

2016 - 2017

N°

MEMOIRE

DU DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES

De pharmacie industrielle et biomédicale

Soutenu le 9 Juin 2017

par Monsieur Julien GAUDAS
né le 15/06/1989

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de:

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE



TITRE

**Place de l'estrามustine phosphate dans le traitement du cancer du sein
métastatique
et évaluation de l'expérience du centre expert des maladies du sein
de l'hôpital Tenon**



JURY

Président : Pr Pascale GAUSSEM

Membres : Pr Christine FERNANDEZ
Dr Isabelle DEBRIX
Pr Joseph GLIGOROV (directeur)

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je tiens à remercier tout particulièrement les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail :

A mon président de jury,

Pr Pascale Gaussem,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse et d'évaluer mon travail.

A mon directeur de thèse,

Pr Joseph Gligorov,

Je souhaite vous exprimer toute ma gratitude d'avoir proposé puis accepté de travailler avec moi sur ce sujet de thèse et de m'avoir encadré. Je tiens également à vous remercier pour votre disponibilité et pour le partage de vos connaissances qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Au Pr Christine Fernandez,

D'avoir accepté de juger ce travail.

Au Dr Isabelle Debrix

De m'avoir encadré durant cette année d'internat à l'hôpital Tenon. Merci pour vos conseils et votre implication. Merci également de nous avoir soutenus dans notre projet de consultations pharmaceutiques.

Je souhaiterais également remercier ma famille, qui a largement contribué à ma réussite, et plus particulièrement :

A mes parents,

Papa, Maman, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé à faire ces études.

Maman, même si tu n'es plus parmi nous, sache que tu seras toujours présente dans mon cœur.

A mon frère,

Merci « petit » frère pour ton amour et ton soutien qui ont contribué à faire ce que je suis devenu.

A ma grand-mère,

Mamie, merci d'avoir toujours été aimante et présente pour moi. Je suis heureux que tu puisses assister à cette thèse.

Merci également à tous mes amis, camarades de pharma, co-internes :

A Anastasia

Merci d'avoir été là pour moi durant ces années difficiles et de m'avoir permis de traverser les épreuves rencontrées.

A mes amis de pharmacie et mes co-internes qui ont rendu mes années d'études de pharmacie inoubliables : Baptiste, Nicolas, Doriane, Frédéric, JB, La team Tenon, Charlotte, Mathilde, Laure Anne, Anne, Daphnée et tous les autres.

A Charles,

Une pensée pour toi qui es parti trop tôt...

RÉSUMÉ

Les cancers du sein sont la première cause de mortalité chez la femme. La majorité des décès ont lieu lorsque le cancer est au stade métastatique, concernant près de 30% des patientes que ce soit dès le diagnostic ou dans les suites d'une rechute d'un cancer primitif. Les cancers du sein métastatiques sont considérés comme incurables, et peuvent être assimilés à une maladie chronique contrôlée par des stratégies de traitements séquentiels. Néanmoins la stratégie thérapeutique n'est définie que pour les premières lignes de traitement. Au-delà, aucune séquence d'administration optimale n'est connue et le choix de la molécule dépend, des préférences de chaque patiente, du profil de toxicité, des antécédents de traitements et des éventuels effets indésirables résiduels.

L'estramustine phosphate (EMP) (ESTRACYT®) est un agent cytotoxique administré par voie orale, composé un œstradiol couplé à une moutarde azoté. Il est autorisé pour le traitement des cancers de la prostate métastatique. Son mécanisme d'action passe par une inhibition des microtubules et les études précliniques montrent une efficacité sur des lignées cellulaires de cancers mammaires. Durant ces 40 dernières années, quelques essais cliniques ont exploré l'efficacité de l'EMP dans les cancers du sein, néanmoins le nombre de patientes exposées reste limité et de nombreuses inconnues persistent quant au positionnement dans la stratégie thérapeutique et la population cible, liée à la faible participation de la composante oestrogénique dans le mécanisme d'action de l'EMP.

Afin d'apporter des données supplémentaires, une étude rétrospective incluant les patientes traitées depuis 2009 par EMP pour un cancer du sein RH+ à l'hôpital Tenon a été conduite. L'EMP a été administré chez une population de 30 patientes lourdement prétraitées, avec un taux de réponse de 53,3% et un TTF de 5,5 mois. La tolérance du traitement a été comparable aux données connues. Ces données sont encourageantes et incitent à poursuivre le développement de l'EMP dans le cancer du sein. Néanmoins, l'augmentation de l'incidence des événements thromboemboliques lors d'un traitement par EMP vient limiter son potentiel d'utilisation.

Des études comparatives dans d'autres populations que les cancers RH+ permettraient de mieux positionner l'EMP dans la stratégie de traitement.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
RÉSUMÉ	4
TABLE DES MATIERES.....	5
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	8
GLOSSAIRE	10
1. PREMIERE PARTIE : LES CANCERS DU SEIN	11
1.1. EPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS DU SEIN EN FRANCE	11
1.1.1. <i>Evolution de l'incidence et de la mortalité¹</i>	11
1.1.2. <i>Facteurs de risque</i>	12
1.1.2.1. Age et sexe	13
1.1.2.2. Facteurs héréditaires	13
1.1.2.3. Facteurs hormonaux.....	14
1.1.2.4. Facteurs hygiéno-diététiques	15
1.1.2.5. Facteurs environnementaux	16
1.1.2.6. Facteurs carcinologiques	17
1.1.2.7. Autres facteurs de risque.....	17
1.1.3. <i>Epidémiologie du cancer du sein métastatique</i>	17
1.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES CANCERS DU SEIN.....	19
1.2.1. <i>Anatomie du sein</i>	19
1.2.2. <i>Processus de cancérogenèse</i>	21
1.2.2.1. Processus local	21
1.2.2.2. Processus métastatique.....	24
1.3. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DES CANCERS DU SEIN	24
1.3.1. <i>Dépistage des cancers du sein</i>	24
1.3.1.1. Dépistage organisé.....	24
1.3.1.2. Dépistage individuel.....	25
1.3.2. <i>Outils de diagnostic des cancers du sein</i>	25
1.3.2.1. Examen clinique	25
1.3.2.2. Mammographie, échographie	26
1.3.2.3. Examens d'anatomopathologie	26
1.3.2.4. Bilan d'extension.....	27
1.3.3. <i>Facteurs prédictifs et pronostics des cancers du sein</i>	27
1.3.3.1. Facteurs cliniques	27
1.3.3.2. Facteurs histopathologiques.....	28
1.3.3.3. Biomarqueurs.....	29
1.3.4. <i>Facteurs prédictifs et pronostics du cancer du sein métastatique</i>	30
1.3.4.1. Facteurs cliniques	30
1.3.4.2. Facteurs histologiques	31
1.3.4.3. Facteurs biologiques	32
1.3.4.4. Facteurs thérapeutiques.....	32
1.3.5. <i>Classifications des cancers du sein</i>	33
1.3.5.1. Classification Clinique	33

1.3.5.2.	Classification histologique	34
1.3.5.3.	Classification moléculaire	35
1.4.	STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DES CANCERS DU SEIN	35
1.4.1.	<i>Schémas de prise en charge</i>	35
1.4.1.1.	Cancers de stades localisés	37
1.4.1.2.	Cancers localement avancés (stade I à III)	37
1.4.1.3.	Cancers métastatiques.....	39
1.4.2.	<i>Chirurgie</i>	39
1.4.2.1.	Chirurgie de la tumeur mammaire	39
1.4.2.2.	Chirurgie des aires ganglionnaires	40
1.4.2.3.	Chirurgie reconstructrice	40
1.4.3.	<i>Radiothérapie</i>	40
1.4.4.	<i>Traitements systémiques</i>	41
1.4.4.1.	Chimiothérapie	41
1.4.4.2.	Traitements antihormonaux	42
1.4.4.3.	Cancer du sein HER2+	43
1.4.5.	<i>Suivi au long terme</i>	44
1.5.	STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DU CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE.....	45
1.5.1.	<i>Cancer du sein RH+</i>	46
1.5.1.1.	Pharmacologie	46
1.5.1.2.	Stratégie thérapeutique.....	50
1.5.2.	<i>Cancer du sein HER2+</i>	55
1.5.2.1.	Pharmacologie	55
1.5.2.2.	Stratégie thérapeutique.....	56
1.5.3.	<i>Cancer du sein triple négatif et hormono-résistant</i>	57
1.5.3.1.	Pharmacologie	57
1.5.3.2.	Stratégie thérapeutique.....	58
1.5.4.	<i>Soins oncologiques de support</i>	61
2.	DEUXIEME PARTIE : L'ESTRAMUSTINE PHOSPHATE	62
2.1.	PHARMACOLOGIE – DONNÉES PRÉ-CLINIQUES	62
2.1.1.	<i>Structure</i>	62
2.1.2.	<i>Pharmacocinétique</i>	62
2.1.3.	<i>Pharmacodynamie</i>	64
2.1.3.1.	Mécanisme d'action.....	64
2.1.3.2.	Pharmacologie dans le cancer de la prostate	64
2.1.3.3.	Pharmacologie dans le cancer du sein.....	65
2.1.3.4.	Association avec d'autres molécules	66
2.2.	DONNÉES CLINIQUES	67
2.2.1.	<i>Cancer de la prostate</i>	67
2.2.1.1.	Rappels sur l'évolution de la prise en charge du cancer de la prostate hormono-résistant (CPHR).....	67
2.2.1.2.	Données initiales du dossier d'AMM de l'ESTRACYT®	67
2.2.1.3.	Données cliniques sur la place de l'EMP dans le CPRC.....	68
2.2.1.4.	Place actuelle de l'EMP dans la stratégie de traitement du cancer de la prostate métastatique	72

2.2.2. <i>Cancer du sein</i>	73
2.2.2.1. Etudes d'escalade de dose (Phase I)	73
2.2.2.2. Etudes de phase 2	74
2.2.3. <i>Données de tolérance</i>	75
2.2.3.1. Cancer de la prostate	76
2.2.3.2. Cancer du sein.....	78
2.2.3.3. Evènements thromboemboliques	79
2.2.3.4. Bilan des données de tolérance.....	83
2.3. CONCLUSION	84
3. TROISIEME PARTIE : ETUDE MISE EN PLACE A L'HOPITAL TENON : BÉNÉFICE CLINIQUE DE L'ESTRAMUSTINE PHOSPHATE DANS LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE HORMONO-DÉPENDANT : ANALYSE RÉTROSPECTIVE DE DONNÉES EN VIE RÉELLE	86
3.1. PATIENTS, TRAITEMENT ET MÉTHODES	86
3.1.1. <i>Population</i>	86
3.1.2. <i>Traitement</i>	87
3.1.3. <i>Méthodes statistiques</i>	87
3.2. RÉSULTATS	87
3.2.1. <i>Caractéristiques de la population</i>	87
3.2.2. <i>Réponses observées au traitement</i>	90
3.2.3. <i>Toxicités observées durant le traitement</i>	92
4. QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION	94
BIBLIOGRAPHIE	104

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : EVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE PAR CANCER DU SEIN ENTRE 1980 ET 2012	12
FIGURE 2 : INCIDENCE ET MORTALITE DU CANCER DU SEIN PAR AGE EN 2005 ⁴	13
FIGURE 3 : PRINCIPAUX SITES METASTATIQUES D'UN CANCER DU SEIN	18
FIGURE 4 : SURVIE GLOBALE AU STADE METASTATIQUE EN FONCTION DU SOUS-TYPE MOLECULAIRE ⁴⁹	19
FIGURE 5 : ANATOMIE DU SEIN ¹¹	20
FIGURE 6 : STRUCTURE HISTOLOGIQUE D'UN LOBULE MAMMAIRE	20
FIGURE 7 : SYSTEME LYMPHATIQUE MAMMAIRE	21
FIGURE 8 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DES DIFFERENTES ETAPES DE LA CANCEROGENESE	22
FIGURE 9 : PRINCIPALES ETAPES DE LA FORMATION D'UNE METASTASE	24
FIGURE 10 : CLASSIFICATION DES LOCALISATIONS TUMORALES DES CANCERS DU SEIN	25
FIGURE 11 : MODIFICATIONS DU STATUT DES RECEPTEURS HORMONAUX ENTRE LA TUMEUR PRIMITIVE ET LES METASTASES ⁵⁰	31
FIGURE 12 : ALGORITHME GENERAL DE CHOIX DE TRAITEMENTS POUR LES CANCERS DU SEIN LOCALISES OU LOCALEMENT AVANCES ³²	37
FIGURE 13 : ALGORITHME D'ORIENTATION POUR UN TRAITEMENT ADJUVANT EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES DES TUMEURS ³²	38
FIGURE 14 : DIFFERENTES CHIRURGIES DES TUMEURS MAMMAIRES	39
FIGURE 15 : METHODE DU GANGLION SENTINELLE ⁴⁴	40
FIGURE 16 : ALGORITHME DE TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN METASTATIQUE ⁵²	45
FIGURE 17 : STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE HER2+ ⁷⁶	57
FIGURE 18 : STRUCTURE DE L'EMP ⁹⁴	62
FIGURE 19 : SCHEMA GENERAL DU METABOLISME DE L'EMP ⁹⁶	63
FIGURE 20 : ESTIMATION DE LA MEDIANE DE TTF SOUS EMP SELON LA METHODE DE KAPLAN-MEIER	90
FIGURE 21 : ESTIMATION DE LA MEDIANE DE SURVIE GLOBALE SOUS EMP SELON LA METHODE DE KAPLAN-MEIER	91
FIGURE 22 : PROPOSITION D'INTEGRATION DE L'EMP DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DES CANCERS DU SEIN METASTATIQUES, SELON LUPORSI, 2010 ¹⁶⁶ , D'APRES L'ARBRE DECISIONNEL PUBLIE PAR ANTOINE, 2006 ¹⁶⁸	102

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 7 : EVOLUTION DES MEDIANES DE SURVIE DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE ENTRE 1991 ET 2006 ⁴⁵	18
TABLEAU 1 : CLASSIFICATION ACR	26
TABLEAU 8 : FACTEURS PRONOSTICS POSITIFS ET NEGATIFS DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE	31
TABLEAU 2 : CLASSIFICATION TNM 7EME EDITION ³¹	33
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION IUCC DU CANCER PAR STADES	34
TABLEAU 4 : CLASSIFICATION MOLECULAIRE DES DIFFERENTS SOUS-TYPES DE CANCER DU SEIN	35

TABLEAU 5: RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT ADJUVANT EN FONCTION DU SOUS-TYPE DE CANCER ³²	37
TABLEAU 6 : PRINCIPAUX PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE UTILISES EN CHIMIOTHERAPIE (NEO) ADJUVANTE ..	42
TABLEAU 9 : DIFFERENTS MOYENS D'INHIBITION DE LA PRODUCTION ET DE L'ACTION DES ŒSTROGENES CHEZ LA FEMME ATTEINTE D'UN CANCER DU SEIN METASTATIQUE	46
TABLEAU 10 : PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE POUR LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE ⁷⁹	59
TABLEAU 11: ETUDES DE LA PHARMACOLOGIE DE L'EMP DANS LE CANCER DU SEIN	66
TABLEAU 12 : DONNEES D'EFFICACITE PRESENTEES DANS LE DOSSIER DE DEMANDE D'AMM	68
TABLEAU 13 : DONNEES DE TOLERANCE PRESENTEES DANS LE DOSSIER DE DEMANDE D'AMM.....	68
TABLEAU 14 : PRINCIPAUX RESULTATS DES ETUDES COMPARANT L'ASSOCIATION CHIMIOTHERAPIE + EMP VS CHIMIOTHERAPIE SEULE INCLUSES DANS LES META-ANALYSES	69
TABLEAU 15 : PRINCIPAUX RESULTATS DES ETUDES NON COMPARATIVES DE L'EMP DANS LE CPRC PUBLIEES APRES 2004	71
TABLEAU 16 : RESUME DES ETUDES CLINIQUES AYANT EVALUE L'EMP DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE	75
TABLEAU 17: DONNEES DE TOLERANCE ISSUES DE LA SECTION 4.8 DU RCP DE ESTRACYT®	76
TABLEAU 18 : PRINCIPALES DONNEES DE TOLERANCE ISSUES DES ETUDES NON COMPARATIVES DE L'EMP DANS LE CPRC.....	78
TABLEAU 19 : TABLEAU COMPARATIF DE L'INCIDENCE DES TOXICITES D'INTERET DANS LES ETUDES EVALUANT L'EMP EN MONOTHERAPIE DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE.....	79
TABLEAU 20 : FREQUENCES D'APPARITION DES EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUES DANS LES PRINCIPALES ETUDES CONDUITES DANS LE CANCER DE LA PROSTATE ET LE CANCER DU SEIN	80
TABLEAU 21 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES PATIENTES DE L'ETUDE AVANT TRAITEMENT PAR EMP	88
TABLEAU 22 : TRAITEMENTS ANTERIEURS AU STADE METASTATIQUE.....	89
TABLEAU 23 : MEDIANES DE TTF EN FONCTION DU TYPE DE REPONSE AU TRAITEMENT PAR EMP.....	90
TABLEAU 24 : DESCRIPTION DES REPONSES AU TRAITEMENT PAR EMP.....	91
TABLEAU 25 : MEDIANE DE SURVIE GLOBALE APRES TRAITEMENT PAR EMP EN FONCTION DU TYPE DE REPONSE	91
TABLEAU 26 : EVENEMENTS INDESIRABLES SURVENUS LORS DU TRAITEMENT PAR EMP	92
TABLEAU 27 : PROPHYLAXIES ANTITHROMBOTIQUES OU ANTICOAGULANTES INSTAUREES LORS DU TRAITEMENT PAR EMP.....	92
TABLEAU 28 : REMARQUES SUR LES PROPOSITIONS D'INTEGRATION DE L'EMP DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU CANCER DU SEIN SELON LUPORSI ET AL ¹⁶⁶	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

GLOSSAIRE

ACE : Antigène carcino-embryonnaire

ADN : Acide desoxyribo Nucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CA15-3 : Carbohydate Antigen 15-3

CPRC : Cancer de la Prostate Résistant à la Castration

CT : Chimiothérapie

EMBP : Estramustine Binding Protein

EMP : Estramustine Phosphate

FSH : Hormone folliculo-stimulante

HER2 : Human Epidermoid Receptor 2

HT : Traitement antihormonal

IA : Inhibiteur de l'Aromatase

LH : Hormone lutéinisante

mTOR : *mammalian target of rapamycin*

N : Node

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PI3K : phosphoinositide 3-kinase

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : Récepteurs aux Estrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RIHN : référentiel des actes innovants hors nomenclature

RP : récepteur à la progestérone

SBR : Scarff-Bloom et Richardson

SERD : Selective estrogen Receptor Downregulator

SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator

SG : Survie Globale

SM : Stabilisation de la Maladie

SSP : Survie Sans Progression

1. PREMIERE PARTIE : LES CANCERS DU SEIN

1.1. Epidémiologie des cancers du sein en France

1.1.1. Evolution de l'incidence et de la mortalité¹

Les cancers demeurent, depuis 2004, la première cause de mortalité en France, avec 385 000 nouveaux cas pour 149 500 décès en 2015, suivis des maladies cardiovasculaires. Parmi eux, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et le plus meurtrier parmi les femmes.

Incidence

Avec 48 763 nouveaux cas estimés en France en 2012, le cancer du sein se situe au 1^{er} rang des cancers chez la femme, nettement devant le cancer colo-rectal (18 926 nouveaux cas) et le cancer du poumon (11 284 nouveaux cas). Il représente 31,5 % de l'ensemble des cancers incidents féminins.

Il est estimé que près d'une femme sur 10 développera un jour un cancer du sein. L'âge médian au diagnostic est estimé à 63 ans en 2012 (61 ans en 2005).

L'incidence de ce cancer, qui a beaucoup augmenté, entre 1980 et 2000 est en diminution depuis 2005 (Figure 1).

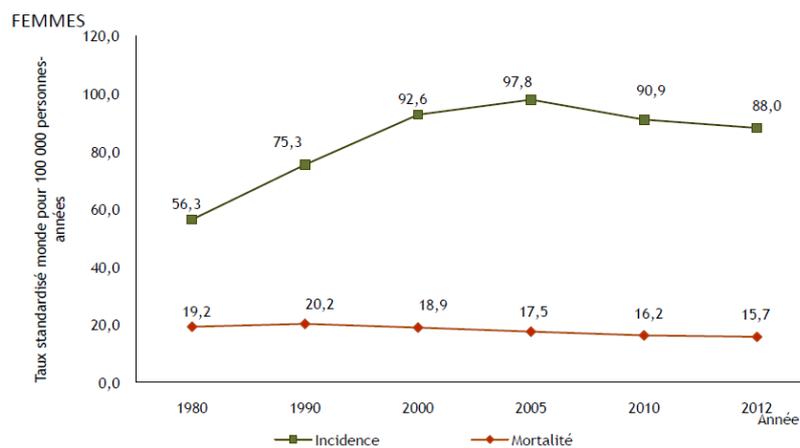
Mortalité

Avec 11 886 décès estimés en 2012, le cancer du sein est le cancer à l'origine du plus grand nombre de décès chez la femme (18,8 % des décès féminins par cancer), juste devant le cancer du poumon (8 623 décès) et le cancer colo-rectal (8 447 décès). Les études épidémiologiques estiment néanmoins que le nombre de décès suite à un cancer du poumon va rapidement dépasser ceux dus à un cancer du sein. En 2012, environ 70 % des décès par cancer du sein surviennent chez les femmes de 65 ans et plus et 8,4 % chez celles de moins de 50 ans. L'âge médian au décès est estimé à 73 ans.

Le cancer du sein fait partie des cancers de bon pronostic. En effet, la survie à 1, 5 et 10 ans est respectivement de 97%, 86% et 76 % chez les personnes diagnostiquées entre 1989 et 2004. La survie à 10 ans est élevée mais diminue avec l'âge, passant

de 83 % chez les 45 à 54 ans à 65 % chez les 75 ans et plus. Toutefois, les femmes les plus jeunes (moins de 45 ans) ont une survie à 10 ans de 75 % seulement². Ceci pourrait s'expliquer par la présence de cancers plus agressifs sur le plan biologique, ou par un diagnostic plus tardif en raison de l'absence de dépistage organisé dans cette tranche d'âge. La survie varie également avec le stade du cancer lors du diagnostic. Selon les données américaines, les taux de survie à 5 ans pour les patientes diagnostiquées entre 1999 et 2005 sont de 98,3 % pour le stade localisé et de 83,5 % pour une maladie à extension loco-régionale (envahissement ganglionnaire) contre 23,3 % pour un stade métastatique à distance³. Ceci confirme l'importance et la nécessité d'une détection précoce de ce cancer.

La survie s'améliore au cours du temps. En effet, la survie nette à 5 ans est passée de 81 % pour les cas diagnostiqués entre 1989 et 1991 à 89 % pour ceux diagnostiqués entre 2001 et 2004 (Figure 1).



Source: Binder-Foucard F, 2013. Traitement: INCa 2013

Figure 1 : Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein entre 1980 et 2012

Les chiffres ci-dessus concernent essentiellement les femmes. En effet, le cancer du sein peut survenir chez l'homme mais représente moins de 1% des cas, et une prédisposition génétique est plus souvent retrouvée.

1.1.2. Facteurs de risque

Les cancers sont des maladies le plus souvent multifactorielles, ce qui est le cas pour les cancers du sein. Un certain nombre de facteurs de risques ont été identifiés, mais il persiste encore aujourd'hui des incertitudes sur leur poids dans le processus de cancérogenèse. Malgré l'identification de ces facteurs de risques, il est impossible de

prédire individuellement avec certitude l'apparition d'un cancer même s'il est possible d'identifier une population plus à risque.

La connaissance de ces facteurs de risque permet de mettre en œuvre des actions de prévention.

1.1.2.1. Age et sexe

Le sexe constitue le principal facteur de risque de cancer du sein, puisque 99% des sujets atteints sont des femmes. Cela montre l'importance de l'imprégnation hormonale dans le développement des cancers du sein.

Le risque de développer un cancer augmente avec l'âge, et cela est valable pour le cancer du sein même s'il peut survenir dans un intervalle d'âge très large. En France, environ 20-30% des cancers du sein se manifestent avant 50 ans, 50-60% entre 50 et 69 ans et 10-20% après 70 ans. (Figure 2)

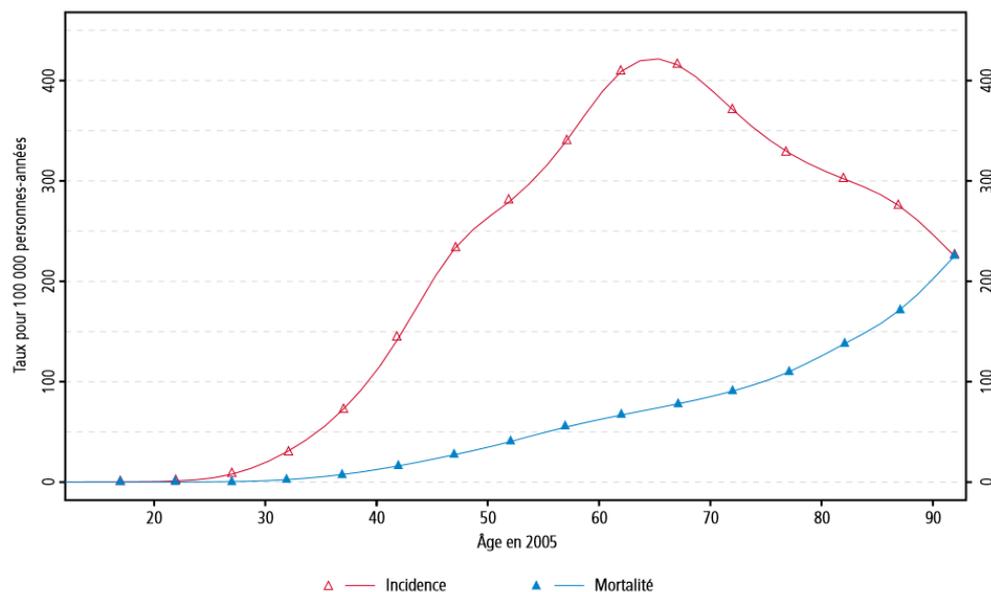


Figure 2 : Incidence et mortalité du cancer du sein par âge en 2005⁴

1.1.2.2. Facteurs héréditaires

L'interrogatoire d'une patiente atteinte d'un cancer du sein comporte toujours des questions concernant l'historique familial des cancers, particulièrement gynécologiques. En effet, le risque de développer un cancer du sein augmente si au minimum un membre de la famille proche a déjà eu un cancer du sein à un âge précoce (avant 50 ans).

En cas de suspicion de cancer familial, une enquête génétique permettra l'analyse du génome du patient atteint afin de rechercher des mutations germinales héréditaires touchant des gènes suppresseurs de tumeurs. Les mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2 sont responsables de la majorité des cancers du sein héréditaires. Leur présence est associée à un risque augmenté de développer un cancer du sein (y compris chez les hommes) et un cancer ovarien. Elles sont transmises selon un mode autosomique dominant avec une pénétrance qui varie en fonction du gène atteint. Le risque de développer un cancer du sein héréditaire varie de 65% en cas de mutation BRCA1 à 45% en cas de mutation BRCA2.

