dans le bras hormonothérapie contre 70,1 % dans le bras chimiothérapie (p = 0,06). La compliance au traitement a été bonne dans les deux bras. Une aménorrhée a été observée chez 50 % des patientes traitées par FEC. Avec un suivi médian de 54 mois (4-102), les résultats montrent un meilleur temps jusqu'à progression pour le bras hormonothérapie (*tableau V*).

Tableau V. Résultats du FASG 06.

	TAM LHRH	6 FEC50	p
Rechute (%)	13,5	19,0	
SSR (%)	91,7	80,9	0,12
TTP médian (mois)	49,5	31,7	0,015
Décès (%)	4,3	7,7	
Survie globale (%)	97	92,9	0,18

Cependant, sur le plan statistique, le nombre de patientes est insuffisant pour détecter une différence de 10 %. La castration associée à un traitement par tamoxifène pendant trois ans est une possibilité (moins de 8 % d'arrêts pour effets secondaires mineurs). L'aménorrhée induite par le traitement FEC est un bon facteur prédictif pour les patientes présentant une tumeur RH+. Dans le bras FEC, la survie sans maladie et la survie globale diminuent de 23 à 15 % et de 8,5 à 7 % respectivement en faveur du groupe présentant une aménorrhée. Cette étude confirme l'essai autrichien CMF vs castration + tamoxifène, mais avec un bras contrôle anthracycline (ASCO 1999). Une castration temporaire avec traitement par tamoxifène pendant trois ans pourrait représenter une alternative au traitement de chimiothérapie dans une population hormonosensible. Une étude en cours de l'IBCSG chez les patientes non ménopausées après traitement adjuvant compare tamoxifène pendant cinq ans versus tamoxifène-goséréline pendant cinq ans.

Le protocole NSABP B-21 (Wolmark, *abstr.* 271) pose la question du rôle du tamoxifène et de la radiothérapie dans les cancers du sein < 1 cm, sans envahissement ganglionnaire, traités par tumorectomie : le tamoxifène ne remplace pas la radiothérapie dans le contrôle de la rechute locale, et l'association radiothérapie-tamoxifène est supérieure en termes de diminution de la rechute locale. Par ailleurs, le tamoxifène réduit l'incidence des cancers du sein controlatéraux.

Le suivi à long terme de **l'étude suédoise comparant tamoxifène deux ans versus cinq ans** chez 4 183 patientes postménopausées (Cristensen, *abstr.* 276) confirme qu'une durée de cinq ans est supérieure à une durée de deux ans en termes de survie globale et de survie sans récurrence. L'analyse en sous-groupes montre un bénéfice en survie sans récurrence du tamoxifène cinq ans, quel que soit le statut ganglionnaire. Le bénéfice est meilleur chez les patientes RO+ (absence de bénéfice pour les patientes RO-). Chez les patientes dont le statut des deux récepteurs est connu, le bénéfice est meilleur chez les RO+ RP+ et apparaît faible chez les patientes RO+ RP-. Cela s'écarte de l'idée générale que les récepteurs à la progestérone ont peu de valeur dans la prédiction de la réponse à l'hormonothérapie.

L'IBCSG pose la question de la nécessité d'une chimiothérapie adjuvante chez les patientes postménopausées sans envahissement ganglionnaire recevant du tamoxifène (Castiglione-Gertsch, *abstr.* 281). Trois cycles de CMF suivis de tamoxifène se révèlent meilleurs que le tamoxifène seul. Dans une analyse en sous-groupes, le bénéfice n'apparaît que pour les patientes RO- (mais certaines sont RP+). On ne peut pas conclure définitivement à l'absence d'indication de la chimiothérapie chez les patientes RO+ alors que le NSABP B-20 montrait un bénéfice dans cette population.

Un essai italien pose la question du **changement d'hormonothérapie adjuvante après trois ans de tamoxifène** (Boccardo, *abstr.* 273). Les patientes postménopausées (n = 662), avec ou sans envahissement ganglionnaire, RH+ ou inconnus, et ayant pu recevoir une chimiothérapie adjuvante sont randomisées entre poursuite du tamoxifène pendant deux ans et aminoglutéthimide (AG) (Orimétène® 250 mg, sans hydrocortisone) pendant deux ans. Les patientes recevant l'aminoglutéthimide après TAM présentent la même survie sans récurrence, mais une survie globale plus longue par rapport à celles poursuivant le tamoxifène. L'amélioration de la survie est en relation avec une augmentation de la mortalité non liée au cancer chez les femmes continuant le tamoxifène et avec un meilleur pronostic des patientes qui rechutent sous AG. En fait, les patientes qui poursuivent le TAM rechutent plus tôt, présentent un risque accru de rechute à distance et un risque plus élevé de métastases viscérales. Les effets secondaires sont plus fréquents et plus sérieux dans le bras AG, conduisant à un arrêt plus fréquent du médicament (troubles digestifs, rashs cutanés, fatigue). Cependant, les événements cardiovasculaires sont plus nombreux et plus sévères dans le bras TAM. Les nouveaux inhibiteurs de l'aromatase étant mieux tolérés que

l'aminoglutéthimide, des essais d'hormonothérapie séquentielle en situation adjuvante sont en cours : l'étude du NSABP B-33, qui compare, après cinq ans de tamoxifène, exemestane versus placebo, et, en France, l'essai PAC02 de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer qui, après trois ans de tamoxifène, compare exemestane deux ans versus poursuite du tamoxifène, de même que l'essai de l'ICCG 96.

Un essai du GABG (Maas, *abstr.* 283) comparait, dans une population non définie (âge, N+ 1-9), **3 CMF versus 6 CMF**. La survie est identique, mais il s'agit d'un petit essai avec un fort taux d'inéligibilité, sans puissance statistique.

Les résultats du NSABP B-23 ont été présentés par Fisher (*abstr.* 277). Cet essai à quatre bras compare une chimiothérapie avec ou sans tamoxifène chez les patientes sans envahissement ganglionnaire, récepteurs hormonaux négatifs. Deux mille huit patientes ont été randomisées en quatre bras : CMF ± TAM, anthracyclines (AC) ± TAM, six cycles de CMF et 4 cycles d'anthracyclines (AC). Les résultats dans les quatre bras sont identiques en termes de survie sans rechute et de survie globale (**tableau VI**).

Il n'y a pas de différence entre les patientes ayant reçu du CMF et celles ayant reçu l'AC. L'addition de tamoxifène ne présente pas d'avantage par rapport à la chimiothérapie seule dans cette population RH-.

Tableau VI. Résultats du NSABP B-23.

	CMF x 6 + placebo	CMF x 6 + TAM	AC x 4 + placebo	AC x 4 + TAM
Survie sans récurrence (%)	82,7	82,7	82,9	82,0
Taux*	3,7	3,9	3,6	4,0
Survie (%)	88,5	89,4	90,2	91,3
Taux*	2,3	2,2	1,9	2,0

* Événements pour 100 patientes par an.

L'équipe du MD Anderson a présenté les résultats préliminaires **d'un essai avec le paclitaxel en adjuvant** (Thomas, *abstr.* 285). Les patientes présentant une tumeur du sein opérable T1-3 N0-1 M0 (n = 524) étaient randomisées entre deux bras : paclitaxel 4 cycles, puis FAC 4 cycles ou FAC 8 cycles. Les patientes pouvaient recevoir les quatre premiers cycles en néoadjuvant, puis réalisation de la chirurgie et poursuite de la chimiothérapie avec quatre cycles supplémentaires (n = 174). Trois cent cinquante patientes ont été traitées en adjuvant. Le tamoxifène était administré à toutes les patientes de plus de 50 ans avec récepteurs hormonaux positifs. Les résultats du traitement néoadjuvant ont été publiés dans le *Journal of Clinical Oncology* en 1999. Le suivi médian est de 43,5 mois (5-71). Sur ces résultats préliminaires (**tableau VII**), il semble exister une tendance à un risque réduit de rechute dans le bras paclitaxel par rapport au traitement par 8 cycles de FAC, mais la différence n'est pas statistiquement significative. Cette réduction semble indépendante du statut des récepteurs hormonaux. L'impact sur la survie reste à déterminer. C'est la

Tableau VII. Paclitaxel en adjuvant.

	N	Rechutes	SSR %	P
FAC	259	43	81,5	0,2
Paclitaxel → FAC	265	32	85,2	

Résultats estimés à quatre ans. Analyse en intention de traiter.

deuxième étude de paclitaxel en adjuvant. Son intérêt réside dans le fait que le nombre de cycles de chimiothérapie est identique dans les deux bras, à la différence de l'étude du CALGB, qui introduisait le biais de la durée de traitement.

Enfin, à noter que les patientes qui participent à des essais randomisés en adjuvant présentent une meilleure survie ($p = 0,0001$) en analyse multivariée prenant en compte tous les facteurs pronostiques connus (*Gnant, abstr. 287*).