Les cancers du sein familiaux apparaissent souvent à un jeune âge et les porteuses de ces mutations ont à l'âge de 70 ans jusqu'à 80% de risque de développer un cancer du sein ; ce risque est de 6% pour les hommes⁵.

Les personnes porteuses d'une mutation BRCA se voient proposer une prise en charge spécifique, basée sur des actions prophylactiques de surveillance, voire de chirurgie en cas de risque élevé : mastectomie bilatérale associée ou non à une ovariectomie.

La survie à 5 ans des patients ayant un cancer du sein avec mutation BRCA est identique à celles n'ayant pas de mutation prédisposante.

1.1.2.3. Facteurs hormonaux

Il est admis que le niveau d'imprégnation oestrogénique et la durée d'exposition aux œstrogènes sont des facteurs favorisant l'apparition d'un cancer du sein. Les hormones oestrogéniques favorisent la prolifération cellulaire mammaire, d'où une augmentation du nombre de divisions cellulaires et un risque accru d'accumulation d'altérations géniques et génétiques aléatoires⁶.

1.1.2.3.1. Facteurs endogènes

Ménarches précoces: de nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein⁷.

Ménopause tardive : les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein qui augmente de 3% par an à partir de l'âge présumé

de la ménopause⁸, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement.

1.1.2.3.2. *Facteurs exogènes*

Contraceptifs oraux : le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant ce risque est variable selon le type de pilule utilisé et cet accroissement de risque chute après l'arrêt de l'utilisation.

Traitement hormonal de la ménopause (THM) : Les femmes sous THM présentent un risque augmenté de cancer du sein, et le risque augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant un THM pendant 5 ans ou plus, le risque est augmenté de 26 à 35 %⁸. Cependant le risque diminue à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, cette augmentation du risque varie selon les médicaments utilisés avec un risque relatif de 2 chez les femmes utilisant une association oestro-progestative, contre 30% chez les femmes recevant un traitement oestrogénique seul⁹.

1.1.2.3.3. *Facteurs protecteurs*

Multiparité et âge précoce à la première maternité : Les femmes ayant mené au moins une grossesse à terme avant 30 ans présentent en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares.

Allaitement : L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque est faible. Une diminution du risque de cancer du sein de plus de 4% a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. Cette diminution du risque relatif atteint 33% pour des femmes allaitant au moins 25 mois⁹.

1.1.2.4. **Facteurs hygiéno-diététiques**

1.1.2.4.1. *Surpoids et obésité*

Avant la ménopause, le risque de cancer du sein semblerait diminué car l'obésité engendre des cycles menstruels anovulatoires ; cependant, à partir de la ménopause, le risque s'accroît fortement car l'excès de tissu adipeux entraîne la production d'oestrogènes via l'aromatation des androgènes dans ce même tissu. Une femme

ménopausée ayant un IMC > 30 est considérée comme présentant un sur-risque de 31 % de développer un cancer du sein.

1.1.2.4.2. Alimentation

L'alimentation joue un rôle dans l'apparition de tous les types de cancer, mais il n'est clairement pas défini quels types d'aliments sont en cause.

Concernant le cancer du sein, il faut limiter la consommation de compléments alimentaires à base de phyto-œstrogènes, ceux-ci pouvant mimer l'imprégnation oestrogénique.

1.1.2.4.3. Alcool et Tabac

Une consommation régulière d'alcool est associée à une augmentation du risque de développer un cancer du sein. L'alcool serait susceptible de faire augmenter les taux d'œstradiols circulants.

Le tabac est un facteur de risque du cancer du sein qui reste controversé. Les études portant sur ce sujet ayant retrouvé des résultats contradictoires.

1.1.2.5. Facteurs environnementaux

1.1.2.5.1. Radiations ionisantes au niveau mammaire

Les femmes ayant été exposées à des radiations avant l'âge de 40 ans ont un risque plus élevé de développer par la suite un cancer du sein, le tissu mammaire étant l'un des organes les plus radiosensible.

1.1.2.5.2. Xéno-œstrogènes

Les perturbateurs endocriniens, de par leur structure chimique vont mimer l'action des hormones physiologiques en se fixant sur les récepteurs hormonaux et perturbent ainsi l'équilibre hormonal naturel. Ce sont principalement des pesticides, matières plastiques ou des substances présentes dans les cosmétiques.

1.1.2.6. Facteurs carcinologiques

Le facteur de risque le plus important de développer un cancer du sein est d'avoir déjà eu précédemment un cancer du sein. Environ 15% des femmes traitées pour un cancer du sein développeront un cancer sur l'autre sein.

1.1.2.7. Autres facteurs de risque

1.1.2.7.1. Maladies bénignes du sein

Suivant leur histologie, les affections bénignes du sein peuvent être un facteur de risque plus ou moins important de cancer du sein. Il s'agit surtout des hyperplasies associées à des atypies.

1.1.2.7.2. Densité mammaire élevée

Des seins denses se traduisent généralement par un appauvrissement en tissu graisseux, compensé par un développement de tissu conjonctif ou glandulaire. Les cancers se développant majoritairement à partir de ces tissus, le risque de cancer est augmenté en cas de densité mammaire supérieure à la moyenne.

1.1.3. Epidémiologie du cancer du sein métastatique

Un cancer métastatique correspond à la dissémination et l'implantation de cellules cancéreuses à distance du site de la tumeur primitive.

Les localisations métastatiques majoritaires d'un cancer du sein métastatique sont au niveau hépatique, osseux, pulmonaire, du sein controlatéral, cérébral, des ganglions axillaires et sus-claviculaires (Figure 3).

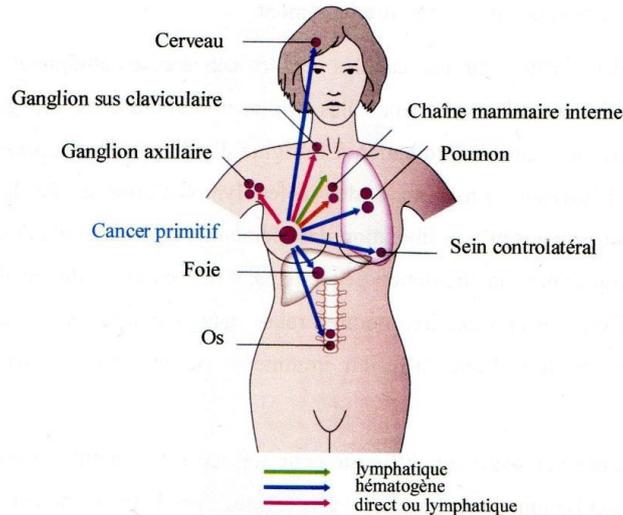


Figure 3 : Principaux sites métastatiques d'un cancer du sein

D'une manière générale, 5 à 10% des cancers du sein sont diagnostiqués directement au stade métastatique et 20-30% des patientes ayant une tumeur primitive auront une rechute métastatique⁴⁴.

Une rechute d'un cancer du sein peut survenir dans les mois suivants le traitement adjuvant à plus de 20 ans après le cancer primitif.

Contrairement au cancer du sein localisé, le cancer du sein métastatique est considéré comme une pathologie incurable. La survie médiane des patientes atteintes de cancer du sein métastatique a augmenté depuis les 30 dernières années grâce à l'amélioration de la prise en charge et le développement de nouveaux médicaments. Elle est passé de moins de 18 mois au début des années 1990 à plus de 30 mois au début des années 2000 et à plus de 5 ans pour certains sous-types et certaines situations métastatiques de nos jours.^{45,46}(Tableau 1)

Tableau 1 : Evolution des médianes de survie du cancer du sein métastatique entre 1991 et 2006⁴⁵

Période	1991–1994	1995–1998	1999–2002	2003–2006
Médiane de survie (années)	1,28	1,68	2,20	2,57

De récents essais cliniques en 1^{ère} ligne de traitement métastatique ont rapporté une médiane de survie globale chez des patientes RH + de 54 mois⁴⁷ et chez des patients HER2+ de 56 mois⁴⁸.

L'impact du sous-type moléculaire sur la médiane de survie globale a été objectivé dans une étude présentée au congrès ASCO 2014 (Figure 4). Les cancers métastatiques ont des sous-types moléculaires plus agressifs par rapport aux cancers primitifs, avec davantage de cellules RH-, HER2+ et à haut taux de prolifération⁴⁹.

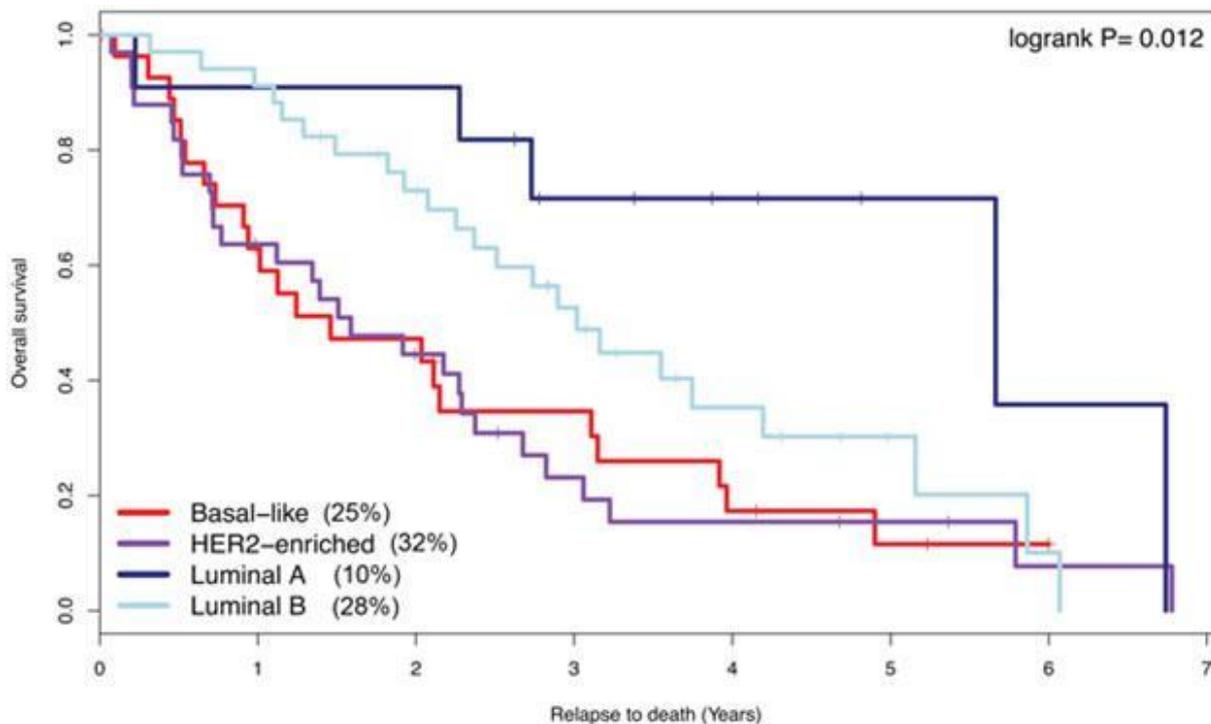


Figure 4 : Survie globale au stade métastatique en fonction du sous-type moléculaire⁴⁹

1.2. Physiopathologie des cancers du sein

1.2.1. Anatomie du sein

Cet organe est présent chez les deux sexes mais se développe et devient fonctionnel exclusivement chez la femme. L'architecture de la glande mammaire évolue tout au long de la vie, en fonction de l'âge et du stade de la vie reproductive. Elle se construit sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone et de facteurs de croissance.

Le sein est une glande exocrine. La plus grande partie du sein est constituée de tissu graisseux qui comble l'espace situé entre les différentes structures de l'organe. Son rôle principal est de fabriquer le lait, nécessaire à la nutrition du nouveau-né. La glande mammaire est composée de lobes (15 à 20 par sein), qui chacun, se divisent en lobules, plus petits, reliés entre eux par des canaux galactophores. La glande entre en action lors de l'allaitement, en produisant le lait à partir des lobules qui empruntera les canaux galactophores vers le mamelon¹⁰ (Figure 5).

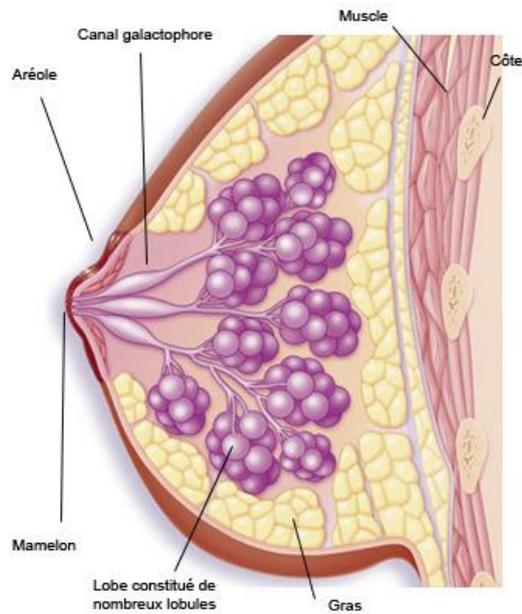


Figure 5 : Anatomie du sein¹¹

Les lobules mammaires sont composés d'une couche de cellules externes : les cellules épithéliales alvéolaires, d'une membrane basale et d'une couche cellulaire interne. Autour de celles-ci se trouve un tissu conjonctif composé de fibroblastes et de tissu adipeux. Un canal lobulaire part de la cavité du lobule pour rejoindre le canal galactophore (Figure 6).

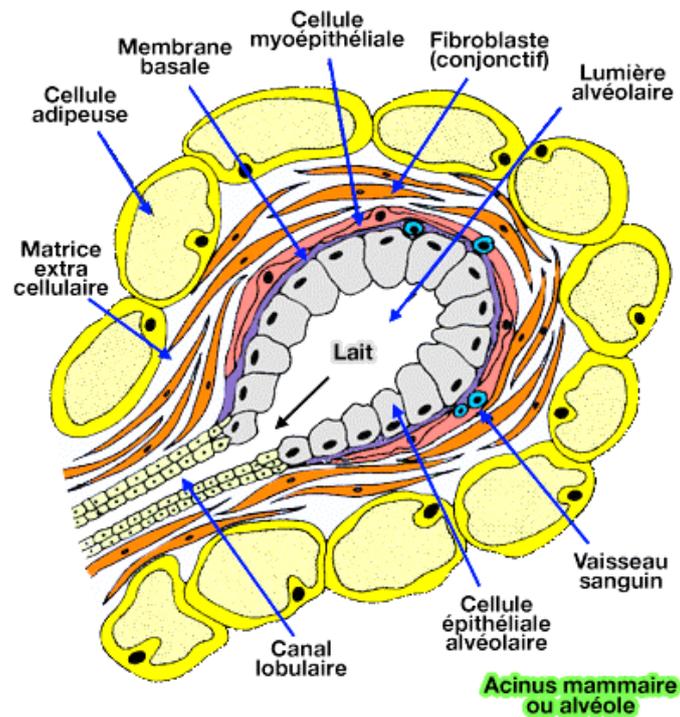


Figure 6 : Structure histologique d'un lobule mammaire

Le sein est parcouru par un système lymphatique qui se prolonge jusqu'à l'aisselle. A intervalles réguliers sur les canaux lymphatiques se trouvent les ganglions lymphatiques qui ont un rôle immunitaire important. Ils sont retrouvés à plusieurs niveaux (Figure 7) :

- Au niveau de l'aisselle (creux axillaire) : ganglions axillaires
- Au niveau de la clavicule : ganglions claviculaires
- Sous la clavicule : ganglions sous-claviculaires
- A l'intérieur du thorax, autour du sternum : ganglions mammaires internes

Ce système constitue en complément de la voie sanguine, un mode de dissémination des cellules cancéreuses vers d'autres organes.

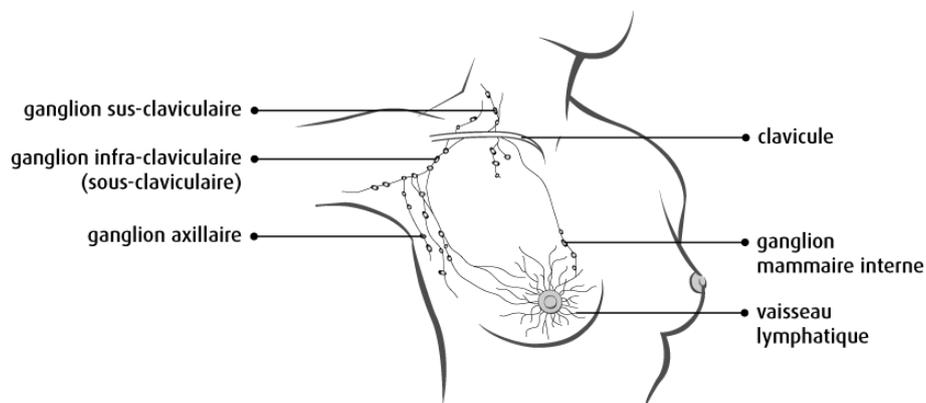


Figure 7 : Système lymphatique mammaire

1.2.2. Processus de cancérogenèse

Un cancer se développe à partir d'une cellule originelle (cellule mère) qui acquiert certaines propriétés lui permettant de proliférer de façon autonome. Les cellules cancéreuses échappent aux mécanismes de contrôle de la division cellulaire et se multiplient de façon anarchique par expansion clonale. Une tumeur devient cliniquement décelable lorsqu'elle contient 10^9 cellules¹².

1.2.2.1. Processus local

De l'apparition de cellules cancéreuses jusqu'au développement d'une tumeur plusieurs étapes se succèdent, les unes responsables de la carcinogénèse et les autres responsables de la tumorigénèse. Plusieurs théories viennent aujourd'hui rendre plus complexe notre connaissance de la tumorigénèse, mais on retiendra les

étapes classiques suivantes que sont l'initiation, la promotion et la progression, l'invasion puis le switch angiogénique (Figure 8).

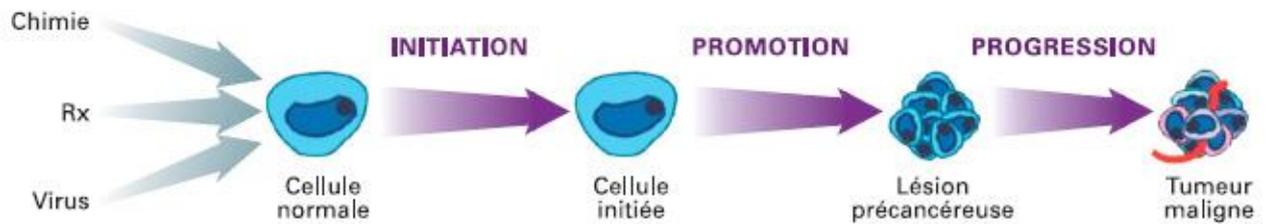


Figure 8 : Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse

1.2.2.1.1. L'initiation

L'ADN d'une cellule est en constante modifications qui sont dues à des erreurs de réparation de l'ADN ou à des agressions par des produits génotoxiques (UV, radiations radioactives, ...). Il existe au sein des cellules des systèmes de réparation de l'ADN qui, vont s'activer en cas de lésion, mais ceux-ci peuvent ne pas être fidèles au codage original. Cela va introduire des erreurs qui vont perdurer dans l'ADN de la cellule et être transmises aux cellules filles. L'accumulation de ces erreurs au sein d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs dérègle alors l'homéostasie de la cellule et entraîne une dérive vers un processus tumoral. Les cellules cancéreuses perdent ainsi la sensibilité aux signaux qui régulent la prolifération.

Les oncogènes codent pour des protéines stimulant la croissance cellulaire. En cas de mutation génétique entraînant un gain de fonction, il y a alors hyper-activation ou hyper-production de la protéine codante et stimulation de la prolifération et ou dérégulation de la différenciation cellulaire.

Les gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines intervenant négativement dans la régulation du cycle cellulaire et s'opposent donc aux signaux de division.

Les cellules initiées ne sont pas des cellules tumorales, elles n'ont pas acquis une autonomie de croissance et peuvent rester à l'état de quiescence durant des années ou sous l'effet d'agents promoteur peuvent passer à l'état de prolifération.

1.2.2.1.2. *La promotion*

La promotion est une multiplication des cellules initiées jusqu'à l'apparition d'une cellule cancéreuse, suite à une stimulation par des promoteurs tumoraux. L'accroissement du taux de division cellulaire pérennise les mutations acquises aux cellules filles, qui accumulent des anomalies génétiques supplémentaires.

Les promoteurs peuvent être des agents contenus dans les aliments (graisses alimentaires transformées en diacylglycérol au niveau colique) ou des hormones (œstrogènes dans le cancer du sein).

1.2.2.1.3. *La progression*

Cette étape correspond à la période au cours de laquelle les phénomènes amorcés vont évoluer vers un état d'irréversibilité et la croissance d'une tumeur maligne.

La progression correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. Ces mutations génétiques vont permettre l'émergence de clones dotés, de capacités permettant l'invasion tissulaire, de capacité métastatique, et de mécanismes de résistance aux anticancéreux¹³.

1.2.2.1.4. *L'invasion*

L'invasion se traduit par une infiltration de cellules tumorales dans les tissus avoisinants.

1.2.2.1.5. *« Switch » angiogénique*

Tant qu'elle n'est pas vascularisée, une tumeur ne peut pas grossir à plus de 1-2 mm de diamètre. Les cellules au centre de la tumeur sont isolées de la matrice extracellulaire par une trop grande couche de cellules tumorales périphériques, et ne sont plus alimentées en oxygène et éléments nutritifs. L'hypoxie qui en résulte conduit à la production de facteur de croissance angiogéniques (VEGF, ...).

Le facteur VEGF va stimuler la formation de néo-vaisseaux qui vont aller alimenter l'intérieur de la tumeur. De cette façon, les cellules cancéreuses vont détourner les ressources du tissu sain afin d'approvisionner la tumeur en oxygène et éléments nutritifs.

1.2.2.2. Processus métastatique

Les métastases sont des foyers tumoraux secondaires, issues de la tumeur primitive, et dont le développement autonome se réalise à distance du foyer de la tumeur initiale. La capacité d'une tumeur primitive à disséminer dépend, d'une part de l'instabilité génotypique de ses cellules et d'autre part de l'incapacité du système immunitaire à identifier et détruire les cellules tumorales.

Les différentes étapes menant à la dissémination métastatique à partir d'un foyer initial sont présentées dans la figure 9.

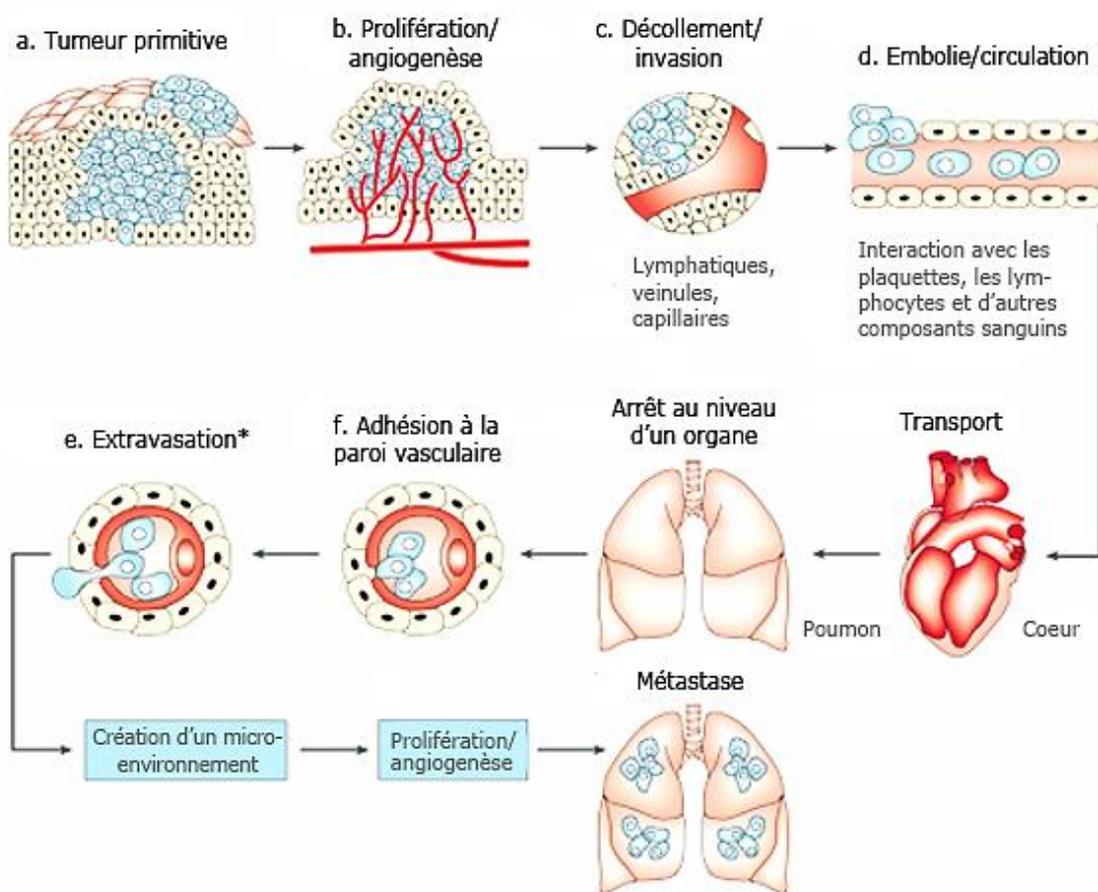


Figure 9 : Principales étapes de la formation d'une métastase

1.3. Diagnostic et classification des cancers du sein

1.3.1. Dépistage des cancers du sein

1.3.1.1. Dépistage organisé

Le dépistage organisé du cancer du sein a été généralisé en France en 2004 lors de la mise en place du premier plan cancer. Ce programme cible les femmes âgées de

50 à 74 ans à risque moyen, c'est-à-dire sans symptôme apparent ni facteur de risque particulier. Elles sont invitées tous les deux ans à réaliser une mammographie et un examen clinique des seins auprès d'un radiologue agréé.

L'objectif du dépistage est de réduire de 100 à 300 décès par cancer du sein dans une population de 100 000 femmes participant de manière régulière au dépistage pendant 7 à 10 ans¹⁴.

1.3.1.2. Dépistage individuel

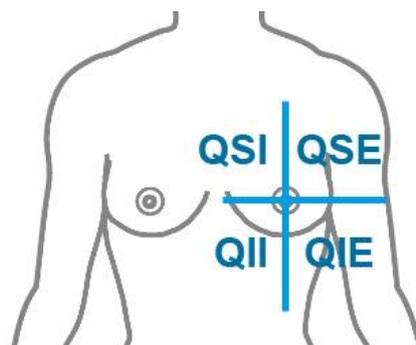
En cas de risque élevé de cancer du sein (forme familiale, antécédents de cancer du sein ou présence d'une hyperplasie atypique), une surveillance spécifique qui sort du cadre du dépistage est mise en place.

1.3.2. Outils de diagnostic des cancers du sein

1.3.2.1. Examen clinique

Lors d'un contrôle ou de la suspicion de la présence d'un nodule suspect suite à une autopalpation, l'examen consiste en une palpation des seins de manière symétrique et comparative, et ce, dans plusieurs positions à la recherche d'éléments suspects à l'inspection ou la palpation.