Diel (*abstr. 314*) a présenté une actualisation de son étude sur le rôle potentiel des bisphosphonates dans la réduction des métastases (suivi de 53 mois). Trois cent deux patientes avec un cancer du sein présentant des cellules tumorales dans la moelle osseuse ont été randomisées entre clodronate 1 600 mg per os pendant deux ans et observation. L'auteur conclut que l'effet prophylactique du clodronate sur les métastases osseuses se poursuit, mais que le bénéfice semble s'amenuiser (*tableau VIII*). L'effet sur les métastases viscérales n'est plus observé. L'année dernière, à l'ASCO, Saarto avait démontré un effet inverse (plus de métastases dans le bras clodronate). Le rôle d'un traitement par bisphosphonate en adjuvant demande à être établi par des essais multicentriques. Il est nécessaire de déterminer les facteurs prédictifs (biopsie osseuse positive ?), l'agent optimal, la dose, le schéma et la durée de traitement.

Tableau VIII. Bisphosphonates en adjuvant.

	Clodronate	Contrôle	p
Métastases à distance	23 %	36 %	0,022
Métastases osseuses	14 %	24 %	0,044
Métastases viscérales	17 %	25 %	0,091
Décès	9 %	23 %	0,002

CHIMIOTHÉRAPIE INTENSIVE

Après les présentations multiples de l'ASCO 1999 et "l'affaire Bezwoda", l'intensification thérapeutique n'était pas vraiment d'actualité dans ce congrès. L'équipe hollandaise a présenté les résultats préliminaires d'une phase III randomisée de chimiothérapie intensive dans les cancers du sein avec un envahissement ganglionnaire important ($N+ > 4$) (*Rodenhuis, abstr. 286*). Le traitement comparait 5 FEC90 à 5 FEC90 + intensification selon le protocole CTC (cyclophosphamide 6 g/m², thiotépa 480 mg/m², carboplatine 1 600 mg/m²). Aucune des patientes dans le bras conventionnel n'a reçu une

chimiothérapie à fortes doses, et 94 % des patientes dans le bras intensif ont reçu le protocole CTC. Huit cent quatre-vingt-cinq patientes ont été randomisées : 570 avaient 4-9 N+ et 315 plus de 10. Le traitement intensif a été bien toléré ; il y a eu 4 décès non liés au cancer ($< 1\%$). Les résultats préliminaires montrent un bénéfice modéré pour la chimiothérapie intensive (réduction du risque de rechute : 0,20). L'analyse planifiée de 284 premières patientes montre un bénéfice en survie sans récurrence et en survie globale en faveur du bras intensif. L'analyse définitive sera disponible en juillet 2002.

CANCERS DU SEIN MÉTASTATIQUES

Hormonothérapie

Une étude de phase II randomisée entre exemestane (Aromasin®) et tamoxifène a été réalisée en première ligne métastatique chez des patientes RH+ ou inconnus (*Paridaens, abstr. 316*). La tolérance est satisfaisante. L'activité antitumorale est présentée dans le *tableau IX*. Une large étude de phase III est en cours en première ligne métastatique. Il est prévu d'évaluer l'activité de l'exemestane après progression sous un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien.

Tableau IX. Phase II randomisée exemestane versus tamoxifène en première ligne métastatique.

	Exemestane N = 31		Tamoxifène N = 32	
RC	3/31	10 %	1/32	3 %
RP	10/31	32 %	4/32	13 %
RO	13/31	42 %	5/32	16 %
MS	5/31	16 %	5/32	15 %
TTP (mois)	8,9		5,2	

Chimiothérapie

De très nombreux essais de phase II associant les taxanes à des anthracyclines et à d'autres drogues en situation néoadjuvante ou métastatique ont été présentés en poster. Quelques phases III ont été présentées en session orale.

La question de l'intérêt de l'augmentation de la dose-densité dans les cancers du sein métastatiques en première ligne a été posée par Scharfberg (*abstr. 278*). Les patientes sont randomisées en deux bras : association adriamycine 45 mg/m²-docétaxel 75 mg/m² toutes les trois semaines quatre cycles (SIM) versus adriamycine 90 mg/m² tous les 14 jours deux cycles, puis trois cycles de docétaxel 100 mg/m² tous les 14 jours (SEQ). La dose-intensité médiane et la dose cumulée sont identiques dans les deux bras, mais la dose-densité est supérieure dans le bras SEQ. Les neutropénies ont été plus importantes dans le bras SIM (69 % versus 44 %, $p = 0,006$), mais une toxicité cutanée a été observée chez 15 % des patientes, dont 3 de grade 4 (syndrome pieds-mains et rashes diffus), dans le bras SEQ. L'activité tumorale est similaire dans les deux bras : SIM 66 %, SEQ 65 %. L'approche séquentielle avec augmentation de la dose-densité et facteurs de croissance n'apporte pas d'avantages sur le schéma standard d'association.