Anatomiquement le sein est divisé en plusieurs quadrants (Figure 10). Le quadrant supéro-externe est le plus souvent atteint (50% des cas) car la plus grande partie de la glande mammaire (et son prolongement axillaire) se situe dans cette zone.



QSI : Quadrant Supéro Interne
QSE : Quadrant Supéro Externe
QIE : Quadrant Inféro Externe
QII : Quadrant Inféro Interne

Figure 10 : Classification des localisations tumorales des cancers du sein

1.3.2.2. Mammographie, échographie

La mammographie est l'examen paraclinique de référence dans le dépistage du cancer du sein.

Une mammographie est un ensemble de clichés radiologiques qui permet d'analyser la structure mammaire. Les images obtenues sont ensuite classées selon la classification ACR. Elle permet de décrire l'imagerie du sein (mammographie, échographie, IRM) en classant les anomalies en fonction de leur aspect (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification ACR

	Signification	Risque de malignité	Conduite à tenir
ACR0	Classification d'attente		Investigations complémentaires nécessaires
ACR1	Aucune anomalie	Néant	Tous les deux ans
ACR2	Anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire		Pas de surveillance particulière, arrêt du THS non indiqué
ACR3	Anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée, voire une biopsie.	Forte probabilité de bénignité	Surveillance clinique et mammographique recommandée, contrôle 4 à 6 mois puis tous les ans pendant 2 ans. Une biopsie peut être envisagée
ACR4	Anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique		Contrôle histologique en sénologie interventionnelle ou chirurgicale
ACR5	Anomalie évocatrice de cancer	Forte probabilité de malignité	Biopsie chirurgicale

En cas de doute sur l'examen mammographique, une échographie vient compléter le diagnostic en permettant de mettre en évidence des lésions infra-mammographiques dans des seins denses. L'échographe permet également de réaliser une cytoponction.

1.3.2.3. Examens d'anatomopathologie

Le diagnostic de cancer du sein ne peut être porté qu'après avoir étudié au niveau cellulaire la nature des tissus composant l'anomalie repérée.

La cytoponction

La cytoponction consiste à prélever d'une zone suspecte du matériel cellulaire grâce à une fine aiguille. Cependant une cytoponction ne permet pas d'évaluer le degré d'infiltration tissulaire de la tumeur en raison du non-respect de l'architecture tissulaire.

La biopsie

Cet examen consiste à biopsier à l'aide d'une aiguille des cellules de la zone suspecte sous anesthésie locale. La carotte tissulaire prélevée permet de conserver puis d'analyser l'architecture cellulaire.

L'analyse microscopique permettra de déterminer outre le caractère bénin ou malin, l'architecture du tissu, le degré d'infiltration tissulaire, le stade de la tumeur (cancer *in situ* ou infiltrant) et de réaliser les analyses histochimiques permettant de caractériser plus finement la tumeur.

1.3.2.4. Bilan d'extension

La recherche de métastases est indiquée chez les patientes symptomatiques et chez celles ayant un haut risque de rechute. Le risque d'extension métastatique à distance est proportionnel à la taille et au degré d'envahissement des ganglions axillaires. Il comporte des examens d'imagerie et des examens biologiques.

1.3.3. Facteurs prédictifs et pronostics des cancers du sein

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, qui varie aussi bien par ses caractéristiques cliniques et morphologiques que par le profil biologique de chaque tumeur. La diversité des tumeurs induit des différences de réponses thérapeutiques et de survie à un stade égal. Afin de pouvoir optimiser au maximum la stratégie thérapeutique à opter pour chaque patiente il a été nécessaire de définir deux types de facteurs :

- Des facteurs prédictifs permettant de prédire une réponse ou une résistance à un traitement donné.
- Des facteurs pronostics qui vont permettre de prédire l'évolution de la maladie (récidive, nouvelles métastases, mortalité).

Chaque facteur peut potentiellement être à la fois prédictif et pronostic.

1.3.3.1. Facteurs cliniques

1.3.3.1.1. L'Age et le statut ménopausique

Plusieurs études ont démontré que les patientes âgées de moins de 40 ans au moment du diagnostic ont une moins bonne survie et un taux de rechutes locorégionales plus

important¹⁵. Ces études ont mis en évidence que le jeune âge est associé à des paramètres de mauvais pronostic comme une taille de la tumeur plus importante, un stade et un grade histologique SBR élevé, des récepteurs hormonaux négatifs ainsi qu'une proportion de tumeurs HER2 + plus élevée¹⁶.

1.3.3.1.2. La taille et le stade Clinique

La taille de la tumeur initiale, ainsi que son caractère inflammatoire ou l'extension aux organes voisins sont des facteurs pronostic majeur des cancers, quel que soit le degré d'envahissement ganglionnaire¹⁷.

1.3.3.2. Facteurs histopathologiques

1.3.3.2.1. L'envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostic le mieux connu et le plus important dans le cancer du sein¹⁸. On l'évalue à partir de l'analyse histologique des ganglions prélevés lors du curage de la région ganglionnaire axillaire, réalisé lors de l'intervention chirurgicale.

1.3.3.2.2. Le grade histologique

Les éléments morphologiques des cellules tumorales (déterminés lors de l'examen histologique de la tumeur) : différenciation, aspect du noyau, nombre de mitose, sont à la base de divers scores histopronostiques. Actuellement le plus connu est celui de Scarff-Bloom et Richardson (SBR). Il distingue 3 grades (I, II et III)¹⁹ qui sont corrélées à la survie²⁰.

1.3.3.2.3. Le type histologique

Plusieurs études ont analysé la valeur prédictive de réponse à une chimiothérapie néoadjuvante en fonction du type histologique de la tumeur. Les cancers canaux ont une meilleure réponse à la chimiothérapie que les cancers lobulaires²¹. Alors que les cancers lobulaires sont de meilleurs pronostics en termes de survie que les cancers canaux.

1.3.3.3. Biomarqueurs

Ces dernières années, l'évolution des techniques de génomiques et de protéomique a permis une meilleure caractérisation biologique du cancer²².

Les biomarqueurs sont des molécules présentes à la surface ou à l'intérieur des cellules tumorales, il peut s'agir de protéines ou de gènes. Ils sont détectés par immunohistochimie sur du matériel tumoral issu d'une biopsie ou sur la pièce opératoire après une chirurgie.

1.3.3.3.1. Récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux (RH) stéroïdiens et plus précisément les récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP) sont les protéines effectrices de la réponse biologique des hormones stéroïdiennes dans les cellules mammaires. Ce sont des facteurs de transcription, localisés dans le noyau cellulaire. Ils lient, chacun de façon spécifique, une hormone stéroïde et cette liaison leur permet de reconnaître des séquences d'ADN spécifiques au niveau du noyau, puis d'activer la transcription de gènes spécifiques.

La valeur seuil de positivité des RH est fixée par technique immuno-histochimique, en France et en Europe à 10%, mais en Amérique du nord à 1 %²³.

Les RH, et plus particulièrement les RE, sont les seuls marqueurs prédictifs jusqu'alors validés dans le cadre des traitements antihormonaux (communément dénommés « hormonothérapies ») et utilisés en routine dans la décision thérapeutique. On considère à ce jour, que seul les patientes traités pour un cancers RE positifs bénéficient de ces traitements²⁴.

Concernant la valeur pronostique des RH, les patients RH- ont plus de risque de rechute précoce (<5 ans) que les patientes RH+^{25,26}.

1.3.3.3.2. Récepteur HER2

La protéine HER2, isolée en 1985, est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase appartenant à la famille des récepteurs à facteurs de croissance²⁷. Dans le cancer du sein, le gène codant pour la protéine HER2 est amplifié chez 15 à 20 % des patientes²⁸. Il arrive également que l'activité de ce gène soit augmentée par des modifications transcriptionnelles, sans amplification génique. Une augmentation

du nombre de récepteurs HER2 se traduit par une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique.

Les cancers du sein avec surexpression de HER2 sont de mauvais pronostic pour les patientes. Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et moins sensibles à la chimiothérapie et aux traitements antihormonaux²⁹.

1.3.3.3.3. *Ki67*

Le Ki-67 est une protéine nucléaire exprimée par les cellules en prolifération. Le taux d'expression du Ki-67 permet donc d'évaluer la prolifération des cellules tumorales, qui est un paramètre pronostic important dans le cancer du sein. Il constitue avec l'index mitotique une valeur pronostique³⁰.

1.3.3.3.4. *Tests transcriptomiques.*

Afin de déterminer l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante d'un cancer du sein localisé ou localement avancé, il s'est développé ces dernières années des tests transcriptomiques qui en étudiant les transcrits de gènes d'intérêt permettent de mieux établir le pronostic de la maladie et pour certains la prédiction d'intérêt de la chimiothérapie adjuvante. Quatre de ces tests sont à ce jour commercialisés et font l'objet d'une mise à disposition dans le cadre du RIHN. Il s'agit des tests ONCOTYPE Dx[®], MammaPrint[®], PAM50[®] et Endopredict[®].

1.3.4. Facteurs prédictifs et pronostics du cancer du sein métastatique

1.3.4.1. Facteurs cliniques

Les facteurs cliniques tiennent compte des caractéristiques de la patiente et des métastases de son cancer du sein (Tableau 3).

Tableau 3 : Facteurs pronostics positifs et négatifs du cancer du sein métastatique

Facteurs pronostics	
<u>Positifs</u>	<u>Négatifs</u>
Age jeune	Age élevé
PS 0-1	PS > 1
Unique site métastatique	Multiplés sites métastatiques
Métastases osseuses	Métastases viscérales
Intervalle libre long	Intervalle libre court entre tumeur primitive et apparition de métastases
Bonne réponse à une chimiothérapie (néo) adjuvante de la tumeur primitive	Mauvaise réponse à une chimiothérapie (néo) adjuvante de la tumeur primitive

1.3.4.2. Facteurs histologiques

La tumeur primitive et les métastases peuvent ne pas avoir les mêmes caractéristiques moléculaires. Il est conseillé de faire une biopsie des métastases afin de vérifier que les caractéristiques histologiques et biologiques (récepteurs hormonaux, statut HER2) sont les mêmes que celles du cancer primitif mais également entre les différentes métastases, qui peuvent différer à cause d'une hétérogénéité tumorale. Une étude⁵⁰ rapporte entre 10 et 26% de modifications de statuts entre tumeur primitive et métastases (Figure 11).

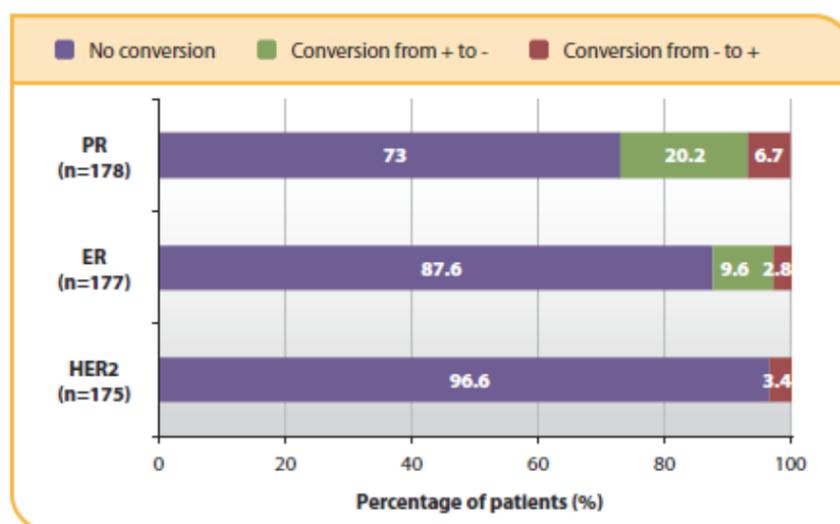


Figure 11 : Modifications du statut des récepteurs hormonaux entre la tumeur primitive et les métastases⁵⁰

1.3.4.3. Facteurs biologiques

Le cancer du sein s'accompagne fréquemment de l'élévation de certains marqueurs sanguins : le CA 15-3 et l'ACE.

Le CA15-3 (Carbohydate Antigen 15-3) est une glycoprotéine sanguine qui est surexprimée par les cellules tumorales. Ce n'est pas un marqueur spécifique du cancer du sein. Le CA 15-3 peut s'élever avec les cancers de l'ovaire, les cancers pulmonaires et certains cancers digestifs. Ce marqueur apporte une aide dans le suivi thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein et dans la détection d'une récurrence.

L'ACE (Antigène carcino-embryonnaire) est une glycoprotéine impliquée dans l'adhésion cellulaire. Cet antigène voit son taux sanguin augmenter en cas de cancer, notamment en cas de cancer digestif, mammaire ou pulmonaire. L'ACE est moins sensible que CA 15-3. Environ 40% des patientes ayant des métastases d'un cancer mammaires ont une augmentation de l'ACE mais seulement 10% ont une augmentation isolée avec CA 15-3 normal. Il s'élève cependant fréquemment en cas de métastase osseuse.

Un dosage initial avant traitement est utile afin de disposer d'une valeur de référence. L'évolution du taux de CA 15-3 est bien corrélée à la réponse clinique. L'interprétation se fera en fonction du taux initial et de la vitesse de décroissance.

1.3.4.4. Facteurs thérapeutiques

Une méta-analyse⁵¹ portant sur plus de 2 000 patientes a mis en évidence qu'une réponse complète après une chimiothérapie de 1^{ère} ligne métastatique était associée à une plus grande survie par rapport aux patientes non répondeuses (29 versus 14 mois).

1.3.5. Classifications des cancers du sein

1.3.5.1. Classification Clinique

La classification clinique TNM (Tableau 4) se base sur 3 éléments :

- La taille tumorale (T),
- Le degré d'envahissement tumoral (N),
- Et la présence ou non de métastases (M).

Cette classification est le plus souvent réalisée sur la base de la clinique et de l'imagerie avant la chirurgie.

Tableau 4 : Classification TNM 7ème édition³¹

Tumeur Primaire T	
T0	Tumeur primitive non palpable
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique, soit à la peau
Ganglions lymphatiques régionaux pN	
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Métastases à distance (M)	
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

A partir de cette classification TNM, l'American Joint Comitee on Cancer a élaboré en 1959 en classification simplifiée par stades, notée IUCC (Union Internationale Contre le Cancer). Ces stades correspondent à un regroupement des TNM de pronostic identique. Elle permet de différencier les stades précoces I et II), des stades avancés (III et IV) et les stades opérables (I, II, IIIa) et inopérables (IIIB, IV) (Tableau 5).

Tableau 5 : Classification IUCC du cancer par stades

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1*	N0	M0
Stage IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Stage IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

1.3.5.2. Classification histologique

Dans plus de 95% des cancers du sein, la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales glandulaires et sont appelés adénocarcinomes (ou carcinome). Selon sa localisation elle peut être qualifiée de canalaire (85 à 90% des cas) et se développer à partir d'un canal galactophore ou lobulaire (10 à 15% des cas) et se développer dans un lobule.

- Les Carcinomes *in situ*

Ils correspondent à une prolifération carcinomateuse qui se développe dans la lumière des canaux ou des lobules, sans franchir leur membrane, ni le tissu conjonctif. Suivant la localisation de la prolifération, on individualise deux types de carcinome in situ : canalaire ou lobulaire.

- Les carcinomes infiltrant ou invasifs

Ils correspondent à des tumeurs envahissant le tissu conjonctif sous-jacent. Les cancers infiltrant peuvent se propager à la peau, au plan musculaire profond, vers les ganglions axillaires ou vers d'autres parties du corps.

La classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) des carcinomes infiltrant les classe selon leur localisation anatomique :

1) Le carcinome canalaire infiltrant (CCI), forme la plus fréquente (75-80%), se traduit le plus souvent par une tumeur palpable.

2) Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI), moins fréquent (10%), peut se traduire par une tumeur palpable, une opacité mammographique ou une présentation quasi muette sur le plan clinique ou radiologique.

On précise systématiquement pour les cancers infiltrants le grade, la prolifération (via le compte mitotique ou le Ki67), la présence des récepteurs hormonaux et du récepteur HER2.

1.3.5.3. Classification moléculaire

Quatre sous types de cancers du sein sont ainsi définis : Luminal A, luminal B, HER2+ et triple négatif (RE-, RP-, HER2-) (Tableau 6).

Cette classification a une valeur pronostic et une valeur prédictive de réponse thérapeutique et va guider la stratégie thérapeutique à employer.

Tableau 6 : Classification moléculaire des différents sous-types de cancer du sein

	Luminal A	Luminal B	HER2 +	Triple -
Expression RE/RP	RE+++ et/ou RP+++	RE+ et/ou RP+	RE-/RP-	RE-/RP-
Expression HER2	HER2 -	HER2 +/-	HER2 +	HER2 -
Expression Ki-67	Ki-67 faible < 20%	Ki-67 élevé > 20%		
Fréquence	60%	10%	15-20%	10-15%
Pronostic	Bon ++	Bon	Mauvais	Mauvais
Impact sur la thérapeutique	Forte sensibilité à l'HT Faible sensibilité de la CT	Sensibilité à l'HT variable Bonne sensibilité à la CT	Traitement anti-HER2 Bonne sensibilité à la CT	Traitement par CT

HT : Traitements antihormonaux, CT : chimiothérapie

1.4. Stratégies thérapeutiques des cancers du sein

1.4.1. Schémas de prise en charge

Les cancers du sein étant hétérogènes par leur présentation au diagnostic, leur prise en charge sera différente en fonction du stade de la maladie. Les options thérapeutiques possibles sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et les traitements antihormonaux.

La meilleure stratégie de traitement à adopter pour une patiente est discutée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) à laquelle participent des

anatomopathologistes, des oncologues médicaux, oncologues radiothérapeutes et oncologues chirurgiens, des radiologues et de plus en plus d'autres professionnels de santé comme des pharmaciens. Le choix de la stratégie dépendra des caractéristiques de la tumeur, de la balance bénéfices/risques des traitements et des préférences de la patiente.

La prise en charge ne doit pas être uniquement carcinologique. Les soins de support (médecine de la douleur, diététicienne, psychologue, ...) sont également des éléments importants afin d'améliorer la qualité de vie des patientes et de permettre de limiter au maximum les toxicités liées aux traitements.

La stratégie thérapeutique à adopter pour un cancer du sein localisé ou localement avancé peut être déterminée à partir de recommandations³² établies par l'ESMO (Figure 12)

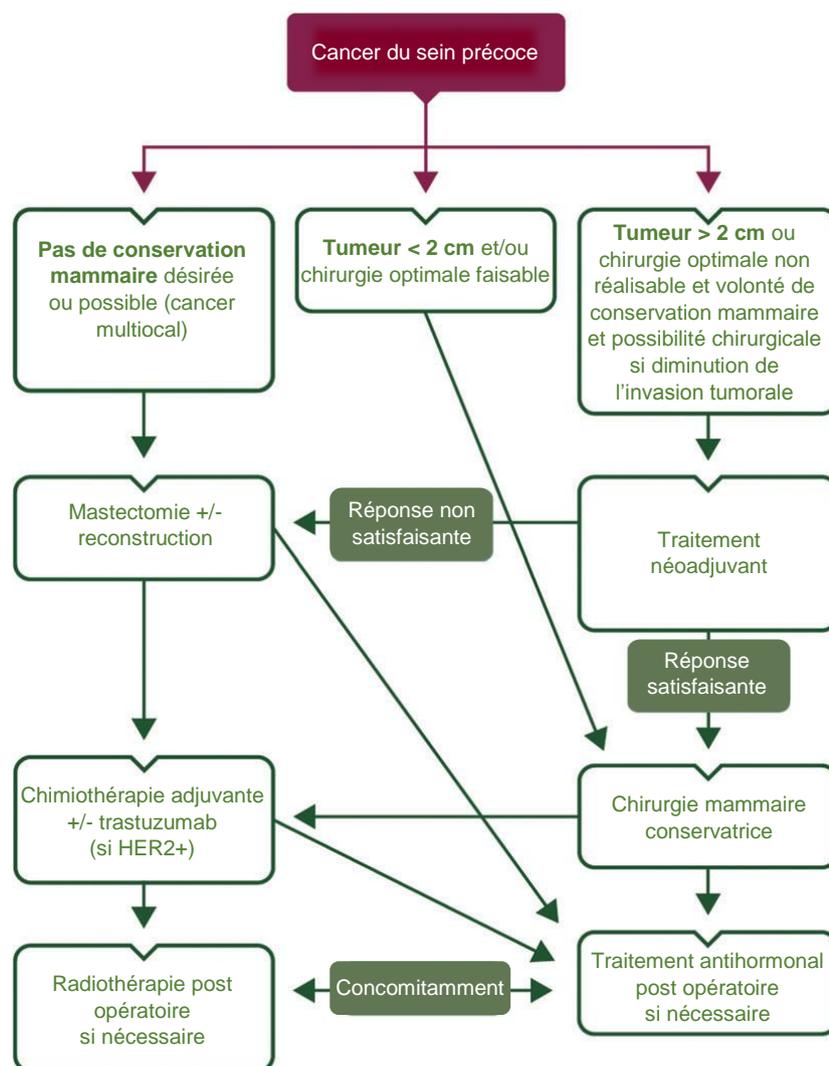


Figure 12 : Algorithme général de choix de traitements pour les cancers du sein localisés ou localement avancés³²

1.4.1.1. Cancers de stades localisés

Ce sont des cancers pour lesquels la tumeur est unique, de petite taille et lorsqu'il n'y a pas d'atteinte des plans superficiels ou profond du sein, ou d'atteinte ganglionnaire clinique fixée. Un cancer du sein localisé sans métastases est une pathologie curable.

Le traitement sera d'abord local par chirurgie puis radiothérapie, son but sera de retirer la tumeur et d'éradiquer les éventuelles micro-métastases restantes afin de diminuer les risques de rechute de la maladie.

Chez les patientes ayant un cancer RH+, un traitement antihormonal adjuvant pendant 5 ans sera proposé afin de diminuer le risque de récurrence. La place de la chimiothérapie est discutée en fonction des paramètres pronostiques et prédictifs.

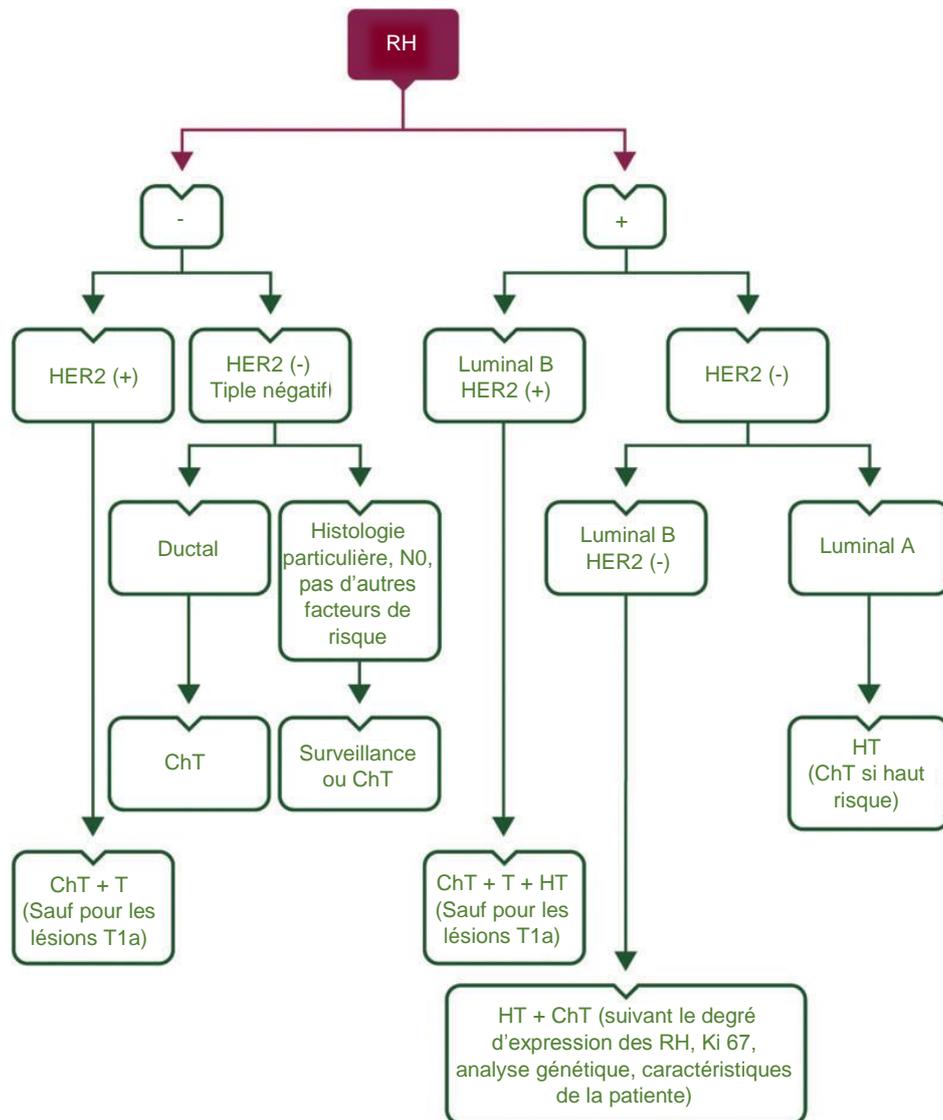
1.4.1.2. Cancers localement avancés (stade I à III)

Cet ensemble de catégories de tumeurs correspond aux tumeurs de taille non négligeables ou ayant envahies les tissus voisins ou des ganglions lymphatiques. Un traitement plus agressif qu'une chirurgie et une radiothérapie sera envisagé devant le risque plus élevé de rechute locale ou métastatique. Il s'agit d'un traitement de chimiothérapie et/ou antihormonal qui peut éventuellement précéder le geste local (traitement néoadjuvant).

Les recommandations³² orientent le type de traitement adjuvant à effectuer en tenant compte des facteurs suivants : statut des récepteurs hormonaux, expression de HER2 et expression du Ki67 (tableau 7 et figure 13).

Tableau 7: Recommandations de traitement adjuvant en fonction du sous-type de cancer³²

Sous-type	Traitement recommandé	Commentaires
Luminal A	HT seule dans la majorité des cas	Chimiothérapie si tumeur agressive (plus de 4 ganglions envahis, T3 ou T4)
Luminal B (HER2-)	HT + ChT dans la majorité des cas	
Luminal B (HER2+)	ChT + anti HER2 + HT pour tous les patientes	Si ChT contre-indiquée, possibilité de se limiter à HT + anti HER2
HER2+	ChT + anti HER2	
Triple négatif (ductal)	ChT	



ER = Récepteurs Hormonaux, HER2 = Human Epidermal growth factor 2 Receptor, ChT = Chimiothérapie, HT = Traitements antihormonaux, T = Trastuzumab.

Figure 13 : Algorithme d'orientation pour un traitement adjuvant en fonction des caractéristiques moléculaires des tumeurs³²

En cas de cancers RH positifs, toutes les patientes auront un traitement antihormonal de durée et de modalités variables³².

En cas de cancer HER2 positif, la très grande majorité des patientes auront un traitement antiHER2 adjuvant par trastuzumab³³.

1.4.1.3. Cancers métastatiques

L'objectif du traitement sera de prolonger la survie et maintenir une qualité de vie la meilleure possible en limitant les symptômes et signes de la maladie. (Voir partie cancer du sein métastatique)

1.4.2. Chirurgie

L'exérèse chirurgicale de la tumeur constitue un élément essentiel du traitement du cancer du sein car elle permet de guérir la plupart des tumeurs.

La chirurgie a plusieurs objectifs :

- Etablir un diagnostic histologique si celui-ci n'a pas été réalisé par biopsie préopératoire,
- Assurer le contrôle loco-régional de la maladie cancéreuse par exérèse de la tumeur,
- Permettre l'établissement d'un pronostic et d'un projet thérapeutique.

Il existe plusieurs types de chirurgies :

1.4.2.1. Chirurgie de la tumeur mammaire

Il existe deux types de chirurgies du sein : chirurgie conservatrice ou mastectomie (Figure 14). Quel que soit le type d'intervention réalisé, il doit garantir la résection de la tumeur, tout en conservant un aspect esthétique correct pour la patiente.

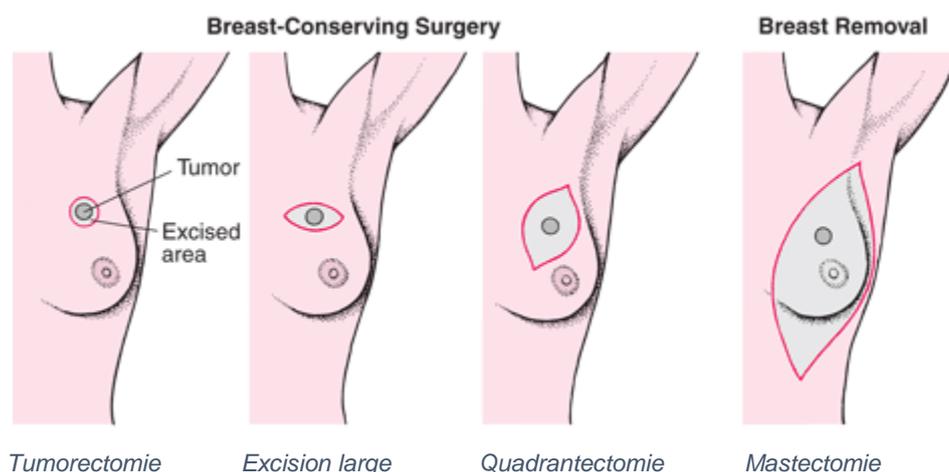


Figure 14 : Différentes chirurgies des tumeurs mammaires

De façon globale, il n'existe aucune différence de survie entre la mastectomie totale et un traitement conservateur accompagné d'une radiothérapie post-opératoire³⁴.

1.4.2.2. Chirurgie des aires ganglionnaires

Le processus de dissémination des cellules cancéreuses mammaires passe le plus souvent par un envahissement des ganglions lymphatiques les plus proches. La chaîne ganglionnaire axillaire étant la plus fréquemment envahie, son retrait par précaution par curage axillaire lors de la chirurgie mammaire a été longtemps considéré comme un geste thérapeutique.

Afin de limiter le recours aux curages axillaires inutiles, la technique du ganglion sentinelle s'est développée pour certains types de cancer du sein (cancers de petites tailles). Partant du principe que les ganglions sont organisés en relai, si le premier de la chaîne n'est pas envahi par des cellules tumorales, il est très peu probable que les suivants le soient. Après identification du premier ganglion grâce à un traceur (figure 15) un examen anatomopathologique a lieu extemporanément et si le résultat est négatif, le chirurgien ne retire pas d'autres ganglions. Cette technique du ganglion sentinelle permet d'éviter les curages axillaires inutiles et ses conséquences (risque de lymphœdème ou de « gros bras ») tout en ne majorant pas le risque de rechute.

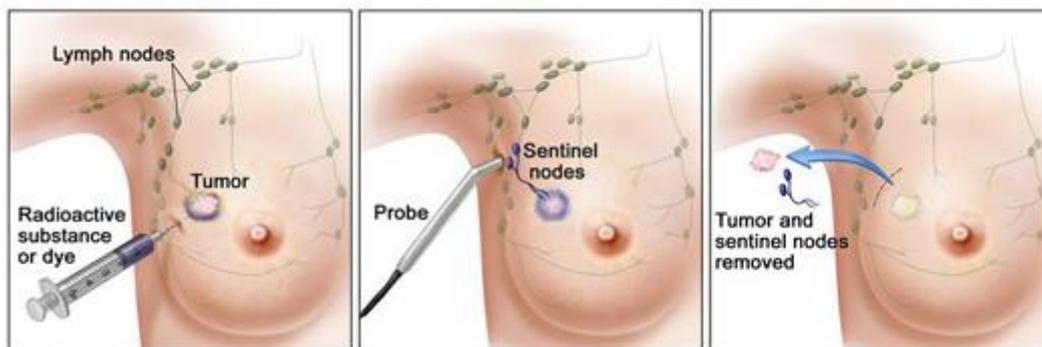


Figure 15 : Méthode du ganglion sentinelle⁴⁴

1.4.2.3. Chirurgie reconstructrice

Une reconstruction mammaire peut être envisagée en même temps que la tumorectomie/ mastectomie ou à distance de celle-ci. Elle sera réalisée par un chirurgien plasticien après avis en RCP.

1.4.3. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement loco-régional qui utilise des rayonnements ionisants afin de détruire les cellules tumorales. La radiothérapie affecte toutes les cellules sur

lesquelles elle est appliquée mais les cellules cancéreuses, de par leur instabilité génétique, y sont plus sensibles.

La radiothérapie post opératoire est systématique au niveau du sein en cas de chirurgie conservatrice et systématique au niveau des aires ganglionnaires et de l'empalchement du sein (paroi si mastectomie) en cas d'envahissement ganglionnaire. Elle permet une réduction du risque de rechute à 10 ans de 15% et à 15 ans de 4%³⁵. Un complément d'irradiation dit « boost » (doses intensifiées sur une plus courte période et un volume réduit correspondant au siège de la tumeur initiale) permet de réduire encore ce risque d'un facteur 2³⁶.

1.4.4. Traitements systémiques

Les chimiothérapies et traitements antihormonaux sont administrées par voie systémique et sont utilisés afin :

- D'améliorer la qualité de la chirurgie (traitement néoadjuvant),
- De diminuer le risque de rechute tardive du cancer (traitement adjuvant et néoadjuvant),
- De traiter le cancer en stade avancé, avec ou sans métastases.

1.4.4.1. Chimiothérapie

1.4.4.1.1. Protocoles

Une chimiothérapie adjuvante ou néo adjuvante est une association de plusieurs molécules administrées de façon concomitante ou séquentielle. Un grand nombre de protocoles de chimiothérapies adjuvantes ont été validés.

Le choix du protocole utilisé dépendra des caractéristiques de la tumeur (stade, agressivité, ...) et des comorbidités des patientes. Toutefois, il s'agit très souvent d'une administration séquentielle d'anthracyclines et de taxanes pendant 4 à 8 cycles.

Que la chimiothérapie ait lieu en situation néoadjuvante ou adjuvante, les bénéfices en termes de survie sans progression et survie globale sont identiques. Les protocoles utilisés en chimiothérapie adjuvante sont identiques à ceux utilisés en néo-adjuvant.

Une méta-analyse estime que les protocoles à base d'anthracyclines ou de taxanes réduisent la mortalité à 10 ans liée au cancer du sein d'1/3³⁷.

Le tableau 8 rassemble les principaux protocoles de chimiothérapies utilisés :

Tableau 8 : Principaux protocoles de chimiothérapie utilisés en chimiothérapie (néo) adjuvante

NOM	Molécules/ Nombre de cycles	Toxicités principales
CMF	Cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU	Mucite, Hépatique leuconeutropénie
AC/EC Puis P/D	4 x Epirubicine (E) Ou Doxorubicine (A) + cyclophosphamide (C) Puis Docetaxel (D) Ou 4 x Paclitaxel (P) Ou 12 x paclitaxel (P) hebdomadaire	Cardiaque, Digestive : nausées, vomissements, Alopécie, Leuconeutropénie
TC	4-6 x Docetaxel (T) + Cyclophosphamide (C)	Pas de toxicité cardiaque, Digestive : nausées, vomissements, Alopécie, Leuconeutropénie

Lorsqu'un traitement antihormonal adjuvante est également envisagée pour la patiente, celui-ci débutera à la suite de la chimiothérapie.

1.4.4.1.2. Molécules

Voir partie sur le cancer du sein métastatique.

1.4.4.2. Traitements antihormonaux

1.4.4.2.1. Protocoles

Dans ce paragraphe, ne sera traité, que le cas du traitement antihormonal adjuvant.

Le choix du traitement utilisé dépend du statut ménopausique de la patiente, du stade de la maladie non métastatique et des effets secondaires attendus du traitement.

Patientes non ménopausées

Le Tamoxifène à 20 mg/jour pendant 5 à 10 ans est le traitement antihormonal standard. Après 5 ans de tamoxifène, le gain absolu en survie sans récurrence est de 13% à 10 ans, et le gain en survie globale de 10% après 15 ans³⁸.

Si la patiente change de statut ménopausique au cours du traitement, le passage à un inhibiteur de l'aromatase est l'option à privilégier³⁹.

Patientes ménopausées

Chez les patientes ménopausées, le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase sont 2 options validées. Néanmoins, certaines études⁴⁰ ayant montrées un léger avantage pour les inhibiteurs de l'aromatase par rapport au tamoxifène, ceux-ci seront privilégiés chez les patientes à haut risque de rechute. Chez tous les autres, la décision se fera selon des critères individuels liés aux profils de tolérance des molécules. Au niveau de la tolérance, une méta-analyse⁴⁰ a montré qu'il y avait moins de cancer de l'endomètre chez les patientes traitées par inhibiteurs de l'aromatase mais plus de risque de fractures.

La durée du traitement peut être prolongée de 5 ans pour atteindre 10 ans au total chez les patientes les plus à risque. Des études ayant montré le bénéfice de prolonger à 10 ans un inhibiteur de l'aromatase⁴¹ ou le tamoxifène⁴². Néanmoins, un bénéfice n'a pu être mis en évidence que sur la survie sans progression et le risque de rechute contralatérale.

1.4.4.2.2. Molécules

Voir partie partie sur le cancer du sein métastatique

1.4.4.3. Cancer du sein HER2+

1.4.4.3.1. Protocoles

En situation adjuvante ou néo adjuvante, un anticorps anti HER2, le trastuzumab, est utilisé de façon séquentielle ou combinée à la chimiothérapie, selon que celle-ci contienne ou non des anthracyclines. La toxicité cardiaque du trastuzumab et des anthracyclines pouvant être potentialisée si les 2 thérapeutiques sont administrées simultanément.

En situation adjuvante, l'administration de trastuzumab se poursuit pendant une période totale de 1 an. Ce schéma de traitement permet une augmentation de la survie à 10 ans de près de 10% et de diminuer le risque de rechute à 10 ans d'environ 10%³³.

En administration néo-adjuvante, le trastuzumab a permis une augmentation de la proportion de patientes ayant une réponse pathologique complète (19% vs 68%)⁴³.

1.4.4.3.2. Molécules

Voir partie partie sur le cancer du sein métastatique

1.4.5. Suivi au long terme

Les objectifs du suivi d'un cancer du sein sont :

- Détecter une rechute de la maladie
- Evaluer les complications au long terme des traitements adjuvants
- Permettre une bonne observance du traitement hormonal adjuvant
- Apporter un soutien psychologique et des conseils appropriés afin que la patiente puisse conserver une bonne qualité de vie.

Un suivi au long terme est important car des rechutes d'un cancer du sein peuvent survenir plus de 20 ans après le diagnostic initial, surtout chez des patients ayant présenté des tumeurs RH+.

Les principales complications des traitements à surveiller sont :

- Les complications cardiaques pour les patientes ayant reçues des anthracyclines
- Les complications gynécologiques (cancer de l'endomètre) pour les patientes traitées par tamoxifène pour le traitement adjuvant
- Les complications ostéoporotiques pour les patientes traitées par inhibiteur de l'aromatase pour le traitement adjuvant.

1.5. Stratégies thérapeutiques du cancer du sein métastatique

Le cancer du sein métastatique est considéré comme incurable, contrairement au cancer du sein précoce. Néanmoins, de nouveaux traitements disponibles ces dernières années ont permis d'améliorer significativement la survie globale de certains sous-groupes de patientes. Dans ces sous-groupes, le cancer métastatique peut être assimilé à une maladie chronique contrôlée par des stratégies de traitements séquentiels.

A côté de la prolongation de la survie, des objectifs thérapeutiques tout aussi importants comme le maintien de la qualité de vie et le soulagement des symptômes sont également à prendre en compte.

La chirurgie du sein et de l'aisselle a une place plus limitée comparé au cancer du sein précoce. Néanmoins, comme la radiothérapie, elle peut être très utile.

De manière générale, les cancers RH+ sont initialement traités par une approche antihormonale et les cancers RH- sont traités par chimiothérapies +/- une thérapie anti-HER2 en fonction du statut HER2 (figure 16).

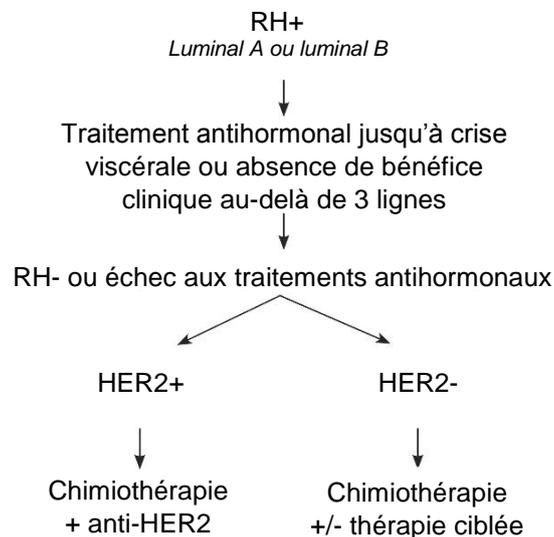


Figure 16 : Algorithme de traitement des cancers du sein métastatique⁵²

1.5.1. Cancer du sein RH+

1.5.1.1. Pharmacologie

1.5.1.1.1. Mécanismes d'action

L'approche antihormonale a été la première stratégie thérapeutique ciblée développée pour traiter un cancer. Elle est indiquée uniquement si les cellules tumorales expriment les récepteurs hormonaux. L'objectif de ce traitement est de supprimer l'action promotrice de la prolifération cellulaire par les œstrogènes sur les cellules cancéreuses.

Les champs d'action de ces traitements dépendent du statut ménopausique de la patiente. En pré-ménopause, les œstrogènes sont majoritairement produits par les ovaires. En post-ménopause, une production résiduelle par les surrénales persiste.

Les différentes possibilités d'inhibition de la production et de l'action des œstrogènes sont présentées dans le tableau 9 :

Tableau 9 : Différents moyens d'inhibition de la production et de l'action des œstrogènes chez la femme atteinte d'un cancer du sein métastatique

	Pré-ménopause	Ménopause
Action centrale	Castration médicamenteuse par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire	
Action sur les récepteurs hormonaux	Inhibition des récepteurs hormonaux périphériques	
Action surrénalienne	Inhibition de la production surrénalienne des œstrogènes	
Action ovarienne	Castration chirurgicale ou radiothérapie	

Action centrale

Chez la femme non ménopausée, la production ovarienne d'œstrogènes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. Son inhibition entraîne la suppression de la production de deux hormones : la LH (Luteinizing hormone) et la FSH (Follitropin stimulating hormone) nécessaires au fonctionnement ovarien et à la sécrétion d'œstrogènes et de progestérone. Les principaux anti-œstrogènes d'action centrale sont les analogues de la gonadoréline, GnRH.

Action surrénalienne

Chez la femme ménopausée, la production d'œstrogènes d'origine ovarienne est nulle mais une production résiduelle persiste essentiellement au niveau des surrénales. La biosynthèse hormonale est médiée par l'aromatase, qui est l'enzyme clef de la transformation des androgènes surrénaliens en œstrogènes. L'action de cette enzyme peut être inhibée par les inhibiteurs de l'aromatase.

Action sur les récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux situés au niveau des cellules tumorales peuvent être la cible de médicaments inhibiteurs ou régulateurs de leur fonction. Ce sont les anti-œstrogènes périphériques. Leur action est indépendante du statut ménopausique de la patiente.

Action ovarienne

Supprimer les fonctions ovariennes par chirurgie chez les femmes non ménopausées a été la première approche thérapeutique utilisée dans le cancer du sein dès la fin du 19ème siècle.

1.5.1.1.2. Molécules

Il existe 4 classes de molécules antihormonales : les inhibiteurs des récepteurs hormonaux, les inhibiteurs de l'aromatase, les agonistes LH-RH et les progestatifs.

1.5.1.1.2.1. Analogues de la GnRH

La GnRH est une hormone produite par l'hypothalamus de façon pulsatile qui va aller stimuler la production de LH et de FSH au niveau hypophysaire. La sécrétion pulsatile de ces 2 hormones étant nécessaire aux fonctions ovariennes. L'administration en continu de fortes doses de GnRH va entraîner une saturation des récepteurs hypophysaires puis leur désensibilisation. Il s'en suit un blocage de la sécrétion des hormones hypophysaires entraînant une chute de la sécrétion ovarienne d'œstrogènes. Ce mode d'action est appelé castration chimique.

La GnRH naturelle étant un peptide de très courte demi-vie (3 minutes), des analogues plus stables ont été mis au point afin de permettre une stimulation continue : la leuproreline et la goseréline.

La suppression des fonctions ovariennes entraîne des symptômes similaires à ceux de la ménopause, qui comprennent notamment : bouffées de chaleur, atrophie et sécheresse vaginale, troubles de l'humeur et risque d'ostéoporose à long terme.

1.5.1.1.3. *Inhibiteurs des récepteurs hormonaux périphériques*

2 familles de molécules agissent sur les récepteurs aux œstrogènes périphériques : les SERMs et les SERDs.

Le tamoxifène appartenant à la famille des SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators). Il va se lier au récepteur oestrogénique et entraîner des modifications de conformation de celui-ci. Selon le tissu où se trouve le récepteur, cela induira un effet antagoniste ou agoniste partiel. Le tamoxifène aura une action anti-oestrogénique au niveau mammaire mais une action oestrogénique partielle au niveau des os et de l'endomètre.

Le fulvestrant appartient à la famille des SERDs (Selective Estrogen Receptor Down-regulator). Sa liaison au récepteur empêche sa dimérisation ainsi que son activation et entraîne également sa destruction. Il a une activité antagoniste pure. Le fulvestrant doit être administré voie intramusculaire à la posologie de 500 mg toutes les 4 semaines après une dose de charge.

Les anti-oestrogènes SERMs et SERDs, sont responsables de troubles vasomoteurs (bouffées de chaleur, hypersudation), gynécologiques (saignements, sécheresse vaginale, cycles irréguliers, ...), digestifs, et augmentent également le risque thrombo-embolique. Le tamoxifène est également concerné par une augmentation du risque de cancer de l'endomètre en raison de son effet agoniste partiel sur ce tissu, justifiant un suivi gynécologique.

1.5.1.1.3.1. *Inhibiteurs de l'aromatase (IA)*

Les inhibiteurs de l'aromatase sont séparés en 2 catégories selon leur nature chimique : stéroïdienne ou non. Leur efficacité est similaire mais leur profil de tolérance est légèrement différent.

L'exemestane est un inhibiteur de l'aromatase stéroïdien qui va aller lier irréversiblement l'aromatase, au contraire du letrozole et de l'anastrozole qui sont des

inhibiteurs non stéroïdiens réversibles de l'aromatase. Les inhibiteurs de l'aromatase stéroïdien et non stéroïdiens n'ont pas toujours de résistance croisée⁵³.

Les inhibiteurs de l'aromatase ont un profil de tolérance dominé par des troubles musculo-squelettiques (arthralgies et ostéoporose avant tout), vasomoteurs (bouffées de chaleurs, hypersudation) et gynécologiques (sécheresse vaginale, diminution de la libido).

1.5.1.1.3.2. *Progestatifs*

Les progestatifs comme l'acétate de megestrol agissent par effet anti-oestrogénique, par une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, les récepteurs aux estrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire.

1.5.1.1.3.3. *Nouvelles thérapeutiques*

Une combinaison de thérapies ciblées avec un traitement antihormonal est une piste pour contourner l'hormono-résistance et permettre de maintenir plus longtemps les patientes sous traitement antihormonal.

Beaucoup de cibles ont été identifiées en préclinique mais toutes n'ont pas montré d'application en thérapeutique. La mammalian target of rapamycin (mTOR) ou les cyclin-dépendant kinase (CDK) 4/6 sont des cibles pour lesquelles des thérapeutiques ont été développées avec succès en association à un traitement antihormonal.

Inhibiteurs voies PI3K

Des anomalies de la PI3K sont très fréquentes dans les cancers RH+. L'activation de cette voie régule l'expression cellulaire des RH, ce qui pourrait expliquer la synergie d'action des agents ciblant cette voie avec le traitement antihormonal. La protéine mTOR est impliquée dans de nombreux processus métaboliques cellulaires impliqués dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire. Une dérégulation de la fonction de cette protéine liée à des mutations est retrouvée dans de nombreux cancers, particulièrement RH positifs, et est associée à une augmentation de la pathogenèse, de la progression du cancer et à une résistance aux traitements⁵⁴.

Inhibiteurs CDK 4/6

Le palbociclib est le premier inhibiteur CDK4/6 à avoir été étudié. C'est un inhibiteur de checkpoint mitotique qui bloque le passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire. Des études précliniques ont mis en évidence son effet antitumoral sur des cellules cancéreuses RH+ en synergie avec des traitements antihormonaux⁵⁵.

1.5.1.2. Stratégie thérapeutique

Le tamoxifène a été le premier traitement antihormonal commercialisé en France (1971). Pendant de nombreuses années elle a été la principale molécule utilisée dans cette classe thérapeutique. Une revue comportant 86 essais cliniques sur plus de 5 000 patientes rapporte un taux de réponse de 34% et une stabilité de la maladie pendant plus de 6 mois chez 19% des patientes⁵⁶. Néanmoins, plus de 10 ans après la mise sur le marché des inhibiteurs de l'aromatase, ceux-ci ont pris l'ascendant sur le tamoxifène dans le traitement hormonal adjuvant des cancers du sein⁵⁷. Chez les patientes en rechute métastatique d'un cancer du sein, un traitement adjuvant prolongé par un traitement antihormonal pourra faire craindre l'apparition de résistances lors d'un retraitement au stade métastatique. Aujourd'hui, et devant l'apparition de résistances à certaines classes de traitements antihormonaux, il y a un manque de biomarqueurs en plus du statut RH permettant de prédire l'efficacité de ceux-ci. Le développement de nouvelles thérapeutiques, utilisées en association peuvent moduler positivement leur effet.

Les traitements antihormonaux incluent les SERMs, les IA et les SERDs. L'approche thérapeutique classique consiste en un traitement séquentiel alternant entre les différents agents antihormonaux. Depuis des dizaines d'années, de nombreux essais cliniques ont explorés différentes séquences thérapeutiques, sans parvenir à établir de recommandations établissant le meilleur schéma à employer⁵⁸.

1.5.1.2.1. Traitement de 1^{ère} ligne

Une stratégie antihormonale est l'option de premier choix en cas de tumeur avec récepteurs hormonaux positifs, même en cas de métastases viscérales, sauf en cas de suspicion d'hormono-résistance ou de nécessité d'une réponse thérapeutique rapide. Dans ces 2 cas, une chimiothérapie sera envisagée⁵⁹.

Chez les femmes ménopausées, la synthèse d'œstrogènes résiduelle se situe au niveau périphérique, les inhibiteurs de l'aromatase sont à privilégier. Aucun inhibiteur de l'aromatase n'a montré de supériorité par rapport aux autres, mais ils se sont montrés supérieurs au tamoxifène sur le bénéfice en survie globale⁶⁰.

Récemment l'essai (FALCON) comparant en première ligne métastatique le fulvestrant à l'anastrozole chez des patientes naïves de traitement antihormonal, a montré la supériorité du fulvestrant : SSP (16,6 mois vs 13,8 mois)⁴⁷.

Le bénéfice potentiel de combinaisons de traitements antihormonaux a été exploré lors de nombreux essais cliniques avec des résultats contradictoires, notamment concernant l'association fulvestrant + anastrozole. Des sous-groupes de patientes pourraient néanmoins bénéficier d'une telle combinaison, mais un niveau de preuve supplémentaire serait requis afin de l'appliquer en pratique⁶¹.

Ces dernières années, des thérapies ciblant les mécanismes potentiels d'hormono-résistance ont été développées en association avec ceux-ci. Deux classes thérapeutiques ont montré leur efficacité : les inhibiteurs de la protéine mTOR et les inhibiteurs des CDK 4/6.

Inhibiteurs de CDK 4/6 :

L'essai PALOMA-1⁶², de phase II a permis de démontrer l'efficacité du palbociclib en 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique RH+ en association au letrozole (SSP 20,2 vs 10,2 mois), avec une excellente tolérance. Le principal effet indésirable fréquent a été les neutropénies qui sont survenues chez 54% des patients recevant du palbociclib, sans qu'il soit observé de neutropénie fébrile. Une phase III (PALOMA-2)⁶³ comparant la même association à l'IA seul a permis de confirmer ces résultats (SSP 24,8 mois vs 14,5 mois). De nouveau, des neutropénies ont été l'effet indésirable le plus rencontré (66,4%). Néanmoins, dans ces essais, aucun biomarqueur prédictif d'un succès du traitement par palbociclib n'a pu être retrouvé. Les données de survie globale ne sont pas encore disponibles. Il s'agit d'un futur standard de première ligne. Néanmoins, ces résultats ont été observés chez une population de patientes ayant récidivé de leur cancer localisé au moins 2 ans après la fin de leur traitement antihormonal adjuvant. Il s'agissait donc d'une sélection de patientes particulièrement sensibles à ces traitements.

D'autres inhibiteurs des CDK 4/6 comme le ribociclib sont en cours de développement avec des résultats similaires en première ligne⁶⁴.

Inhibiteurs de mTOR :

L'étude BOLERO-4 est un essai en cours qui explore l'association évérolimus + letrozole vs letrozole en 1^{ère} ligne du cancer du sein métastatique. Les résultats de cette étude encore en cours permettront peut-être de déterminer la place de l'évérolimus par rapport aux inhibiteurs de CDK 4/6 en 1^{ère} et 2^{ème} ligne du cancer du sein métastatique.

Place du bévacizumab :

Bien que des taux élevés de VEGF soient associés avec une réponse diminuée aux traitements antihormonaux, une récente méta-analyse⁶⁵ n'a pas montré de bénéfice en terme de SG de l'ajout du bévacizumab. Comme dans 2 études^{66,67} plus récentes, le bévacizumab a montré un bénéfice uniquement sur le de taux de réponse et la SSP. Le bévacizumab n'est donc pas à utiliser en association avec un traitement antihormonal dans le cancer du sein métastatique.

1.5.1.2.2. Traitement de 2^{ème} ligne

Après une reprise évolutive ou l'échec d'un traitement de première ligne, il n'y a actuellement pas de biomarqueurs permettant de sélectionner le meilleur traitement de 2nd ligne. De même, les mécanismes de résistance aux traitements antihormonaux sont mal identifiés. Au stade métastatique, une résistance au traitement antihormonal est défini par une SSP inférieur à 6 mois⁵⁹.