L'essai de l'EORTC comparait adriamycine-paclitaxel (AT) versus adriamycine-cyclophosphamide (AC) en première ligne métastatique (*Biganzoli, abstr. 282*). Les patientes en première ligne métastatique pouvaient avoir reçu une chimiothérapie adjuvante sans anthracyclines si l'intervalle libre était supérieur à six mois. L'adriamycine était administrée à la dose de 60 mg/m² dans les deux bras, le paclitaxel à 175 mg/m² en perfusion de trois heures (AT) et le cyclophosphamide à 600 mg/m² (AC). En cas de bonne tolérance dans le bras AT, la dose de paclitaxel pouvait être augmentée à 200 mg/m². À l'inverse, une réduction de doses était programmée en cas de toxicité (paclitaxel 150 et 135 mg/m²). Les caractéristiques sont bien équilibrées entre les deux bras ; 36 % des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante et l'intervalle libre est supérieur à un an dans plus de 70 % des cas. Le protocole AT ne montre pas de différence en termes de réponse objective (58 % versus 54 %, p = 0,51), de temps jusqu'à progression (6 mois versus 5,9 mois, p = 0,69). Il y a plus de neutropénies fébriles dans le bras AT (32 % versus 9 %) ayant conduit à une réduction des doses plus importante. La dose-intensité et la dose cumulée d'adriamycine ont été plus basses dans le bras AT. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence des cardiopathies (AT 3 % versus AC 1 %).

Une étude multicentrique de phase III a comparé en première ligne métastatique le protocole EC (épirubicine 60 mg/m²-cyclophosphamide 600 mg/m²) **au protocole ET** (épirubicine 60 mg/m²-paclitaxel 175 mg/m² en perfusion de trois heures) toutes les trois semaines, six à dix cycles (*Luck, abstr. 280*). Le taux de réponse est de 46 % pour l'ET et de 40 % pour l'EC (différence non significative). Le temps jusqu'à progression est de 39 semaines pour l'ET et de 32 semaines pour l'EC (log rank à 0,08, Peto-Wilcoxon à 0,0075). Le **tableau X** présente les différents essais randomisés

comparant une association taxane-anthracycline à une chimiothérapie classique à base d'anthracycline.

TRASTUZUMAB (HERCEPTIN®)

Herceptin® a été étudié **en première ligne thérapeutique des cancers du sein avec surexpression de HER2** (*Vogel, abstr. 275*). Les cancers du sein métastatiques avec une surexpression de HER2 en immunohistochimie (IHC 2+ ou 3+) étaient traités avec Herceptin® en monothérapie (4 mg/kg dose de charge, puis 2 mg/kg/semaine ou 8 mg/kg puis 4 mg/kg/semaine). Avec un taux de réponse objective de 26 %, Herceptin® est actif dans les cancers du sein métastatiques. Les taux de réponse sont identiques dans les deux bras. Herceptin® est bien toléré. Les patientes présentant une surexpression de HER2 en IHC 2+ n'ont pas présenté de réponse objective. La détection de l'amplification par FISH est prédictive de la réponse (FISH+ 41 %, FISH- 5 %).

Une étude de phase II associant Herceptin® et vinorelbine (Navelbine®) dans les cancers du sein métastatiques HER2+ a été réalisée (*Burstein, abstr. 392*). Les patientes pouvaient avoir reçu au maximum deux lignes de chimiothérapie pour maladie métastatique. Le traitement associait Herceptin® 4 mg/kg i.v. dose de charge puis 2 mg/kg/semaine à Navelbine® 25 mg/m²/semaine, avec ajustement des doses en fonction de la neutropénie. Le taux de réponse objective est de 75 %, 80 % chez les patientes HER2+ IHC 3+, 84 % en première ligne métastatique, 64 % en deuxième ligne métastatique. Les réponses sont observées chez les patientes lourdement prétraitées et présentant des métastases viscérales (63 % de métastases hépatiques). L'association est bien tolérée : l'effet secondaire principal est représenté par la neutropénie, facilement contrôlée par l'ajustement des doses. Il n'y a pas eu de toxicité cardiaque. ■

Tableau X. Études randomisées d'associations taxane-anthracycline versus associations anthracycline-cyclophosphamide.

Étude	RO (%)	TTP (mois)	Survie
Sledge et al. : A vs T vs AT	33 vs 34 vs 46	6,2 vs 5,9 vs 8	20,1 vs 22,2 vs 22,4
EORTC : A vs T			
Chan et al. : A vs D	48 vs 33	5,3 vs 6,5	15 vs 14
Biganzoli et al. : AT vs AC	58 vs 54	6 vs 6,9	
Nabholtz et al. : AD vs AC	60 vs 47	9,3 vs 8	
Jassem et al. : AT vs FAC	68 vs 55	8,3 vs 6,2	23 vs 18
Luck et al. : ET vs EC	46 vs 40	9,7 vs 8	18 vs 22

A : adriamycine ; E : épirubicine ; T : paclitaxel ; D : docétaxel.