Suite à une progression sous traitement par inhibiteur de l'aromatase, l'option thérapeutique à adopter n'est pas consensuelle. Les thérapeutiques pouvant être envisagées sont : le tamoxifène, un autre inhibiteur de l'aromatase (de nature chimique différente), du fulvestrant, du megestrol ou une association évérolimus + inhibiteur de l'aromatase ou palbociclib + inhibiteur de l'aromatase.

Si une chimiothérapie est nécessaire, une maintenance par un traitement antihormonal est une option raisonnable, bien que cette approche n'ait pas été suffisamment évaluée dans des essais cliniques randomisés⁵⁹.

Un traitement concomitant associant chimiothérapie et traitement antihormonal n'a pas montré de bénéfice sur la survie des patientes et ne doit pas être utilisé en pratique⁵⁹.

Le tamoxifène et le fulvestrant permettent d'obtenir des taux de réponse d'environ 50% avec une réponse complète chez 10% des patientes. Après échec d'un IA non stéroïdien, l'exemestane permet d'obtenir 30 à 50% de réponses mais peu de réponses complètes⁶⁸.

Une modulation des doses de traitements antihormonaux ou une association entre ces traitements et une thérapie ciblée sont les pistes les plus prometteuses afin de parvenir à contourner les résistances au traitement de première ligne.

Augmentation des doses de fulvestrant :

Initialement, le fulvestrant a été autorisé dans le cancer du sein métastatique à une dose de 250mg par injection. L'étude CONFIRM a exploré le bénéfice potentiel d'une augmentation de cette dose à 500mg par injection. Il en résulte une augmentation de la SSP et de la SG (4,1 mois) sans majoration du profil de toxicité. La dose de 500mg s'est alors imposée comme la dose de référence⁶⁹.

Inhibiteurs de mTOR :

Les inhibiteurs de mTOR ont été développés afin de permettre une réversion de l'hormono-résistance. L'essai BOLERO-2⁷⁰, a étudié l'intérêt d'associer l'évérolimus à l'exemestane suite à une progression sous inhibiteur de l'aromatase. Cette étude a montré un bénéfice de l'association évérolimus + exemestane par rapport à l'exemestane seul après échec d'un premier IA. Un bénéfice en PFS a été retrouvé (7.8 vs 3.2 mois) mais l'étude était négative quand à un bénéfice en survie globale. Ces résultats positifs ont conduit à autoriser l'évérolimus en association à l'exemestane en 2^{ème} ligne du cancer du sein métastatique après progression sous IA. Un essai est en cours afin de positionner l'évérolimus en première ligne métastatique.

L'ajout de l'évérolimus augmentait la toxicité du traitement avec plus d'arrêt de traitement dus à une toxicité et d'avantage d'effets indésirables de grade 3-4.

Inhibiteurs de CDK 4/6 :

L'étude PALOMA-3⁷¹ étudiait la combinaison palbociclib + fulvestrant versus fulvestrant seul après progression suite à au moins une première ligne de traitement

antihormonal. Les résultats de SSP (9.9 vs 4.2 mois) sont positifs, et le palbociclib est actuellement disponible en France à travers une ATU de cohorte pour le traitement de 2^{ème} ligne du cancer du sein métastatique en association au fulvestrant. Comme attendu, la principale toxicité apportée par le palbociclib était d'ordre hématologique.

Autres options :

Les agents progestatifs (acétate de megestrol, medroxyprogesterone) permettent d'obtenir des taux de réponse de l'ordre de 25%, mais sont associés à la survenue d'effets indésirables au titre de rétention liquidienne et d'évènements thromboemboliques⁷².

1.5.1.2.3. Femmes non ménopausées

Chez les femmes en pré-ménopause, l'option thérapeutique de premier choix est une suppression des fonctions ovariennes par chirurgie ou agoniste LH-RH en association avec un traitement antihormonal.

En association à l'agoniste LH-RH, le tamoxifène est à privilégier, à moins qu'une résistance à ce traitement ait été mise en évidence, ce traitement ayant été un standard pendant de nombreuses années⁷³. Un inhibiteur de l'aromatase peut également être utilisé, mais la suppression des fonctions ovariennes devra être maintenue tout au long du traitement. Le fulvestrant, autre option thérapeutique n'a pas été assez étudié en situation pré-ménopausique pour pouvoir être recommandé.

1.5.1.2.4. Conclusion

Le traitement d'un cancer du sein métastatique hormono-dépendant se fait de façon séquentielle avec les différents traitements antihormonaux à moins qu'une réponse rapide soit nécessaire ou qu'une hormono-résistance soit identifiée, auxquels cas, une chimiothérapie sera envisagée

Les limites du traitement antihormonal viennent du fait que les cancers du sein RH+ sont tous traités de la même façon sans tenir compte des variations d'hormono-sensibilité, des hétérogénéités tumorales ou des évolutions moléculaires possibles associées à une progression tumorale.

La recherche fondamentale a permis de détecter des mécanismes de résistance aux traitements antihormonaux et ainsi identifier des cibles pouvant faire l'objet d'un

traitement ciblé. Ces cibles font notamment partie des voies de signalisation intervenant dans la transduction des signaux provenant des récepteurs hormonaux. Les thérapeutiques ciblées développées ces dernières années (inhibiteurs de mTOR, inhibiteur des CDK 4/6) utilisées en association avec les traitements antihormonaux ont permis d'améliorer la SSP des patientes mais ont également entraîné l'apparition de nouvelles toxicités différentes des stratégies antihormonales. L'association de ces traitements aux thérapies ciblées semble être une piste prometteuse pour le futur des traitements du cancer du sein métastatique RH+.

Afin d'utiliser au mieux ces thérapeutiques ciblées, il sera nécessaire d'identifier des biomarqueurs prédictifs de leur efficacité, le statut RH n'étant pas assez spécifique.

1.5.2. Cancer du sein HER2+

1.5.2.1. Pharmacologie

1.5.2.1.1. Mécanisme d'action

L'activation du récepteur HER2 se fait suite à sa dimérisation avec le récepteur HER3. HER2 est un récepteur à activité tyrosine kinase qui va activer des voies de transduction menant à la prolifération cellulaire (différentiation, migration, angiogénèse). Une dérégulation ou une surexpression de HER2 peut conduire à l'oncogénèse.²⁸

1.5.2.1.2. Molécules

Trastuzumab

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé à 95% dirigé contre le récepteur HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation intracellulaires. De plus le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC).

Le trastuzumab est généralement bien toléré excepté une atteinte cardiaque possible, qui contre-indique son administration simultanée avec une anthracycline.

Pertuzumab

Le pertuzumab est également un anticorps humanisé dirigé contre le récepteur HER2, mais il se lie sur un épitope différent que le trastuzumab, sa liaison avec le récepteur empêchant l'hétéro-dimérisation de HER2, nécessaire à son activité.

Trastuzumab emtansine : TDM-1

Le TDM-1 est un conjugué cytotoxique-anticorps. Cette molécule combine un ciblage HER2 grâce au trastuzumab et un effet cytotoxique par inhibition des microtubules avec l'emtansine. Les 2 composés sont reliés par des liaisons stables. Ce conjugué permet une délivrance du cytotoxique en ciblant au maximum les cellules surexprimant le récepteur HER2.

Ses principaux effets secondaires sont une augmentation des enzymes hépatiques et des thrombopénies.

Lapatinib

Le lapatinib est une petite molécule chimique, inhibitrice de l'activité tyrosine kinase du récepteur HER2, il inhibe ainsi la transduction du signal lors de l'activation du récepteur.

Il s'administre oralement et est moins bien toléré que les anticorps anti-HER2, ses principaux effets secondaires sont : diarrhées, éruption cutanée, cardiotoxicité et fatigue.

1.5.2.2. Stratégie thérapeutique

Une thérapie anti-HER2 est à introduire le plus tôt possible. L'association à une chimiothérapie sera à privilégier dans un premier temps (figure 17).

1^{ère} ligne :

L'association trastuzumab + taxane a été le standard de traitement de première ligne pendant des années avec une survie globale de 25 mois⁷⁴. Récemment, les résultats de l'étude CLEOPATRA⁴⁸, comparant l'association avec double blocage anti HER2, docétaxel + trastuzumab + pertuzumab au bras contrôle sans pertuzumab ont montré un bénéfice en SG de 15,7 mois en faveur du bras avec pertuzumab. La survie médiane était de 56,5 mois dans le bras pertuzumab versus 40,8 mois dans le bras

contrôle. Ce triplet est donc devenu le standard de traitement en 1^{ère} ligne métastatique pour les patientes HER2+.

2^{ème} ligne :

Après un traitement par taxane et trastuzumab ou si une progression rapide (<6 mois) est observée lors d'un traitement adjuvant par trastuzumab, le TDM-1 s'est montré plus efficace que l'association lapatinib + capecitabine⁷⁵. La médiane de survie globale était de 30,9 mois dans le groupe TDM-1 contre 25,1 mois dans le groupe capecitabine + lapatinib.

Au delà de la 2^{ème} ligne :

Les options thérapeutiques possibles sont l'association lapatinib + capecitabine, lapatinib + trastuzumab, chimiothérapie + trastuzumab ou trastuzumab + pertuzumab. Ces traitements seront utilisés de façon séquentielle en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patientes. En cas de cancer RH+, l'association d'un traitement antihormonal à un traitement antiHER2 peut également être utilisée²⁸.

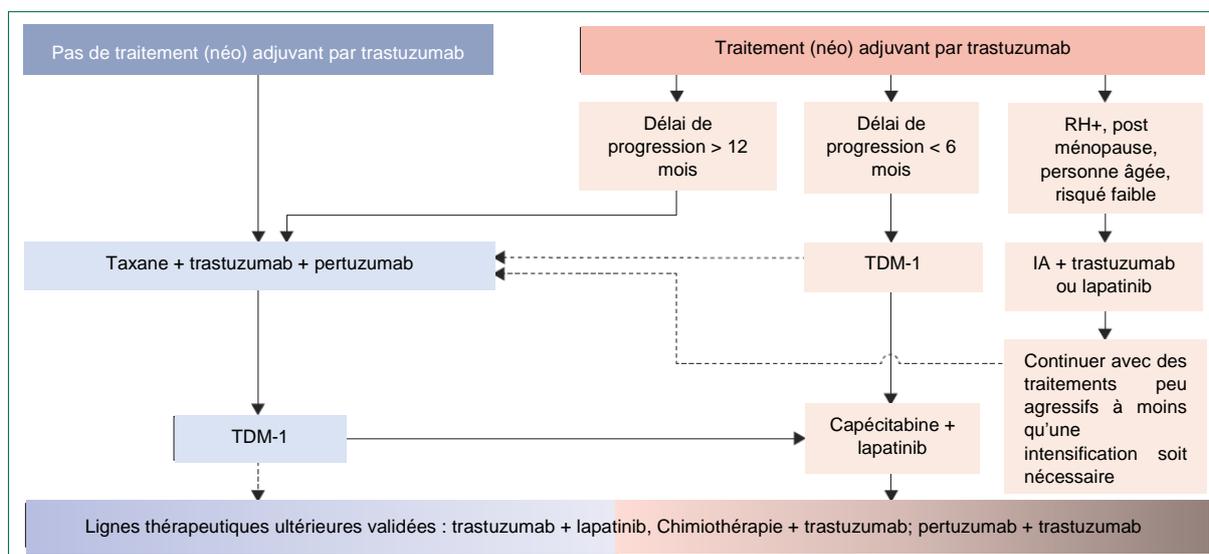


Figure 17 : Stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique HER2+⁷⁶

1.5.3. Cancer du sein triple négatif et hormono-résistant

1.5.3.1. Pharmacologie

Aucune thérapie ciblée n'est disponible pour le traitement des cancers du sein métastatiques hormono-résistant. Leur prise en charge fait donc appel à la chimiothérapie.

Les principales molécules de chimiothérapies utilisées et ayant une AMM dans le cancer du sein métastatique sont les *anthracyclines*, les *taxanes*, *l'eribuline*, la *vinorelbine*, les *antimétabolites* (*capécitabine* et *gemcitabine*), le *cyclophosphamide*, les *sels de platine*.

1.5.3.2. Stratégie thérapeutique

La chimiothérapie cible des cellules en prolifération rapide et n'est pas spécifique des cellules cancéreuses, ce qui explique ses nombreuses toxicités. Cependant, les cytotoxiques restent le socle de base des traitements du cancer du sein métastatique, en première intention en cas de cancer triple négatif, en association avec une thérapie anti-HER2 pour les cancers HER2+ et en cas d'hormono-résistance ou de symptômes sévères pour les cancers RH+.

A moins que la gravité des symptômes nécessite une association de 2 molécules afin d'obtenir une réponse rapide, une monochimiothérapie séquentielle est recommandée, d'autant plus que la combinaison de plusieurs chimiothérapies n'augmente pas la survie globale au prix d'une toxicité plus importante⁷⁷.

Une monochimiothérapie peut être administrée jusqu'à progression ou intolérance des effets secondaires alors qu'une poly-chimiothérapie sera donnée uniquement jusqu'à l'obtention d'une réponse suffisante.

Aucune séquence d'administration optimale n'est connue et le choix de la molécule dépend, des préférences de chaque patiente, du profil de toxicité des molécules, des antécédents de traitements et des éventuels effets indésirables résiduels.

L'efficacité de lignes séquentielles de chimiothérapie décroît à chaque ligne de traitement. Une étude⁷⁸ chez 240 patientes rapporte une médiane de SSP de 7,6 mois en première ligne, 5,1 mois en seconde ligne et 3,6 mois en troisième ligne. Le principal facteur clefs de succès d'une ligne de chimiothérapie est la réponse à la ligne précédente.

De nombreuses molécules ont montré leur efficacité dans le cancer du sein métastatique (tableau 10). Si les patientes n'ont pas reçues d'anthracyclines ou de taxanes en situation adjuvante, ce sont les molécules de premier choix car les plus efficaces.

Tableau 10 : Protocoles de chimiothérapie pour le cancer du sein métastatique⁷⁹

Protocoles de monochimiothérapie	Protocoles de polychimiothérapie
Anthracyclines *doxorubicin *pegylated liposomal doxorubicin (PLD) epirubicin	CAF/FAC: cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil FEC: fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide AC: doxorubicin, cyclophosphamide EC: epirubicin, cyclophosphamide
Antimetabolites *capecitabine *gemcitabine	CMF: cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil GT: gemcitabine, paclitaxel
Taxanes *paclitaxel docetaxel albumin-bound paclitaxel	XT: docetaxel, capecitabine Gemcitabine, carboplatin
Other microtubule inhibitors *vinorelbine *eribulin ixabepilone	
Platinums carboplatin cisplatin	
Alkylating agent cyclophosphamide	
MBC = metastatic breast cancer. *preferred single agent	

Anthracyclines

Dans des essais de phase III en première ligne métastatique, la doxorubicine entraîné un taux de réponse de 36%, avec une médiane de PFS de 7.8 mois et une survie globale de 18,9 à 22 mois⁷⁷. Les formes liposomales de doxorubicine ont montré une efficacité similaire avec une meilleure tolérance cardiaque⁸⁰.

Taxanes

Les taxanes sont parmi les agents cytotoxiques les plus efficaces et les plus utilisés pour traiter les cancers du sein métastatiques.

Chez une population de patientes ayant progressées après une chimiothérapie par anthracyclines, le docétaxel s'est montré meilleur que le paclitaxel avec un schéma d'administration toutes les 3 semaines (SSP : 5,7 vs 3,6 mois, SG : 15,4 vs 12,7 mois) mais au prix de toxicités de grade 3-4 majorées⁸¹.

Concernant le paclitaxel, il a été montré que le paclitaxel hebdomadaire était plus efficace que ce soit en terme de taux de réponse, de SSP ou d'OS que le schéma toutes les 3 semaines⁸².

La paclitaxel lié à l'albumine (nab-paclitaxel) a montré de meilleurs résultats en termes de taux de réponse et de SSP par rapport au paclitaxel et au docetaxel avec un schéma d'administration toutes les 3 semaines⁸³. Cependant lors d'un essai vs paclitaxel, les 2 molécules étant administrées de façon hebdomadaire, les résultats ont été similaires dans les 2 groupes⁸⁴. Actuellement, dans aucun essai, le nab-paclitaxel n'a montré de bénéfice en SG, quel que soit le rythme d'administration utilisé.

Anthracyclines vs taxanes

Deux méta-analyses^{85,86} ont comparé les résultats obtenus en 1^{ère} ligne métastatique par des chimiothérapies à base de taxane ou d'anthracyclines. Il en ressort que utilisées en monothérapies, ces 2 options donnent des résultats similaires en terme de taux de réponse et de survie globale. En cas d'association de plusieurs chimiothérapies, les protocoles à base de taxanes semblent donner de meilleurs résultats.

Vinorelbine

Les données issues de 3 essais cliniques étudiant la vinorelbine en monothérapie retrouvent un taux de réponse variant de 26 à 41%, pour une SSP de 4 à 6 mois et une OS de 16,5 mois⁸⁷.

Capécitabine & Gemcitabine

Ces 2 antimétabolites possèdent une activité similaire, bien qu'aucun essai clinique ne les ait comparé en monothérapie, en addition au docetaxel en 1^{ère} ligne métastatique, les résultats en terme de SSP et de SG sont similaires⁸⁸.

En monothérapie, la capécitabine permet d'obtenir des taux de réponse de 21 à 26% pour une médiane de PFS de 5,7 à 7,1 mois⁸⁹. L'atout de son administration par voie orale est également à prendre en compte.

Le seul essai clinique avec de la gemcitabine en monothérapie a montré un taux de réponse de 16% pour une SSP de 3,4 mois chez des patientes âgées de 60 ans et plus⁹⁰.

Eribuline

L'étude ayant permise l'octroi d'une AMM pour l'éribuline en 2011 comparait chez les patientes prétraitées par au moins 2 lignes de traitement au stade métastatique, un traitement par éribuline vs choix de l'investigateur. Un bénéfice significatif en SG a été retrouvé (13,1 vs 10,6 mois)⁹¹.

Dans un autre essai comparant en monothérapie la capécitabine à l'éribuline, il n'y a pas eu de différence significative entre les 2 groupes quant à la SSP (4,1 vs 4,2 mois) et la SG (15,9 vs 14,5 mois)⁹².

Sels de platine

Les sels de platine sont surtout utilisés dans les cancers du sein triples négatif BRCAmutés avec des médianes de SSP aux alentours de 5 mois et de SG aux alentours de 10 mois.

Bevacizumab

L'ajout du bévacizumab à une chimiothérapie de première ligne a été testé dans plusieurs essais et montre une augmentation la survie sans progression mais sans bénéfice sur la survie globale⁹³. En 2^{ème} ligne, un léger bénéfice en PFS est retrouvé mais toujours sans incidence sur la survie globale. A l'heure actuelle, l'utilisation dans le cancer du sein métastatique du bévacizumab est de plus en plus remise en cause. En Novembre 2011 la FDA (Food and Drug Administration) a retiré son autorisation de mise sur le marché pour l'utilisation du bévacizumab dans le cancer du sein métastatique. Selon l'EMA (European Medicine Agency), le bévacizumab garde une balance bénéfice risque positive en association avec une première ligne métastatique. En France, le bévacizumab a été retiré de la liste des médicaments financés hors T2A, ce qui va, au vu de son coût, faire diminuer grandement son utilisation.

1.5.4. Soins oncologiques de support

Les prises en charge complémentaires aux traitements oncologiques sont multiples et permettent d'améliorer la qualité de vie des patients : Psychologue, diététicienne, infirmière d'annonce, assistante sociale, médecine de la douleur, ...

2. DEUXIEME PARTIE : L'ESTRAMUSTINE PHOSPHATE

2.1. Pharmacologie – Données pré-cliniques

2.1.1. Structure

L'estramustine phosphate (EMP) est un agent antitumoral synthétisé à la fin des années 60. L'EMP est composé d'un estradiol conjugué en 17 β par un pont carbamate à une moutarde azotée (la mechlorethamine) (Figure 18).

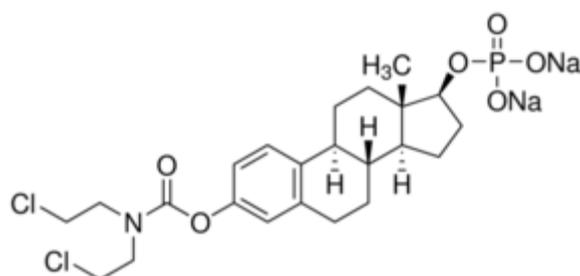


Figure 18 : Structure de l'EMP⁹⁴

L'EMP a été synthétisé sur le principe d'une thérapie ciblée dans le but de véhiculer une molécule de chimiothérapie par un œstradiol qui ciblera préférentiellement les tissus exprimant les récepteurs aux œstrogènes.

2.1.2. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'EMP a été étudiée avec de l'EMP marquée au H³ dans la partie estradiol et au C¹⁴ dans la partie mechloethamine. Le cancer de la prostate ayant été très rapidement identifié comme cible thérapeutique majeure, les études de pharmacocinétiques ont toutes été réalisées chez des hommes atteints de cancer de prostate.

*Absorption*⁹⁵

Lors d'une administration par voie orale, 75% est absorbée. L'EMP est déphosphorylée dans le tube digestif pour donner l'estramustine.

Les pics plasmatiques de radioactivité (du ³H et du ¹⁴C) sont enregistrés 2 heures après la prise orale.

Distribution

Chez des patients atteints d'un cancer de la prostate, le taux de radioactivité maximale est retrouvé au niveau du foie, puis de la prostate et des métastases de tumeur prostatique⁹⁵.

Métabolisme

Le pont carbamate/ester est stable *in vivo* et moins de 10% de l'EMP ou de ses métabolites sont hydrolysés⁹⁵.

L'EMP sera partiellement oxydée pour donner un métabolite actif, l'estromustine.

L'estramustine agit sous forme inchangée ou par l'intermédiaire de ses métabolites estromustine, estrone, estradiol. (Figure 19)

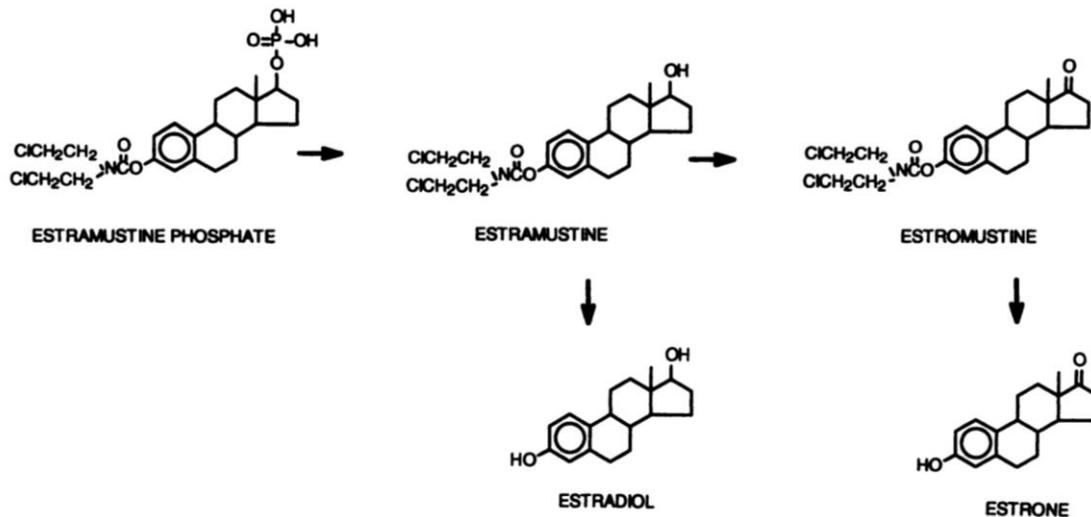


Figure 19 : Schéma général du métabolisme de l'EMP⁹⁶

La demi-vie ($t_{1/2}$) de l'estramustine phosphate est de 1.27h, alors que son métabolite actif l'estromustine a une demi vie entre 8.88 et 22.7h⁹⁷.

Elimination

Une relation linéaire a été observée entre la dose administrée et la concentration plasmatique de l'estromustine pour des doses administrées allant de 70 à 650 mg/jour. Cela indique qu'il n'y a pas de saturation des processus d'élimination de la molécule⁹⁸. L'estramustine et l'estromustine sont excrétés par voie biliaire⁹⁷.

2.1.3. Pharmacodynamie

2.1.3.1. Mécanisme d'action

L'EMP a été synthétisée sur la base d'une vectorisation d'une molécule cytotoxique vers les cellules surexprimant les récepteurs hormonaux à travers sa liaison à un estradiol. Or, des études précliniques sur des lignées cellulaires cancéreuses HeLa (origine utérine), Walker 256 (origine mammaire sans RH) et prostatiques ont montré que contrairement à ce que pouvait laisser supposer la structure de l'EMP, celle-ci n'agit ni en tant qu'agent alkylant ni en tant qu'agent oestrogénique, mais en se fixant au niveau du cytosquelette sur les protéines associées aux microtubules (MAP : Microtubule associated protein)^{99,100}. Bien qu'une fixation nucléaire n'ait pas été mise en évidence dans ces études, un autre essai mené sur une lignée cellulaire cancéreuse de prostate, rapporte une liaison aux protéines de la matrice nucléaire, accompagnée d'une cytotoxicité. De plus, cette fixation nucléaire est indépendante de la présence de récepteurs à l'estradiol¹⁰¹. Sur des modèles cellulaires prostatiques, l'EMP potentialise l'action d'un agent ciblant l'ADN, l'étoposide¹⁰².

Des sites de liaison de l'EM sur le cytosquelette ont été mis en évidence au niveau de protéines associées aux microtubules MAP-1 et MAP-4. Certains travaux concluent que l'EM ne se fixe pas directement sur la tubuline ni sur les microtubules mais uniquement sur les MAP^{103,104}, mais d'autres études retrouvent une liaison de l'EM directement sur la tubuline¹⁰⁵. Son action résulterait d'une inhibition de l'assemblage et d'une dépolymérisation des microtubules^{105,106}. Les cellules sont alors bloquées en métaphase.

La pharmacologie de l'EMP dans le cancer de la prostate diffère de celle dans le cancer du sein par l'expression des molécules cibles et par l'influence de la composante oestrogénique. Un focus particulier sera effectué sur les études de pharmacodynamie dans le cancer du sein.

2.1.3.2. Pharmacologie dans le cancer de la prostate

La concentration de l'EMP dans la prostate est due à la présence d'une protéine de liaison à l'EM (EMBP : estramustine binding protein) fortement exprimée par les cellules prostatiques¹⁰⁷. Sa caractérisation a permis de déterminer que c'est une

glycoprotéine retrouvée majoritairement dans les lobes dorsaux et latéraux de la prostate et dans d'autres organes, majoritairement des glandes sexuelles¹⁰⁸.

L'EM agit également via sa composante oestrogénique par action de l'estradiol qui est un produit de dégradation de la molécule. Dans le cancer de la prostate, l'estradiol va avoir un effet antigonadotrope et permettre une diminution des concentrations de testostérone⁹⁷.

2.1.3.3. Pharmacologie dans le cancer du sein

Le rationnel pharmacologique de l'utilisation de l'EMP dans le cancer du sein repose sur la présence d'EMBP dans des cellules de cancer mammaire ainsi que l'hormono-dépendance de ce type de cancer.

Des études menées chez le rat ont montré que l'EMP inhibait la croissance des tumeurs mammaires¹⁰⁹ et que l'effet oestrogénique de l'EMP ne représentait que 1% de celui de l'estradiol, suggérant un mécanisme d'action ne prédominant pas par la composante oestrogénique¹¹⁰.

Une étude¹¹¹ de liaison aux récepteurs hormonaux conduite sur des utérus de rat a montré que l'EMP avait une affinité de 100 à 1000 fois inférieure à celle du 17 β -estradiol. L'EMP était rapidement dégradé en métabolites dont la liaison aux récepteurs hormonaux était réversible. La liaison de l'estramustine déphosphorylée aux récepteurs oestrogénique était 2 à 3 fois plus élevée que celle de l'EMP.

La pharmacologie et l'influence de la positivité des récepteurs hormonaux ont été explorées dans plusieurs études avec des résultats discordants (Tableau 11).

La discordance des résultats obtenus sur des lignées cellulaires cancéreuses concernant l'influence de la positivité des RH sur la réponse à l'EMP, ainsi que le mécanisme d'action majoritaire de l'EMP passant par une action au niveau des microtubules, laissent fortement supposer une faible influence de la composante oestrogénique de la molécule dans son action. Ces résultats pré-cliniques obtenus sur des lignées cellulaires doivent être confrontés aux données issues des essais cliniques.

Tableau 11: Etudes de la pharmacologie de l'EMP dans le cancer du sein

Etude	Principaux résultats
Pavelic, 1991 ¹¹²	Cette étude a mis en évidence une corrélation entre la concentration des récepteurs aux œstrogènes et le taux d'inhibition de la synthèse d'ADN par l'EMP.
Fernö, 1987 ¹¹³	Cette étude sur des biopsies tumorales mammaires rapporte un taux de présence de site de liaison de l'EM de 24%, majoritairement chez des cellules négatives aux RH.
Eklov, 1996 ¹¹⁴	Dans cette étude, il a été constaté une augmentation du blocage en phase G2/M des lignées cellulaires prostatiques et coliques alors qu'il n'y a pas eu d'impact sur les cellules mammaires et vésicales. Cela peut s'expliquer par un faible taux d'EMBP retrouvé dans ces lignées. La lignée cellulaire mammaire dérivait d'une patiente non répondeuse à un traitement antihormonal.
Matsuoka, 1995 ¹¹⁵	Sur des cultures de cellules cancéreuses mammaires issues de biopsies tumorales, l'EMP inhibait la croissance cellulaire dans 35% des cas dont 73% de cellules RE+. Les cellules résistantes au tamoxifène étaient inhibées par l'EMP dans 30% des cas.
Björk, 1991 ¹¹⁶	Cette étude a mesuré l'expression de l'EMBP dans des cellules cancéreuses mammaires et de mélanome. L'EMBP a été retrouvé chez 6 des 17 lignées cancéreuses mammaires, toutes ces lignées étant RH-.

2.1.3.4. Association avec d'autres molécules

L'EMP inhibe la fonction d'efflux de la glycoprotéine P transmembranaire, responsable de multirésistance vis-à-vis de certains anticancéreux. Sur des lignées cellulaires tumorales humaines l'EMP a entraîné une multiplication par huit ou neuf de l'accumulation intracellulaire de vinblastine¹¹⁷. Des résultats similaires ont été retrouvés en association au paclitaxel¹⁰⁴. L'EMP se comporterait donc comme un « sensibilisateur » en association avec d'autres cytotoxiques, en restaurant l'accumulation intracellulaire de ces derniers.

2.2. Données cliniques

2.2.1. Cancer de la prostate

2.2.1.1. Rappels sur l'évolution de la prise en charge du cancer de la prostate hormono-résistant (CPHR)

Le cancer de la prostate métastatique est dans la très grande majorité des cas hormono-dépendant. La première stratégie de traitement est une suppression androgénique mais, dans la plupart des cas, dans un second temps, le cancer devient résistant à ces thérapeutiques. La stratégie de traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRC) a évolué en fonction de l'apparition successive de nouvelles thérapeutiques ces dernières années.

Avant 2004, L'association mitoxantrone-corticoïdes était le standard de traitement, mais sans bénéfice retrouvé sur la survie globale¹¹⁸. En 2004, l'association docétaxel-corticoïde est devenue la référence en montrant un bénéfice en survie globale par rapport à l'association mitoxantrone-corticoïdes¹¹⁹. Après 2010, les essais avec de nouveaux traitements hormonaux (abiraterone, enzalutamide) et une nouvelle chimiothérapie (cabazitaxel) ont montrées un bénéfice en survie globale avant et/ou après échec d'un traitement par docetaxel comparé aux traitements antérieurs.

Dans le traitement du CPRC, la place de l'EMP a évolué avec la stratégie de traitement et de nombreux essais cliniques ont été conduits afin de préciser la place à lui accorder.

2.2.1.2. Données initiales du dossier d'AMM de l'ESTRACYT®

L'estramustine possède une AMM en France depuis 1979 dans l'indication :
« Traitement des cancers prostatiques hormono-résistants »

Les données soumises lors de la demande d'AMM étaient de faible niveau de preuve avec un essai clinique non comparatif chez 32 patients séparées en 2 groupes selon l'oestrogénosensibilité de leur cancer. Les résultats montraient un bénéfice supérieur dans le groupe œstrogènes-naïfs avec des bénéfices sur la taille tumorale et les symptômes cliniques. Les principales toxicités étaient au titre d'évènements thromboemboliques et de troubles digestifs. Les résultats sont présentés dans les tableaux 12 et 13.

Tableau 12 : Données d'efficacité présentées dans le dossier de demande d'AMM

	Oestrogène-résistants (n=17)	Oestrogène-naïfs (n=15)
Réponse objective totale	0	0
Réponse objective partielle	4 (24%)	10 (67%)
Disparition ou régression des signes fonctionnels urinaires	9* (56%)	12* (86%)
Disparition ou amélioration des douleurs métastatiques	3** (43%)	2** (67%)

Tableau 13 : Données de tolérance présentées dans le dossier de demande d'AMM

	N (%)
Manifestations thromboemboliques	4 (12,5%)
Nausées	3 (9,3%)
Vomissements	1 (3,1%)
Décès	1 (3,1%)

Les données issues du dossier de demande d'AMM sont de très faible niveau de preuve mais au vu du nombre limités d'alternatives thérapeutiques disponibles au moment de son évaluation, elles ont été jugées suffisantes pour accorder l'AMM à l'EMP dans le CPRC.

2.2.1.3. Données cliniques sur la place de l'EMP dans le CPRC

2.2.1.3.1. En association

L'efficacité du Docétaxel en 1ère ligne de traitement a été démontrée en 2004¹¹⁹ avec un gain en survie globale de 2,4 mois et une diminution du risque relative de décès de 21% par rapport au placebo, une réponse biologique chez 45% des patients et une réduction de la douleur chez 35 % des patients. Le Docétaxel est alors devenu le standard de traitement des CPRC.

Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer si l'addition d'EMP à la chimiothérapie et notamment au docétaxel améliorerait la survie chez les patients présentant un CPRC.

3 méta analyses conduites sur les essais cliniques randomisés comparant chimiothérapie + EMP vs chimiothérapie ont été publiées en 2007¹²⁰, 2014¹²¹ et 2016¹²² afin de statuer sur le bénéfice potentiel en SG de l'ajout de l'EMP à une chimiothérapie.

Le tableau 14 présente les études incluses dans chaque méta-analyse et leurs principaux résultats :

Tableau 14 : Principaux résultats des études comparant l'association chimiothérapie + EMP vs chimiothérapie seule incluses dans les méta-analyses

Meta-analyse			% Réponse du PSA	SSP (mois)	SG (mois)
Fizazi, 2007	Zhang, 2013	Qin, 2016			
Hudes, 1999	Hudes, 1999	Hudes, 1999 ¹²³	25,2% vs 3,2 %	3,7 vs 2,2	11,9 vs 9,2
Berry, 2004	Berry, 2004	Berry, 2004 ¹²⁴	47% vs 27%	15,1 vs 15,5	16,1 vs 13,1
Galsky, 2005	Galsky, 2005	Galsky, 2005 ¹²⁵	69% vs 48%	5,2 vs 4,4	
Eymard, 2007	Eymard, 2007	Eymard, 2007 ¹²⁶	68% vs 30%	5,7 vs 2,9	19,3 vs 17,8
MDACC			(Non publiée)		
	Machiels, 2008	Machiels, 2008 ¹²⁷	73% vs 69%	6,9 vs 7,3	19,3 vs 21
	Caffo, 2008	Caffo, 2008 ¹²⁸	52%	3,5	14
	Ersoy, 2008	Ersoy, 2008 ¹²⁹	17% vs 25 %		16,1 vs 15,8
		Nakano, 2012 ¹³⁰	24% vs 21%	12 vs 6,2	26,4 vs 24,3
		Hahn, 2006 ¹³¹	43% vs 20%	5,7 vs 6,2	19,7 vs 16,2

La méta analyse publiée en 2007 par Fizazi¹²⁰, a regroupé les résultats de 5 études réalisées entre 1993 et 2003 totalisant 605 patients. Les chimiothérapies utilisées étaient le docetaxel, le paclitaxel, l'ixabepilone et la vinblastine. Les données permettaient de conclure à une supériorité de l'association chimiothérapie + EMP vs chimiothérapie en termes de survie globale avec un gain de survie à 1 an de 9,5%, et à 2 ans de 3,5%, de temps jusqu'à progression du PSA (HR 0,74) et de taux de réponse du PSA (52% vs 27%). La médiane de survie globale se situait aux alentours de 16 mois. Les paramètres de toxicité analysés portaient uniquement sur les neutropénies et le risque thromboembolique. L'ajout de l'EMP à la chimiothérapie entraînait une diminution des taux de neutropénie (6% vs 15%) mais majorait le risque d'évènement thromboembolique (4% vs 0,4 %). Bien que cette méta-analyse rapporte

un léger bénéfice de l'ajout de l'EMP à une chimiothérapie, au moment de la réalisation de la méta-analyse, des études en cours avec le docetaxel, seule chimiothérapie ayant montré un bénéfice en SG, n'avaient pas été prises en compte.

La méta-analyse de Zhang¹²¹ publiée en 2014 incluait 7 essais conduits entre 1999 et 2008, dont 3 publiés après 2007, avec un total de 839 patients, ne retrouvait pas d'amélioration de la survie globale (HR 0,95) mais uniquement une amélioration du taux de réponse du PSA (OR 3.02, p=0.0002). Dans cette méta-analyse, les données issues des 3 essais publiés en 2008, dont 2 avec docetaxel viennent contredire les conclusions de la méta-analyse de Fizazi sur le bénéfice en survie globale de l'ajout de l'EMP à une chimiothérapie. L'essai conduit par Caffo¹²⁸ n'était pas directement comparatif mais évaluait le bénéfice de l'adjonction de l'EMP au docetaxel chez des patientes en échec au docetaxel. Cette méta-analyse comportait également l'analyse des risques de troubles digestifs, effets indésirables les plus couramment rencontrés avec l'EMP, et qui n'avaient pas été analysés dans la méta-analyse de Fizazi. L'association à l'EMP augmentait les toxicités digestives (OR 3.90, p=0.04) et cardiovasculaires (OR 2,22, p=0.02).

La méta-analyse de Qin¹²² publiée en 2016, incluait 9 essais publiés entre 1999 et 2012 incluant 956 patients. C'est donc la méta-analyse rassemblant le plus de patients. Elle intègre 2 essais supplémentaires par rapport à la méta-analyse de Zhang, dont celui de Hahn qui n'est pas conforme à la méthodologie de sélection des articles inclus dans les autres études car il comparait docetaxel + EMP vs vinorelbine et non docetaxel seul. Les résultats pouvaient donc être biaisés. Cette méta-analyse ne retrouvait de nouveau pas de bénéfice de l'ajout de l'EMP à une chimiothérapie en termes de SG. En isolant les 5 essais menés avec le docetaxel, les résultats étaient similaires. Cependant on retrouvait encore un bénéfice sur le taux de réponse du PSA (OR = 1.84, 95% CI=1.20-2.80). Contrairement aux études précédentes, il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative concernant l'incidence des effets indésirables de grade 3-4.

Les conclusions de ces méta-analyses sont donc que l'EMP en ajout à une chimiothérapie n'apporte pas de bénéfice en SG, mais uniquement sur le taux de réponse du PSA et augmente l'incidence des effets indésirables digestifs et thromboemboliques. Cependant, les essais inclus dans ces études étaient de méthodologies différentes, les posologies de l'EMP différaient, les données

concernant les effets indésirables étaient parfois incomplètes et ils étaient de petits effectifs.

D'autres études, non incluses dans ces méta-analyses, ont également comparé l'EMP à l'association chimiothérapie + EMP. En 2009, Serretta et al¹³², ont publié une étude comparant l'EMP à 10 mg/kg/j à l'association EMP 3mg/kg/j + étoposide 25mg/m²/j. L'association à dose réduite d'EMP s'est montrée plus efficace (taux de réponse du PSA 41,4% vs 15%) et moins toxique que l'EMP monothérapie. Une comparaison de cette même association versus étoposide seul permettrait de déterminer si l'ajout d'une dose réduite d'EMP apporte un gain d'efficacité par rapport à l'étoposide seul.

2.2.1.3.2. En monothérapie

Plusieurs petites études de phase 2¹³³⁻¹³⁸ non comparatives ont été conduites ces dernières années. Elles montraient des taux de réponses du PSA allant de 25 à 48 %. Leurs principaux résultats sont présentés dans le tableau 15 :

Tableau 15 : Principaux résultats des études non comparatives de l'EMP dans le CPRC publiées après 2004

Etude	Effectif	Ligne de traitement	Posologie de l'EMP	% Réponse du PSA	SSP (mois)	SG (mois)
Hirano, 2005 ¹³³	29	1 ^{ère} ligne	560 mg/j	24%	8	> 24
Naiki, 2009 ¹³⁴	102	2 ^{ème} ligne	NR	48%	9	> 24
	14	3 ^{ème} ligne	NR	28,6%	NR	NR
	8	4 ^{ème} ligne	NR	12,5%	NR	NR
Minato, 2012 ¹³⁵	82	1 ^{ère} ligne	280 mg/j	25-77%	3,5	19
Matsumoto, 2013 ¹³⁶	102	3 ^{ème} ligne	560 mg/j	29,4%	NR	NR
Petrioli, 2015 ¹³⁷	31	3-4 ^{ème} ligne	420 mg/j	NR	3,6	7,6
Inoue, 2016 ¹³⁸	31	NR	280 mg/j	32%	7,1	42

Ces essais, non comparatifs montraient un taux de réponse beaucoup plus élevé que les 6 études réalisées par le NPCP entre 1977 et 1988¹³⁹⁻¹⁴⁴, qui rapportaient un taux de réponse de 4,6%.

Ces données posent également la question de la dose optimale à utiliser, les doses variant d'un facteur 3 entre les études. Ces données sont en faveur d'une efficacité de l'EMP en monothérapie dans les cancers prostatiques multitraités.

Des essais comparatifs permettraient de préciser sa place dans la stratégie de traitement du CPRC.

2.2.1.4. Place actuelle de l'EMP dans la stratégie de traitement du cancer de la prostate métastatique

Avant 2004, la chimiothérapie était considérée comme inefficace dans le traitement des cancers de la prostate résistant à la castration. C'est dans ce cadre que l'AMM de l'estramustine phosphate avait été accordée.

L'efficacité du docétaxel en 1ère ligne de traitement a été démontrée en 2004 avec un gain en survie globale. Le docétaxel est alors devenu le standard de traitement des CPRC. Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer si l'addition d'EMP à la chimiothérapie et notamment au docétaxel améliorerait la survie chez les patients présentant un CPRC. 3 méta-analyses de ces essais ont été réalisées avec des résultats contradictoires. Néanmoins, les 2 analyses les plus récentes et ayant intégrées le plus d'essais rapportent le même résultat : l'EMP n'apporte pas de bénéfice en SG en ajout à une chimiothérapie. Et bien qu'une augmentation du taux de réponse du PSA et la SSP ait été observée, l'ajout de l'EMP à une chimiothérapie majore les toxicités digestives et thromboemboliques.

Aujourd'hui, en monothérapie après docetaxel, les données ne sont pas assez solides pour utiliser l'EMP par rapport aux nouvelles thérapeutiques (abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel) mises sur le marché depuis 2010 qui ont montrées un bénéfice en SG après échec du docetaxel. Du fait de l'ancienneté de son développement, l'EMP n'a pas été comparé à ces nouvelles thérapeutiques. La question de la dose optimale d'EMP est également à explorer.

Une étude en cours (étude GETUG12) explore l'intérêt de l'association docetaxel-estramustine en situation adjuvante en cas de tumeur prostatique à haut risque. Des résultats préliminaires ont été publiés¹⁴⁵ et indiquent que l'association augmente le temps jusqu'à progression mais qu'un suivi plus long est nécessaire afin de déterminer un éventuel impact sur le délai d'apparition de métastases et la survie globale.

Les principales sociétés savantes émettent régulièrement des recommandations sur la stratégie de traitement des cancers prostatiques. Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2014, ne recommandent pas d'utiliser l'EMP en association au docetaxel (pas de bénéfice, toxicité majorée). L'utilisation de l'EMP en monothérapie n'est pas citée. Les recommandations 2015 de l'European Association of Urology (EAU) ne citent pas l'EMP dans la liste des thérapeutiques pouvant être utilisées. En 2016, la Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) rapporte que la combinaison du docétaxel avec le phosphate d'estramustine n'améliore pas la survie et entraîne plus de complications thromboemboliques.

En conclusion, la place de l'EMP dans le traitement du cancer de la prostate métastatique est donc aujourd'hui très limitée. L'EMP ne devrait pas être utilisé en association au docetaxel en 1^{ère} ligne. L'EMP peut avoir un intérêt en monothérapie en situation métastatique, après échec des autres traitements disponibles, chez quelques patients avec un bénéfice qui est probablement faible au risque d'une certaine toxicité.

2.2.2. Cancer du sein

Les données précliniques montrant une activité de l'EMP sur des cellules cancéreuses mammaires, et l'EMP possédant une composante oestrogénique dans sa structure, une évaluation de l'EMP dans le traitement du cancer du sein a précocement été exploré lors du développement de l'EMP. Le tableau 16 rassemble l'ensemble des données issues des études cliniques dans le cancer du sein métastatique.

2.2.2.1. Etudes d'escalade de dose (Phase 1)

2 études d'escalades de doses ont été menées. L'EMP était administrée à des doses de 900mg/m² ou 1200 mg/m² par jour pendant 3 jours associée au paclitaxel (150, 180, 210 ou 225 mg/m² le 3^{ème} jour). Le tableau 16 présente les principaux résultats de ces essais.

Une première étude publiée en 1997¹⁴⁶ portait sur 25 femmes porteuses d'un cancer de l'ovaire, du sein (n=8) ou d'un autre cancer qui étaient en échec de traitement par paclitaxel seul. Parmi les patientes ayant un cancer du sein, 3 ont présenté une réponse partielle et 3 autres une stabilisation de la maladie. Les réponses observées

chez des patientes résistantes au paclitaxel indiquent que l'EMP peut « resensibiliser » les tumeurs au paclitaxel. Cela peut s'effectuer par une potentialisation de son action sur les fonctions des microtubules ou une meilleure accumulation cellulaire du paclitaxel par une inhibition de la PgP par l'EMP.

Une deuxième étude publiée en 1998¹⁴⁷ portait sur 38 patientes porteuses soit d'un cancer du sein (n=15), soit d'un cancer de l'ovaire ou d'une tumeur primitive, en échec de traitement au paclitaxel. Sur les 15 patientes présentant un cancer du sein, 3 étaient réponses partielles, 1 patiente a eu une réponse complète et 4 une stabilisation de leur maladie. Toutes les patientes sauf une étaient RH-. Cette étude incluait également une analyse de la pharmacocinétique du paclitaxel, qui n'a pas été modifiée par l'ajout de l'EMP.

Les toxicités rencontrées (fatigue, troubles digestifs, anémie) étaient modérées tant que les doses d'EMP et de paclitaxel restaient faibles. La dose d'EMP de 900 mg/m² était mieux tolérée que le schéma à 1200 mg/m², qui pouvait causer des troubles digestifs nécessitant une hospitalisation. La dose de 900 mg/m²/j a donc été la dose maximale tolérée retenue.

2.2.2.2. Etudes de phase 2

6 études de phase 2 ont été publiées entre 1979 et 2015. Le tableau 16 présente les principaux résultats de ces essais. Les auteurs utilisant l'EMP en monothérapie rapportent, dans ces études, des taux de réponse allant de 17,5 à 38,6% ; que les patientes aient été ou non lourdement prétraitées, ce qui est encourageant dans ce contexte de tumeur métastatique.

L'EMP étant un traitement dont le brevet a expiré, il est peu probable que de grandes études de phase III comparatives randomisées, à haut niveau de preuve, soient conduites ces prochaines années dans le cancer du sein métastatique avec le soutien financier des industriels, et l'intérêt académique paraît moins important que pour des approches thérapeutiques avec de nouvelles molécules.

Les études existantes avaient été conduites par des promoteurs institutionnels, avec des moyens limités, ce qui explique le fait que ces essais soient non comparatifs, souvent rétrospectifs et de petits effectifs.

Les résultats de ces essais présentés dans le tableau 16 seront discutés après présentation des résultats que nous avons analysés de l'expérience de l'hôpital Tenon.

Tableau 16 : résumé des études cliniques ayant évalué l'EMP dans le cancer du sein métastatique

Etude	Schéma thérapeutique	Effectif	Taux de réponse	Médiane de SSP	Médiane de SG
Keren, 1997 ¹⁴⁶	EMP : 900 ou 1 200 mg/m ² J1-J3	25 patientes dont 8 K du sein	37,5% : 3 RP + 3 SM (37,5%)		
Garcia, 1998 ¹⁴⁷	+ P : 150, 180, 210, 225 mg/m ² à J3, cycles de 3 semaines	38 patientes dont 15 K du sein	26,7% : 3 RP + 1 RC + 4 SM (26,7%)		
Alexander, 1979 ⁹⁴	EMP : 420mg tous les jours	44 patientes	38,6 % (n= 17)		
Wada, 1990 ¹⁴⁸	EMP : 840mg tous les jours	11 patientes	27,3% : 3 RP		
Zelek, 2001 ¹⁴⁹	EMP : 10 mg/kg/j tous les jours	35 patientes évaluables/40	17,5% : 7 RP + 10 SM (25%)	24 semaines pour les RP 27 semaines pour les SM	16 semaines pour l'ensemble des patientes 32 semaines pour les RP
Aurilio, 2015 ¹⁵⁰	EMP : 140 mg tous les jours	20 patientes	25% : 4 RP + 1 RC	3,5 mois	
Soule, 2002 ¹⁵¹	EMP : 840 mg/j J1-J3 ; J8-J10 ; J15-J17 ; D : 35 mg/m ² à J2, J9 et J16, cycles de 4 semaines	31 patientes évaluables /36 patientes	47% : 13 RP + 2 RC + 7 SM (22%)	9 mois	12 mois
Tiersten, 2003 ¹⁵²	EMP : 900 mg/m ² J1-J3 D : 70 mg/m ² à J3, cycles de 3 semaines	31 patientes évaluables /36 patientes	29% : 9 RP + 13 SM (42%)	4 mois	17 mois

K = cancer RP = réponse partielle RC = réponse complète SM = stabilité de la maladie

2.2.3. Données de tolérance

Les données de tolérance disponibles sur l'EMP sont issues du RCP de Estracyt® et des rapports d'essais cliniques publiés dans la littérature. L'EMP étant commercialisée

depuis 1979 et son développement clinique s'effectuant depuis les années 60, de nombreuses données de tolérance ne sont pas disponibles ou le sont uniquement partiellement. Ce chapitre aura pour but de faire une synthèse des données disponibles les plus pertinentes et de déterminer si des différences de tolérance existent lors d'un traitement par EMP pour un cancer prostatique ou mammaire.

2.2.3.1. Cancer de la prostate

L'EMP a principalement été évalué dans le cancer de la prostate et du fait de son AMM dans cette indication, le RCP de Estracyt® s'est enrichi au cours des années des nouvelles données de tolérance disponibles. Les données de tolérance actuelles présentes dans le RCP sont présentées dans le tableau 17.

Tableau 17: Données de tolérance issues de la section 4.8 du RCP de ESTRACYT®

Classe d'organe	Effets indésirables
Affections gastro-intestinales	Nausées et vomissements surtout en début de traitement. Diarrhées.
Affections endocriniennes	Impuissance, gynécomastie
Affections cardio-vasculaires	Affections thrombo-emboliques. Rétention liquidienne, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, hypertension artérielle
Affections hépatobiliaires	Altération de la fonction hépatique
Affections du système immunitaire	Réaction d'hypersensibilité, incluant des éruptions cutanées, des œdèmes faciaux, des œdèmes angioneurotiques et des œdèmes de Quincke
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémies, leucopénies, thrombocytopénies, rarement.

Données issues des essais cliniques en association

Dans le cancer de la prostate, de nombreux essais cliniques ont été conduits en association au docetaxel. Les meta-analyses synthétisant les données incluaient également une analyse des données de tolérance.

La comparaison des données de tolérance dans la méta-analyse de fizazi¹²⁰ ne portait que sur les neutropénies et les événements thromboemboliques. Des neutropénies et des événements thromboemboliques de grade 3-4 étaient rapportées respectivement chez dans 15% et 0,4% du groupe docetaxel seul versus 6% et 4% dans le groupe

docetaxel + EMP. Les auteurs concluent à un effet potentiellement protecteur de l'EMP sur la survenue de neutropénies, sans en préciser le mécanisme potentiel impliqué.

La méta-analyse de Zhang¹²¹ rapportait un Odds Ratio de 3,90 (95% CI=0,04) pour les nausées et vomissements et de 2,22 (p=0,02) pour les événements thromboemboliques. Les incidences des autres événements indésirables étaient similaires entre les 2 groupes. L'Odds Ratio pour la survenue de diarrhées était à 3,52 à la limite de la significativité (p= 0,06).

Contrairement aux 2 autres méta-analyses, celle de Qin¹²², ne rapportait aucune différence significative en terme d'effets indésirables de grade 3-4 entre les 2 groupes. Néanmoins, les Odds ratio pour les nausées, vomissement, diarrhées et événements thromboemboliques étaient tous supérieur à 2, même si non significatifs.

Ces méta-analyses ne comportaient pas de volet étudiant l'influence de la dose d'EMP administrée sur l'efficacité du traitement ou sur sa tolérance. L'étude de Serretta et al¹³² non incluse dans les méta-analyses, comparait EMP 10 mg/kg versus EMP 3 mg/kg + Etoposide 25 mg/m². Les données issues de cette étude indiquent une meilleure efficacité (temps jusqu'échec du traitement de 6 versus 12 mois) et une meilleure tolérance de l'association avec faible dose d'EMP (pas d'hospitalisation requise dans ce bras et pas de décès lié au traitement). Il est cependant regrettable que cette étude ne comporte pas de bras avec l'étoposide seul afin de déterminer l'apport de l'EMP dans l'association.

Données issues des essais cliniques en monothérapie

Aucune méta-analyse n'a regroupé les données de l'EMP utilisée en monothérapie dans le CPRC. Les principales données issues des études en monothérapie sont présentées dans le tableau 18. Tous ces essais étaient non comparatifs.

Tableau 18 : Principales données de tolérance issues des études non comparatives de l'EMP dans le CPRC

Études	Principales données de tolérance
Maier, 1990 ¹⁵³	5 cas d'hépatotoxicité
Hirano, 2005 ¹³³	Données de tolérance non disponibles
Naiki, 2009 ¹³⁴	30% des patients sont sortis de l'étude pour troubles digestifs
Minato, 2012 ¹³⁵	13,4% d'arrêt de traitement pour toxicité : 4% pour nausées/vomissements, 6% pour anorexie, 2% pour gynécomasties, 1% pour troubles hépatiques
Matsumoto, 2013 ¹³⁶	11 % des patients sont sortis de l'étude pour toxicités : 6% pour nausées, 3% pour des gynécomasties, 1% suite à l'apparition d'une éruption cutanée et 1% pour hépatotoxique.
Petrioli, 2015 ¹³⁷	Pas de toxicités de grade 3-4. 30% des patients ont eu des nausées/vomissements de grade 2. Aucun évènement thromboembolique mais traitement prophylactique par aspirine
Inoue, 2016 ¹³⁸	Toxicités les plus fréquentes : nausées/vomissements G1/2, anorexie, gynécomastie

2.2.3.2. Cancer du sein

Compte tenu du faible nombre d'essais cliniques réalisés, les données de tolérance disponibles sur l'EMP dans le cancer du sein sont plus limitées que dans le cancer de la prostate. Du fait de la présence d'une composante oestrogénique de la molécule qui peut entraîner la survenue de gynécomasties chez les hommes, les effets indésirables gynécologiques seront attendus lors de l'administration de l'EMP dans une population féminine.

Les seuls essais permettant d'évaluer la tolérance de l'EMP sont les essais conduits en monothérapie. En effet les essais en association au docetaxel ne sont pas comparatifs et ne permettent donc pas d'attribuer les toxicités observées à un composé particulier. Les données de tolérance disponibles sont rassemblées dans le tableau 19.

Tableau 19 : Tableau comparatif de l'incidence des toxicités d'intérêt dans les études évaluant l'EMP en monothérapie dans le cancer du sein métastatique

Études	Alexander, 1979 ⁹⁴	Wada, 1990 ¹⁴⁸	Zelek, 2001 ¹⁴⁹	Aurilio, 2015 ¹⁵⁰
Nausées/ vomissements	36%	+++	30%	5%*
Douleurs abdominales	4,5%			15%*
Douleurs mammaires	11,4%	++		
Maux de tête / vertiges	9,1%			
Saignements vaginaux	2,3%	++	5%	5%*
Incontinence urinaire	6,8%			
Evènements thromboemboliques	0		5%	5%*
% d'arrêts de traitement pour toxicité	4,5%	NR	22,5%	30%
Toxicités ayant conduites à l'arrêt du traitement		Saignements vaginaux chez les patientes pré-ménopausées	Arrêt chez 9 patientes/40 : 6 nausées G2-3, 1 broncho-spasme G2, 1 sepsis G3, 1 TVP	* L'article rapporte uniquement les toxicités ayant conduites à un arrêt du traitement.

Les évènements thromboemboliques sont la toxicité majeure potentiellement mortelle limitant l'utilisation de l'EMP. Un focus particulier sur l'incidence et les moyens de prévenir l'apparition de tels évènements est présenté dans le paragraphe suivant.

2.2.3.3. Evènements thromboemboliques

Les principaux effets indésirables limitant l'utilisation de l'EMP sont la survenue d'évènements thromboemboliques. Ces évènements incluent les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires, les AVC, les infarctus du myocarde et les thromboses artérielles. Le tableau 20 rassemble les fréquences des évènements thromboemboliques dans les principales études dans les cancers prostatiques et mammaires.

Tableau 20 : Fréquences d'apparition des évènements thromboemboliques dans les principales études conduites dans le cancer de la prostate et le cancer du sein

Etudes	Résultats	Observations
<i>Cancer de la prostate</i>		
Fizazi, 2007 ¹⁴⁹	0,4% vs 4%	
Zhang, 2014 ¹²¹	OR = 3,90 (p=0,04)	
Qin, 2016 ¹²²	OR = 2,18 (p=0,101)	
Lubiniecki, 2004 ¹⁵⁴	7%	Meta-analyse
<i>Cancer du sein</i>		
Alexander, 1979 ⁹⁴	0	
Wada, 1990 ¹⁴⁸	0	
Zelek, 2001 ¹⁴⁹	5%	1 TVP et 1 EP fatal
Soule, 2002 ¹⁵¹	11%	Association au docetaxel
Tiersten, 2003 ¹⁵²	19,4%	Association au docetaxel
Aurilio, 2015 ¹⁵⁰	5%	1 Ischémie cardiaque

TVP = Thrombose Veineuse Profonde EP = Embolie Pulmonaire

2.2.3.3.1. Incidence dans le cancer de la prostate

En 2004, Lubiniecki et al ont publié une méta-analyse¹⁵⁴ sur le risque thromboembolique associé à une chimiothérapie à base d'EMP dans le CPRC. Cette analyse rassemblait 23 essais d'une chimiothérapie à base d'EMP dans le CPRC publiés entre 1990 et 2002. Le taux d'évènements thromboembolique total était de 7% avec une prépondérance de thromboses veineuse profondes. Aucuns facteurs de risque n'ont pu être retrouvés. Dans cette étude les auteurs mettaient en avant la composante oestrogénique de l'EMP comme facteur principal de l'augmentation du risque thrombotique. Aucune corrélation n'a pu être établie entre l'incidence des thromboses et la dose d'EMP. Un traitement anticoagulant préventif n'était administré dans seulement que 2 études rendant toute analyse sur une diminution éventuelle de l'incidence des évènements thromboemboliques non pertinente.

2 méta-analyses comparatives chimiothérapie versus EMP+ chimiothérapie dans le CPRC sur les 3 publiées rapportent une augmentation de la fréquence des évènements thromboemboliques dans le bras de traitement contenant de l'EMP.

2.2.3.3.2. Incidence dans le cancer du sein

Dans le cancer du sein, lors d'un traitement par EMP en monothérapie, le taux d'évènements thromboemboliques se situe aux alentours de 5% pour les 2 études les plus récentes^{149,150}. 1 cas d'embolie pulmonaire a été fatal pour une patiente.

Néanmoins, ces 2 études sont de petits effectifs (n= 20+ 40) et ne rapportant que 3 évènements thromboemboliques, ne permettent pas d'estimer avec précision si ce risque est similaire au CPRC. Les 2 études en bithérapies avec le docetaxel^{151,152} rapportaient des fréquences d'évènements thromboemboliques plus élevés (de 11 à 19,4%). Le docetaxel augmentant également le risque thromboembolique, et ces études n'étant pas comparatives, la part attribuable à l'EMP ne peut être déterminée.

2.2.3.3.3. Mécanisme physiopathologique

La principale difficulté sera de distinguer le risque attribuable à la maladie métastatique, qui augmente déjà par elle-même le risque thrombogène et la partie attribuable au traitement.

Les évènements thromboemboliques sont l'une des causes majeures de décès par cancer (environ 15%)¹⁵⁵. En effet, le risque d'évènement thromboembolique est augmenté par un facteur 4 à 7 chez les patients atteints de cancer par rapport à la population générale¹⁵⁶. Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, une méta-analyse de 10 études¹⁵⁷ a montré que l'incidence des thromboses chez les patientes chez les patientes à un stade IV était beaucoup plus élevée qu'à un stade I-II (17,6% versus 2,1%).

Le risque thromboembolique est dû principalement à une hypercoagulabilité, provoquée par la mise en circulation de microparticules d'origine cellulaire. Elles expriment, d'une part, le facteur tissulaire d'initiation de la cascade de la coagulation et, d'autre part, des molécules d'adhésion comme la P-sélectine. Or le cancer de la prostate fait partie des cancers à fort potentiel thrombogène. On a montré qu'il est associé aux taux les plus élevés de P-sélectine soluble, dont la concentration est corrélée positivement au risque de thrombose¹⁵⁸.

Il est donc difficile d'évaluer les responsabilités respectives du contexte pathologique et des traitements reçus dans la genèse des thromboses. En ce qui concerne l'estramustine, certains éléments pourraient expliquer son effet prothrombotique :

- Dysfonctionnement des cellules endothéliales par action sur leurs microtubules ;
- Modification de la synthèse hépatique et endothéliale de facteurs de la coagulation et de la fibrinolyse,

- Action sur des récepteurs hormonaux, en particulier, des cellules sanguines et vasculaires.

Le risque thrombotique augmenté associé à la prise d'œstrogènes est connu et a été mis en évidence chez les femmes prenant un traitement hormonal substitutif pour les symptômes de leur ménopause¹⁵⁹. Il serait d'un facteur 2 ou 3 par rapport aux femmes non traitées.

2.2.3.3.4. *Prévention du risque thromboembolique*

Plusieurs options prophylactiques sont envisageables : les antiagrégants plaquettaires (AAP), les antivitamine K (AVK) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Les AAP ne sont pas les agents à privilégier puisque le risque est surtout lié à une hypercoagulabilité et que les AAP n'agissent pas sur cette étape de l'hémostase.

Les AVK ont été utilisés traditionnellement depuis la publication des résultats de l'étude SWOG 9916 en 2004¹⁶⁰. Pourtant, il n'y a pas de données objectives ayant montré leur efficacité. En dehors de difficultés posées par l'équilibrage du traitement, ils comportent un risque hémorragique significatif. On leur préfère maintenant les HBPM qui, d'un point de vue conceptuel, sont mieux adaptées à la physiopathologie des thromboses sur cancer, notamment dans un contexte hormonal. Plusieurs publications, y compris l'analyse de la Cochrane Review¹⁶¹, ont montré leur supériorité sur les AVK en prévention primaire et secondaire. Leur mécanisme d'action anticoagulant est mieux adapté pour s'opposer à l'hypercoagulabilité qui caractérise les patients cancéreux métastatiques. C'est pourquoi les HBPM sont recommandées si une prophylaxie anticoagulante doit être mise en place par les guidelines ASCO mises à jour en 2014¹⁶².

Dans le cancer du sein métastatique, peu d'études ont été publiées sur la prévention du risque thrombotique et un seul essai avec de l'EMP comportait une prophylaxie systématique.

Une étude publiée en 1994¹⁵⁷ sur 311 patientes traitées pour un cancer du sein métastatique montrait qu'une prophylaxie par 1mg de warfarine diminuait le risque de thrombose par 6 (0,6% vs 4%).

L'étude de Tiersten et al¹⁵², l'une des 2 études évaluent l'EMP en association au docetaxel dans le cancer du sein métastatique, rapporte un taux d'évènements thromboemboliques de près de 20% (9 patientes sur 36). Une prophylaxie anticoagulante par dalteparine avait été instaurée dans le protocole de l'étude mais un amendement au protocole a modifié cette prophylaxie en la remplaçant par l'association aspirine + AVK suite à la survenue de 2 évènements thrombotiques. Néanmoins, lors de l'analyse finale, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les fréquences de survenue des évènements thromboemboliques en cas d'absence de prophylaxie ou de prophylaxie par dalteparine ou par l'association aspirine + AVK. Le faible effectif de l'étude limite la pertinence de cette analyse.

2.2.3.3.5. Conclusion

Le développement clinique de l'EMP dans le cancer du sein métastatique doit également s'accompagner du développement d'une stratégie de prévention/prophylaxie du risque thromboembolique qui est augmenté par un traitement par EMP. Cet effet indésirable pouvant être grave (plusieurs cas d'embolie pulmonaire sont survenus durant la conduite des essais cliniques, entraînant dans certains cas, le décès des patientes), il reste l'une des principales limites à l'utilisation de ce traitement.

La difficulté sera de distinguer le risque attribuable à la maladie métastatique, qui augmente déjà par elle-même le risque thrombogène et la partie attribuable au traitement. Il n'existe à l'heure actuelle aucune données comparatives entre un bras de traitement avec EMP versus un bras témoin dans le cancer du sein métastatique. Les seules données comparatives proviennent des essais menés dans le cancer de la prostate métastatique. Les taux élevés d'évènements thromboemboliques dans certains essais conduits dans le cancer du sein laissent supposer que ce risque est également augmenté.

2.2.3.4. Bilan des données de tolérance

Dans le cancer de la prostate, le profil de tolérance de l'EMP est bien documenté et les données issues des essais cliniques sont en accord avec le RCP de Estracyt®. Les toxicités sont dominées par des troubles digestifs (nausées/vomissements), des gynécomasties et des troubles thromboemboliques.

Dans le cancer du sein métastatique, les données issues des essais cliniques sont en concordance avec le profil de tolérance connu dans le cancer de la prostate, avec majoritairement des effets indésirables digestifs et gynécologiques (saignements vaginaux).

Néanmoins, le nombre de patientes exposées restant faible, des effets indésirables rares ne peuvent être décelés. Par ailleurs, l'incidence du risque thromboembolique, qui se situe aux environs de 5-7% des patients dans le cancer de la prostate reste à préciser. Le nombre d'évènements étant très faible, il ne peut pas être estimé avec précision compte tenu des données actuelles.

Il est intéressant de noter l'absence de survenue de neuropathies avec l'EMP ; bien que cette molécule cible les microtubules. Cette caractéristique est importante dans le traitement des cancers du sein métastatiques car de nombreuses patientes sont traitées par paclitaxel et/ou vinorelbine dans les premières lignes de traitement et peuvent avoir des neuropathies résiduelles limitant l'utilisation de certaines thérapeutiques.

2.3. Conclusion

Le développement clinique de l'EMP s'est principalement axé sur le cancer de la prostate et a conduit à son AMM en France dans le traitement des cancers de la prostate résistants à la castration à la fin des années 70. Jusque 2004, la place de l'EMP dans la stratégie de traitement était légitime, aucune chimiothérapie n'ayant montré de bénéfice en survie. En 2004, le docetaxel a été la première molécule à montrer un bénéfice en SG. Par la suite, l'EMP a été étudié dans de nombreux essais en association avec le docetaxel ou d'autres chimiothérapies. Les méta-analyses publiées synthétisant les résultats de ces essais montrent que l'ajout de l'EMP à une chimiothérapie ne permet pas un gain en SG. L'arrivée de nouvelles molécules antiandrogéniques à partir de 2010 a relégué la place de l'EMP en monothérapie après échec de multiples lignes thérapeutiques. Aujourd'hui, la place de l'EMP dans la stratégie de traitement du CPRC est très limitée, et peu de recommandations internationales en font mention.

Dès le début du développement pré-clinique et clinique de l'EMP, le cancer du sein métastatique a été identifié comme un axe intéressant de développement. Les modèles cellulaires ont montré une certaine efficacité sur des cultures cellulaires

tumorales mammaires et les premiers essais cliniques ont été réalisés dès 1969. L'influence de la surexpression des récepteurs hormonaux sur l'efficacité du traitement a été exploré en préclinique avec des résultats contradictoires et aucun essai clinique n'a été bati pour répondre à cette question, laissant la pertinence de ce biomarqueur d'efficacité en suspens.

Une revue de la littérature montre qu'il y a eu peu d'essais conduits et qu'il persiste de nombreuses inconnues quant au positionnement de l'EMP dans ce type de cancer. A l'heure actuelle, en association à une chimiothérapie, le bénéfice de l'ajout de l'EMP n'a pu être réellement caractérisé, les 2 essais réalisés en association étant non comparatifs. En monothérapie, l'EMP a été utilisée dans seulement 4 essais non comparatifs rassemblant au total 115 patientes. Bien qu'ayant montré des taux de réponse intéressants (variant de 17,5 à 38,6%), les essais s'étalant de 1979 à 2015, la comparabilité des données est limitée. Aujourd'hui, dans le cancer du sein métastatique, faute de comparaison, la place de l'EMP se limite à des situations métastatiques avancées et davantage de données sont requises afin de déterminer quelles populations pourraient bénéficier de ce traitement et des études comparatives permettraient de préciser sa position dans la stratégie thérapeutique.

L'EMP est un médicament administré par voie orale, relativement bien toléré avec majoritairement des effets indésirables digestifs et gynécologiques. La principale limite à son utilisation est le risque thromboembolique qui est augmenté lors d'un traitement par EMP, surement en lien avec la composante oestrogénique de la molécule. Un traitement anti coagulant prophylactique est à mettre en œuvre chez les patientes les plus à risque.

Dans ce contexte de données limitées sur l'utilisation de l'EMP dans le traitement du cancer du sein, une revue des patientes traitées hors AMM par EMP pour un cancer du sein métastatique dans le service d'oncologie médicale de l'Hôpital Tenon a été réalisée. Cette étude permettra de fournir davantage de données sur l'intérêt d'un traitement par EMP en monothérapie en n^{ième} ligne métastatique d'un cancer du sein.

3. TROISIEME PARTIE : ETUDE MISE EN PLACE A L'HOPITAL

TENON : Bénéfice clinique de l'estramustine phosphate

dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant :

Analyse rétrospective de données en vie réelle

L'objectif de ce travail a été d'analyser rétrospectivement, chez une population de patientes ayant un cancer du sein métastatique RH+ en échec à plusieurs lignes métastatiques, l'efficacité et la sécurité d'un traitement par EMP en monothérapie.

3.1. Patients, traitement et méthodes

3.1.1. Population

Cette étude a été conduite dans un service d'oncologie spécialisé dans la prise en charge des patientes atteintes de cancers du sein à l'hôpital Tenon (Paris). Une analyse de la base de données informatique des lettres de compte rendu de consultation d'oncologie médicale a permis d'identifier les patientes ayant été traitées par EMP entre 2009 et 2016. L'EMP avait été initié chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+ en échec après plusieurs lignes de traitements.

Les données ont été recueillies rétrospectivement à partir du dossier médical des patientes : prise en charge de la tumeur primitive, localisation des rechutes métastatiques et détail des lignes de traitement reçus au stade métastatique. Les données d'efficacité et de tolérance du traitement par EMP ont été obtenues à partir des comptes rendus médicaux des consultations de suivi oncologique.

Le consentement des patientes pour recevoir un traitement par un médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché dans le traitement du cancer du sein métastatique a été recueilli après qu'elles aient été informées de la balance bénéfique/risque du traitement.

3.1.2. Traitement

La spécialité ESTRACYT® se présente sous la forme de gélules de 140 mg d'estramustine phosphate. Dans le cas de la prescription de ce médicament pour le cancer du sein, le traitement était initié à la même dose que celle préconisée dans le cadre d'un cancer de la prostate : 2 gélules à 140 mg deux fois par jour, tous les jours. La posologie est ensuite adaptée si besoin en fonction de la tolérance et de l'efficacité du traitement. Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie/décès ou toxicité inacceptable.

Le suivi régulier de l'évolution de la maladie est effectué par un examen clinique lors des consultations ainsi qu'un dosage sanguin régulier des marqueurs tumoraux (CA 15-3 et ACE) et par imagerie (Scanner, TEP/TDM)

3.1.3. Méthodes statistiques

Le critère principal de jugement était le temps jusqu'à échec du traitement par EMP (TTF : Time to Treatment Failure), défini par le temps entre le début du traitement et son arrêt, quel qu'en soit la cause (progression, tolérance inacceptable, décès). Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale (SG), le taux de réponse tumorale et le type de réponse observée. Des statistiques descriptives (médiane, bornes minimale et maximale, intervalle de confiance à 95%) ont été utilisées pour décrire la répartition des valeurs des différents critères recueillis. Une modélisation des valeurs de TTF et de SG ont été réalisées selon la méthode de Kaplan-Meier.

3.2. Résultats

3.2.1. Caractéristiques de la population

32 dossiers de patientes traitées par EMP ont été identifiés dans notre base de données. 3 dossiers incomplets n'ont pas pu être pris en compte en raison de nombreuses données manquantes. 29 patientes sont donc incluses dans l'étude. Un homme atteint de cancer du sein et traité par EMP a également été inclut dans l'étude. Il y a donc eu au total 30 patients inclus.

Les patientes présentaient un cancer du sein au stade métastatique depuis une durée moyenne de 3,7 années et présentaient en moyenne 2 localisations métastatiques, majoritairement osseuses et hépatiques. La médiane du nombre de lignes de

traitement antérieurs est de 5 lignes (2 traitements antihormonaux et 3 chimiothérapies). Un traitement antihormonal ou une chimiothérapie était prescrit de façon séquentielle ou combinée en fonction de la progression de la maladie et des réponses obtenues lors des précédentes lignes.

Le statut RH des patientes a été, dans la majorité des cas, déterminé uniquement sur la tumeur primitive et n'a été que rarement testé sur des biopsies de métastases.

Les caractéristiques initiales des patientes incluses dans l'étude sont présentées dans le tableau 21 :

Tableau 21 : Caractéristiques initiales des patientes de l'étude avant traitement par EMP

Critères	Nombre	%
Age médian au diagnostic de la maladie	46 ans [33-76]	
Délai médian entre diagnostic initial et rechute métastatique	6,6 années [1,6- 18,2]	
Temps médian entre diagnostic de la maladie métastatique et le traitement par EMP	3,7 années [0,1-15,3]	
Age moyen au début du traitement par EMP	59 ans [33-86]	
Stade de la maladie au diagnostic initial		
- Localisée	13	43 %
- Localement avancée	11	37 %
- Métastatique	6	20 %
Moyenne du nombre de sites métastatiques lors de l'instauration du traitement par EMP		
- 1	7	23 %
- 2-3	20	67 %
- >3	2	7 %
Sites métastatiques		
- Os	24	80%
- Foie	16	53,3 %
- Poumon	10	33,3 %
- Ganglions lymphatiques	9	30 %
- Autres	3	10 %
Nombre médian de traitements antérieurs		
- Chimiothérapies	3 [0-8]	
- Traitements antihormonaux	2 [0-6]	

Chez les patientes RH+, le traitement antihormonal est le traitement de premier choix. Dans la majorité des cas, la première ligne de traitement antihormonal prescrite est un inhibiteur de l'aromatase (IA) non stéroïdien (letrozole ou anastrozole). En cas d'échec, un AI stéroïdien (exemestane), un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (tamoxifène) ou un inhibiteur direct des récepteurs aux œstrogènes (fulvestrant) était prescrit. 26 patientes ont reçu au moins 1 traitement antihormonal, 22 un IA non stéroïdien, 16 un IA stéroïdien, 8 du tamoxifène et 10 du fulvestrant.

Une chimiothérapie était administrée en cas d'échec des précédentes lignes de traitement antihormonal ou si une réponse rapide était nécessaire. L'association taxane-bevacizumab est principalement retrouvée en cas de chimiothérapie intraveineuse et la capécitabine était le traitement privilégié en cas de thérapie orale.

Une description des molécules reçues par les patientes avant traitement par EMP est présentée dans le tableau 22.

Tableau 22 : Traitements antérieurs au stade métastatique

Molécules	Nombre de patientes ayant reçu le traitement avant introduction de l'EMP (n=30)	
Traitement antihormonal		
Letrozole	22	73%
Exemestane	16	53%
Fulvestrant	10	33%
Tamoxifène	8	32%
Anastrozole	5	17%
Megestrol	1	3%
Chimiothérapie		
Capécitabine	25	83%
Taxane	17	57%
Bévacizumab	17	57%
Vinorelbine	17	57%
Cyclophosphamide	12	40%
Doxorubicine liposomale pegylée	7	23%
Méthotrexate	5	17%
Gemcitabine	4	13%
Eribuline	4	13%
Oxaliplatine	3	10%

3.2.2. Réponses observées au traitement

La médiane de TTF était de 5,5 mois (=0,46 années) [IC 95% : 2,7 - 11 mois] (figure 20).

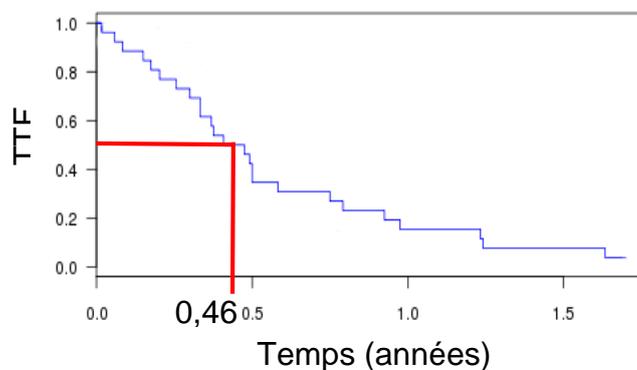


Figure 20 : Estimation de la médiane de TTF sous EMP selon la méthode de Kaplan-Meier

Les durées de réponses sont très variables selon le type de réponse au traitement. Les répondeuses partielles n'ont pas un TTF plus important que les patientes ayant une stabilisation de leur maladie (tableau 23).

Tableau 23 : Médianes de TTF en fonction du type de réponse au traitement par EMP

Type de réponse observée	Médiane de TTF (mois)
Réponse métabolique complète	24,30
Réponse partielle	6
Stabilité	7
Progression	2

Les proportions de patientes sans progression de la maladie à 6 mois et 12 mois sont respectivement de 43,3% et 16,7%. Un bénéfice clinique (pas de progression de la maladie pendant au moins 6 mois) a donc été obtenu chez 43,3% des patientes.

26 patientes ont arrêté le traitement pour progression de la maladie, 1 en raison d'une réponse complète durable, 1 pour toxicité inacceptable au titre de douleurs pelviennes et 2 sont décédées en cours de traitement.

14 patientes (46,7%) ont répondu partiellement au traitement. Une réponse partielle se définissant par une diminution des marqueurs biologiques ou par une diminution de la taille des lésions sur un examen d'imagerie selon les critères RECIST (tableau 24).

Une réponse complète a été observée chez 2 patientes avec disparition de tous les foyers tumoraux à l'imagerie. Pour l'une d'entre elle, un arrêt du traitement par EMP au bout de 15 mois s'est suivi d'un maintien de la réponse complète pendant 14 mois.

Tableau 24 : Description des réponses au traitement par EMP

Type de réponse observée	Nombre de patientes	%
Réponse métabolique complète	2	6,7%
Réponse partielle	14	46,7%
Stabilité	5	16,7%
Progression	9	30%
Méthode d'évaluation de la réponse		
Imagerie	16	53,3%
Biologie	11	36,7%
Clinique	3	10%

Le taux de réponses objectives (partielles + complètes) est de 53,3 %.

La médiane de survie au stade métastatique est de 5,6 ans et la médiane de survie après traitement par EMP est de 2,8 années (figure 21)

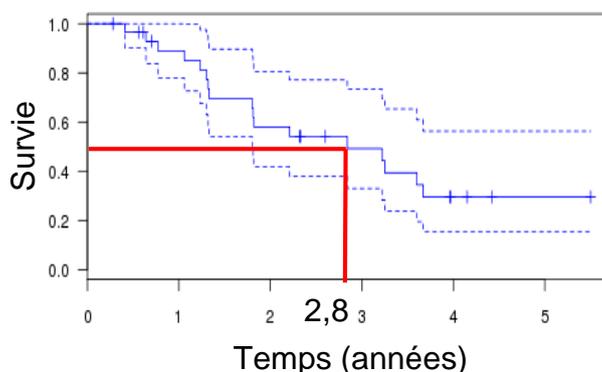


Figure 21 : Estimation de la médiane de survie globale sous EMP selon la méthode de Kaplan-Meier

On observe qu'une réponse partielle au traitement par EMP n'est associée à une survie globale plus élevée par rapport aux patientes stabilisées (tableau 25).

Tableau 25 : Médiane de survie globale après traitement par EMP en fonction du type de réponse

Type de réponse observée	SG (années)
Réponse métabolique complète	Non atteinte
Réponse partielle	3,3
Stabilité	3,2
Progression	1,30

3.2.3. Toxicités observées durant le traitement

16 patientes (53,3%) ont eu au moins un effet indésirable attribuable au traitement. Les principaux effets indésirables observés au cours du traitement sont des troubles digestifs et des douleurs gynécologiques. Ce profil de toxicité est en accord avec les effets indésirables attendus pour ce traitement selon les données disponibles dans le cancer de la prostate et les essais menés dans le cancer du sein.

Les effets indésirables observés et leur fréquence de survenue sont présentés dans le tableau 26 :

Tableau 26 : Evènements indésirables survenus lors du traitement par EMP

Evènements indésirables	Nombre de patientes	%
Douleurs abdominales	6	20%
Nausées/vomissements	1	3,3%
Douleurs pelviennes	4	13,3%
Douleurs mammaires	2	6,6%
Pertes vaginales	2	6,6%
Evènement thromboembolique	2	6,6%
OEdèmes	2	6,6%
Perte d'appétit	1	3,3%

En raison de la nature rétrospective de l'étude, et de la sous-notification des effets indésirables dans les comptes-rendus médicaux, la proportion d'effets indésirables survenus lors du traitement est très probablement supérieure à celle observée.

Ce médicament exposant à un risque thrombotique connu, une prophylaxie anticoagulante avait été initiée chez 10 patientes (33,3%) (Tableau 27).

Tableau 27 : Prophylaxies antithrombotiques ou anticoagulantes instaurées lors du traitement par EMP

Molécule utilisée	Nombre de patientes
Aspirine	3
HBPM	6
Non documentée	1

Un évènement thromboembolique est survenu chez deux patientes malgré une prophylaxie par HBPM. Chez la première patiente, des thromboses de la veine sous clavière et de la veine jugulaire interne sont apparues lors du 5^{ème} mois de traitement. Pour la deuxième patiente, une thrombose veineuse profonde de la jambe est survenue au 6^{ème} mois de traitement.

Des diminutions de doses ont été nécessaires chez cinq patientes (19,2%) en raison de toxicités liés au traitement. Des effets indésirables digestifs ont nécessité de réduire la dose à une gélule/jour chez trois patientes. Deux patientes ont eu une réduction de dose suite à une raison non précisée et une patiente suite à l'apparition d'effets indésirables urinaires, finalement attribués à un prolapsus génital. Une patiente a arrêté le traitement par EMP au bout de quelques jours en raison de douleurs pelviennes intenses.

4. QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION

Les résultats de cette étude sur la série de patientes de l'hôpital Tenon sont de nature retrospectifs mais cette étude comporte un nombre raisonnable de cas patientes comparé aux études précédemment publiées dans le cancer du sein métastatique. De plus, les traitements précédemment reçus par les patientes reflètent une prise en charge selon les standards actuels, notamment en matière de traitement antihormonaux. La médiane de survie globale au stade métastatique de cette population est de 5,6 ans. Dans la population générale, cette moyenne de survie se situe aux alentours de 30 à 36 mois. Ces bons résultats ont donc été obtenus dans une population de patientes de bon pronostic et sont comparables aux meilleures données de la littérature actuelle.

Dans notre étude, la médiane de TTF retrouvée était de 5,5 mois et une réponse au traitement a été observée chez plus de la moitié des patientes de cette étude (53,3%) avec un bénéfice clinique chez 43,3% des patientes.

Les résultats obtenus dans les études publiées évaluant l'EMP dans le cancer du sein métastatique sont présentés ci-dessous :

La première étude d'efficacité évaluant l'EMP dans le cancer du sein a été conduite en 1969¹⁶³ chez 37 patientes présentant un cancer du sein avancé. Il n'y a eu que 2 réponses au traitement. Ce faible taux de réponse peut s'expliquer par le fait que l'EMP était administrée par voie intraveineuse, une étude¹¹¹ ayant montré que la présence d'un radical phosphate en position 17 β interférait avec la liaison avec les récepteurs aux œstrogènes. Une autre explication peut venir de la faible dose utilisée (160 mg/j) qui est faible par rapport aux doses utilisés dans le cancer de la prostate.

En 1979, Alexander et al⁹⁴ publiaient une étude chez 44 patientes ménopausées en rechute de leur cancer du sein métastatique après 2 ou 3 lignes de traitement. Cet essai était non comparatif et l'EMP était administré par voie orale en monothérapie à une dose de 140 mg 3 fois par jour soit 420 mg/j. L'évaluation de la réponse se faisait selon des critères cliniques (évolution des symptômes ressentis par les patientes) et d'imagerie (diminution de plus de 50% de la taille tumorale). 17 patientes (38,6%) ont eu une réponse objective avec une disparition des symptômes et 4 patientes ont eu

une réponse partielle avec diminution des symptômes. La réponse n'était pas influencée par le statut des récepteurs hormonaux (4 réponses sur 9 patientes RH- et 3 réponses sur 6 patientes RH+). Aucune réponse n'avait été observée en cas de métastases hépatiques.

En 1982, Dawes et al¹⁶⁴ publiaient une étude chez 16 patientes traitées par EMP en monothérapie avec 280 mg d'EMP 2 fois par jour soit 560 mg/j. Une réponse a été retrouvée chez 18,7% des patientes.

Une autre étude publiée en 1990¹⁴⁸ a été conduite chez 11 femmes traitées par 840 mg/j d'EMP. Les résultats rapportaient un taux de réponse objective de 27,3% (n=3). Il n'y avait pas de corrélation entre le statut RH de la tumeur et le taux de réponse. Les toxicités étaient majoritairement digestives.

Une cinquième étude en monothérapie a été publiée plus récemment (2001) par Zelek et al¹⁴⁹. Il s'agissait d'un essai prospectif non comparatif évaluant l'EMP en monothérapie à la dose de 10 mg/kg/j chez les patients ayant un cancer du sein ayant au moins reçus 1 ligne de chimiothérapie en phase métastatique. 60% des patientes avaient reçues plus de 2 lignes de chimiothérapie. L'essai incluait 40 patientes, dont 22 (55%) avec des métastases viscérales. Pour la majorité des patientes, le statut des RH n'était pas rapporté. Il y a eu 7 (17,5%) réponses objectives, toutes chez des patientes avec des métastases viscérales, et 10 stabilisations de la maladie. Le temps moyen jusqu'à échec du traitement était de 24 semaines (6 mois) chez les patientes stabilisées et de 27 semaines chez les patientes répondeuses partielles. La médiane de survie globale était de 16 semaines (32 semaines pour les patientes ayant répondu, 30 semaines pour les patientes stabilisées et 8 semaines pour les patientes non répondeuses).

Une étude beaucoup plus récente publiée par Aurilio et al¹⁵⁰ en 2015 évaluait un traitement par EMP à faible dose (140mg/j) chez 20 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique lourdement prétraitées (nombre médian de chimiothérapies et traitements antihormonaux reçues respectivement de 6 et 4). La grande majorité des patientes avaient des métastases viscérales (18/20). 5 patientes étaient conjointement traitées par chimiothérapie. La durée médiane de traitement par EMP était de 3.5 mois [10 jours-13,4 mois]. Une réponse complète a été obtenue chez une patiente et une réponse partielle chez 4 patientes. Le taux de réponse était donc de 25%. 40% des

patientes ont eu une stabilité de la maladie (8 sur 20). Les proportions de patientes sans progression de la maladie à 6 mois et 1 an étaient respectivement de 39% et 8%. Le traitement a été arrêté chez 6 patientes pour toxicités, majoritairement pour atteintes digestives. Un infarctus du myocarde est survenu chez une patiente. Il n'est pas spécifié dans la publication de l'étude si les 5 patientes traitées conjointement par chimiothérapie ont eu de meilleures réponses que les autres. Au vu du faible effectif de l'étude, l'addition d'une chimiothérapie à l'EMP chez ¼ des patientes a pu biaiser le résultat et augmenter artificiellement le taux de réponse au traitement. Dans cette étude le choix de la dose à 140mg/j, inférieure à celle utilisée dans le cancer de la prostate, a été justifié par les auteurs d'après les résultats d'une étude analysant les réponses à l'œstradiol chez des patientes ayant un cancer hormono-dépendant résistantes aux inhibiteurs de l'aromatase¹⁶⁵. Les résultats ayant montré des réponses identiques avec de faibles (6mg/j) et de fortes (30 mg/j) doses d'œstradiol, une efficacité de l'EMP à une dose plus réduite était donc suspectée. Néanmoins, il a été montré que l'action oestrogénique de l'EMP ne représentait que 1% de l'action de l'estradiol¹⁶⁶ et que son mécanisme d'action principal est une inhibition des microtubules et non la composante hormonale. De plus, l'utilisation de faibles doses d'EMP ne s'est pas accompagnée d'une diminution de la toxicité du traitement. Le rationnel pharmacologique de l'utilisation d'une dose plus faible d'EMP ne paraît donc pas assez solide, et risque de plus, de diminuer l'efficacité du traitement.

Nos résultats sont légèrement supérieurs à ceux rapportés par Aurilio *et al* en 2015¹⁵⁰, qui, dans leur cohorte de 20 patientes retrouvaient une médiane de TTF à 3,5 mois mais chez des patientes ayant eu plus de traitements antérieurs, et traitées avec une dose d'EMP inférieure. En effet, la dose d'EMP utilisée à Tenon était de 4 gélules 2 fois par jour soit 560 mg/j, posologie préconisée dans le traitement du cancer de la prostate. Dans l'étude conduite par Aurilio *et al*¹⁵⁰, une dose inférieure (140 mg/j) a été utilisée, en se basant sur le principe d'une action de l'EMP passant par sa composante oestrogénique. Or il a été montré que l'action de l'EMP ne s'effectuait pas via sa composante oestrogénique¹¹⁰. Toutes les patientes de l'étude ayant un statut RH+, l'impact du statut RH sur le succès du traitement dans notre travail n'a pas pu être réalisé et reste à préciser.

Par ailleurs, le taux de réponse observé dans le travail de Aurilio *et al*. était inférieur (25% versus 53,3%) au notre sans diminution des toxicités. Une réponse complète a

même été obtenue chez 2 patientes présentant des métastases hépatiques. Ces résultats sont très encourageants compte tenu des 4 lignes de traitement précédentes qu'avaient reçues les patientes.

Malgré le fait que certaines patientes aient une réponse partielle au traitement, leur médiane de TTF et de survie globale sont identiques aux patientes ayant eu uniquement une stabilisation de leur maladie.

Le TTF observé est à mettre en regard avec celui habituellement obtenu en fonction de la ligne de traitement. Une étude¹⁶⁷ publiée en 2008 sur les durées de réponse lors de plusieurs lignes successives de chimiothérapies dans le cancer du sein métastatique rapportait des TTF de 9,3, 5,9, 4,6, 4,1 et 3,23 mois pour respectivement les 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} lignes de traitement. Un TTF de 5,5 mois dans notre étude après en moyenne 5 lignes de traitement est donc très encourageant.

Dans l'étude prospective publiée en 2001 par Zelek et al¹⁴⁹, une posologie à 10 mg/kg/j était utilisée, ce qui équivaut à une dose moyenne d'environ 600 mg/j. Le taux de réponse observée était inférieur (17,5%) mais les TTF pour les patientes stabilisées et répondeuses partielles étaient similaires (environ 6 mois).

Différentes études ont également regardé l'impact de l'EMP en association :

Une première étude en association au docetaxel a été publiée en 2002 par Soule et al¹⁵¹. Cet essai prospectif non comparatif incluait 36 patientes dont seulement 31 étaient évaluable. La majorité des patientes n'avaient jamais reçues de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (94%). Une réponse au traitement a été obtenue chez 15 patientes (47%) dont 2 réponses complètes. La médiane de SSP était de 6 mois et la médiane de survie globale de 1 an. Aucune information n'est apportée concernant le statut hormonal des patientes. Cependant ce taux de réponse est similaire à celui d'autres études où le docetaxel était utilisé en monothérapie. Cependant les toxicités observées étaient supérieures au docetaxel seul avec un taux particulièrement élevé d'évènements thromboemboliques (11%).

Une deuxième étude publiée en 2003 par Tiersten et al¹⁵², explorait l'intérêt de l'association docetaxel-EMP chez 36 patientes avec un cancer du sein métastatique dont 58% avaient déjà reçus une chimiothérapie en stade métastatique. Le statut

hormonal était RH+ dans 69% des cas. Sur les 31 patientes évaluables, 9 (29%) ont eu une réponse partielle avec une durée médiane de réponse de 12 mois, dont 8 patientes RH+ et une patiente de statut RH inconnu. Aucune réponse complète n'a été observée. 13 patientes (42%) ont eu une stabilisation de leur maladie. Sur l'ensemble des patientes, la médiane de survie sans progression était de 4 mois avec une médiane de survie globale de 17 mois. Il n'y a pas sur ces données de signal très clair quand à l'intérêt d'une association, même si l'effectif des patientes traitées est très faible.

Concernant la toxicité, une diminution de doses a été nécessaire chez 20% des patientes en raison d'effets indésirables. Une seule patiente a dû arrêter définitivement le traitement en raison d'une toxicité du traitement.

53,3% ont eu au moins un effet indésirable attribuable au traitement. Les principales toxicités observées étaient des troubles digestifs, des troubles gynécologiques et des évènements thromboemboliques, qui sont des effets indésirables connus et attendus de l'EMP. Une thrombose est survenue chez 2 patientes malgré une prophylaxie anticoagulante par HBPM instaurée. Il n'y a pas eu de conséquences graves pour les patientes. Les données actuelles ne permettent pas de statuer sur le choix d'une prophylaxie anticoagulante ou antiagrégante. Le risque thrombotique lié au cancer métastatique est également à prendre en compte, il est donc difficile d'isoler la composante médicamenteuse. Une méta-analyse¹⁵⁴ du risque thromboembolique lors de schéma thérapeutique incluant l'EMP pour un cancer de la prostate fait état d'un risque de 7% avec une nette prépondérance pour les thromboses veineuses. Une prophylaxie est donc à mettre en œuvre chez les patientes les plus à risque. Il est important de noter que l'EMP ne provoque pas de toxicité médullaire ni de neuropathies, ce qui est intéressant dans une population qui a très probablement été déjà traitée par d'autres agents ciblant les microtubules qui dans certains cas causent des neuropathies séquellaires.

Les limites de cette étude viennent du fait qu'elle soit rétrospective, de petit effectif, monocentrique et que l'EMP ait été administré chez des patientes de bon pronostic.

Sur ces 40 dernières années, on recense au total moins de 10 études conduites dans cette pathologie. Ces essais sont très espacés dans le temps, et ont des standards de méthodologies différents, ce qui rend difficile la comparaison entre les études.

Le développement de l'EMP dans le cancer du sein ne s'est pas déroulé selon un schéma classique. Lors du développement de l'EMP dans le cancer du sein, des phases 2 ont été réalisées avant des phases 1, et il n'y pas eu de phase 1 en monothérapie. En effet les deux phases 1 qui ont fixé la dose de 900mg/m²/j comme étant la dose maximale tolérée ont été réalisées à la fin des années 90' alors que des phases 2 avaient déjà été conduites et les posologies d'EMP (administration sur 3 jours) étaient totalement différentes des études en monothérapie ou l'EMP est prise quotidiennement. Ce manque de cohérence dans le développement de l'EMP explique la grande hétérogénéité des protocoles utilisés et s'explique par l'ancienneté des essais qui utilisaient une méthodologie moins rigoureuse qu'aujourd'hui. Le fait que l'EMP ait été commercialisée depuis les années 70 rend la réalisation de nouveaux essais soutenus par les industriels difficile.

Aujourd'hui un certain nombre de données sont manquantes afin de préciser la population cible qui bénéficiera le plus d'un traitement par EMP et de préciser la balance bénéfice/risque de l'EMP dans les cancers mammaires métastatiques. Il conviendrait notamment de préciser si l'expression des récepteurs hormonaux est un biomarqueur prédictif de succès du traitement. En effet, les données précliniques sont discordantes et aucun essai clinique n'a orienté sa méthodologie afin de répondre à cette question. Les données disponibles ne montrent aucune tendance particulière.

De cette problématique découle également la question du statut de l'EMP comme agent thérapeutique ; cette molécule doit-elle être considérée comme un traitement antihormonal à composante cytotoxique ou comme une chimiothérapie cytotoxique ? Les données précliniques disponibles montrant une action passant majoritairement par une inhibition des microtubules tendent à considérer l'EMP comme une chimiothérapie cytotoxique. Le rôle de la composante oestrogénique de la molécule dans son mécanisme d'action reste à préciser, au-delà de sa notion conceptuelle de vecteur de la moutarde azotée.

La dose optimale de traitement n'est pas non plus définie et des taux de réponse voisins ont été observés pour des posologies variant de 140 à 840mg/j.

Dans le cancer du sein métastatique, il n'existe aucun essai comparatif de l'EMP versus une autre chimiothérapie ou traitement antihormonal qui permettrait de définir la place de l'EMP dans la stratégie de traitement. Les études menées dans le cancer du sein métastatique portent sur des populations se différenciant par les caractéristiques tumorales des patientes, leurs antécédents de traitement de par l'évolution des thérapeutiques disponibles au moment de la conduite des essais. A défaut de disposer d'essais comparatifs, cela rend les comparaisons historiques avec d'autres essais d'autant plus de faible niveau de preuve. Au vu des faibles effectifs des essais existants, des analyses en sous-groupe des éventuels facteurs prédictifs d'efficacité ou de toxicité ne seraient pas pertinentes.

Des perspectives d'utilisation de l'EMP seraient à développer dans le cancer du sein HER2+ ou triple négatif, de par son action cytotoxique. Cependant l'existence de nombreuses alternatives thérapeutiques dans les cancers HER2+ limitent les perspectives de développement dans ce sous type de cancer. S'il s'avère que l'influence du statut hormonal des patientes est limité ou nul, la conduite d'essais dans le cancer du sein triple négatif serait légitime. D'autant plus que dans ce sous type de cancer il n'y a à l'heure actuelle aucune thérapie ciblée de validée et les cytotoxiques restent l'unique option thérapeutique.

Les pistes possibles afin de compléter le développement clinique de l'EMP dans le cancer du sein métastatique passent par la conduite d'essais comparatifs entre des groupes de patientes ayant un statut hormonal différent et après échec de plusieurs traitements afin de statuer sur l'influence du statut hormonal avant de poursuivre le développement dans d'autres sous populations. Un positionnement de l'EMP sur des lignes thérapeutiques plus précoces nécessiterait de conduire des essais ayant des méthodologies permettant d'atteindre des niveaux de preuve élevé (essais randomisés, en aveugle, comparatifs, avec un effectif important). Il est très peu probable que des ressources industrielles financent de tels essais et les moyens dont disposent les promoteurs institutionnels ne sont pas suffisant.

Une comparaison versus un traitement antihormonal permettrait de déterminer si la composante oestrogénique de la molécule intervient dans l'action de l'EMP dans les cancers mammaires. Récemment, une étude randomisée versus tamoxifène (étude EFESE, numéro EudraCT : 2009-017788- 40) après échec des inhibiteurs de l'aromatase chez une population de patientes HER2-/RH+ a été conduite et permettrait

d'apporter des éléments pour répondre à cette question. Les résultats de cet essai ne sont pas encore disponibles.

Des essais versus des chimiothérapies de 2^{ème} ou 3^{ème} intention telles que la vinorelbine ou la gemcitabine permettraient de positionner l'EMP par rapport à ces thérapeutiques dans le cancer du sein triple négatif et dans le cancer du sein hormono-résistant. Il conviendrait également d'évaluer l'évolution de qualité de vie des patientes entre les différents bras de traitement. Ce critère d'évaluation a toute son importance et est à mettre en balance avec l'efficacité du traitement dans une population métastatique multitraiteée.

A défaut de disposer d'essais cliniques comparatifs de méthodologie récente, la place actuelle de l'EMP dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique reste en situation très avancée de traitement après échec de plusieurs thérapeutiques et chez des patientes n'ayant pas un cancer agressif.

En 2010, Luporsi et al¹⁶⁶ ont publié une synthèse sur l'utilisation de l'EMP dans le cancer du sein métastatique et ont proposé des positionnements possibles de l'EMP dans la stratégie thérapeutique (tableau 28 et figure 22)

Tableau 28 : Remarques sur les propositions d'intégration de l'EMP dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein selon Luporsi et al¹⁶⁶

Propositions de positionnement	Remarques
1) Cancer du sein HER2+, RH+, en association ou non au trastuzumab chez des femmes n'ayant pas un cancer agressif	Ces dernières années, le développement de nouvelles thérapeutiques anti-HER2 dans les premières lignes conduit à remettre en question ce positionnement. L'EMP ne pourrait donc être proposée qu'en association au trastuzumab après au moins 3 lignes thérapeutiques.
2) Cancer du sein HER2-, RH+, non agressif, après échec d'au moins 1 traitement antihormonal	Le développement récent des anti-CDK 4/6 et de l'évérolimus dans cette population placent l'EMP après plusieurs échecs de lignes thérapeutiques. Les résultats de l'étude EFESSE permettront de positionner l'EMP versus tamoxifène après échec des inhibiteurs de l'aromatase.
3) Cancer du sein triple négatif, non agressif, après échec d'au moins 1 chimiothérapie	Les données issues des essais cliniques existants montrent des réponses obtenues chez des patientes RH-, l'utilisation de l'EMP est donc légitime dans cette population mais avec un faible niveau de preuve.

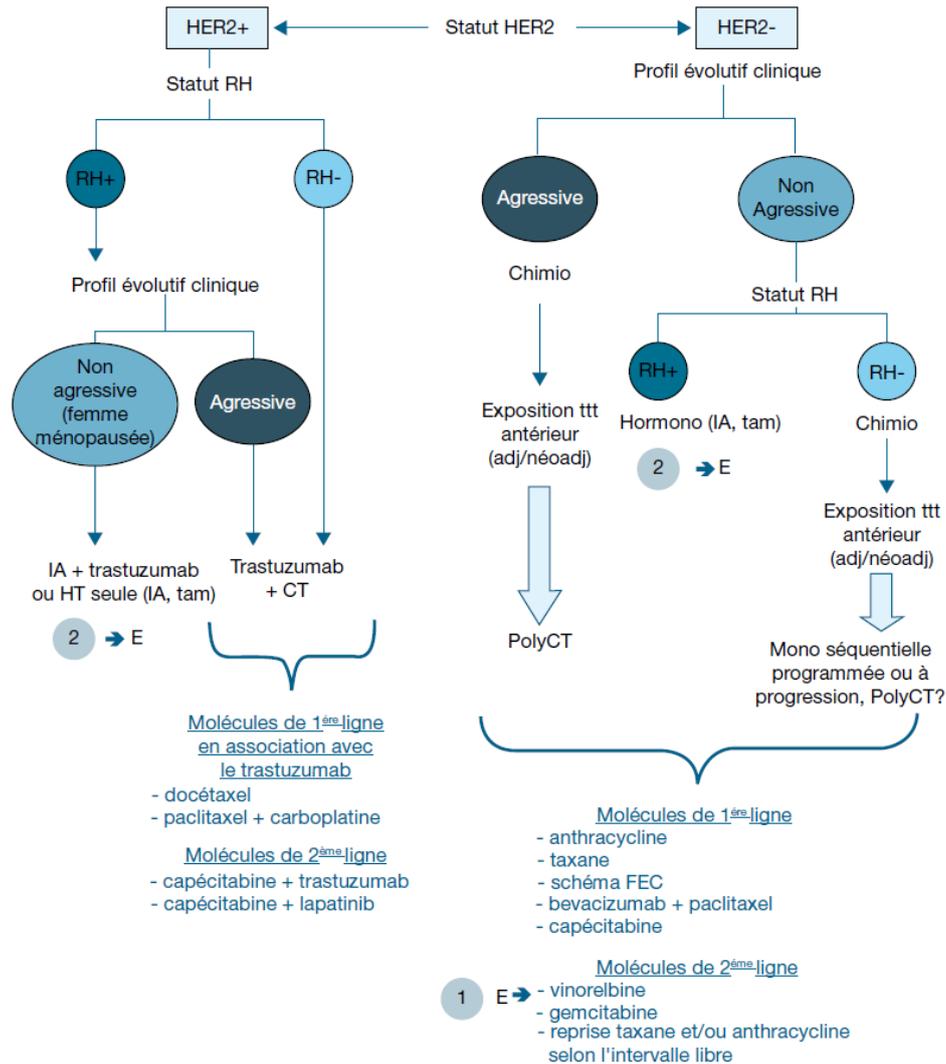


Figure 22: proposition d'intégration de l'EMP dans la stratégie thérapeutique des cancers du sein métastatiques, selon Luporsi, 2010¹⁶⁶, d'après l'arbre décisionnel publié par Antoine, 2006¹⁶⁸

Ce positionnement de l'EMP après échec de plusieurs traitement est similaire à celui de l'éribuline, chimiothérapie intraveineuse ciblant également les microtubules et autorisée depuis 2004 dans le traitement du cancer du sein métastatique après échec d'au moins 2 lignes de traitement contenant des anthracyclines et des taxanes.

Lors de son développement, 3 études de phase 2¹⁶⁹ prospectives, non comparatives, en monothérapie menées chez des patientes lourdement prétraitées pour leur cancer du sein métastatique rapportaient des taux de réponse entre 10 et 20 %, une SSP de 2,6 à 3,6 mois et une SG de 9 à 11 mois. Ces essais ont été conduits au total chez 400 patientes. Par la suite, dans une étude de phase III, l'éribuline a montré un bénéfice en survie globale par rapport à un traitement laissé au choix du médecin.

Les études de phase II conduites avec l'éribuline, bien qu'elles aient été conduites avec des méthodologies plus robustes que les études avec l'EMP montrent des résultats similaires en terme de taux de réponse et SSP. L'étude de phase III concluante est en faveur de la conduite d'une étude similaire avec l'EMP.

CONCLUSION

Nos données, bien que issues d'un travail rétrospectif, à la méthodologie moins rigoureuse et à l'effectif plus restreint que ceux conduits dans le cadre du développement classique de médicaments sont intéressants et potentiellement important. Nos résultats sont en adéquation avec ceux obtenus dans de précédents essais utilisant l'EMP en monothérapie et confirment son intérêt dans le cancer du sein métastatique. Néanmoins l'absence d'essais comparatifs rend les données actuelles encore insuffisantes afin de pouvoir déterminer la place exacte de l'EMP dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique. Nos résultats incitent à poursuivre le développement de l'EMP dans cette indication. Des études prospectives randomisées de méthodologie plus robustes permettraient d'inclure davantage de patientes et d'avoir un niveau de preuve plus élevé de l'intérêt de l'EMP dans le cancer du sein métastatique. La place du statut hormonal comme biomarqueur prédictif de réponse au traitement reste à préciser. Avec un cout de traitement d'environ 9€ par jour et une prise par voie orale, l'EMP est un traitement peu couteux et facile à administrer.

Une étude randomisée comparative contre tamoxifène en cas d'échec des inhibiteurs de l'aromatase (étude EFESE) est en cours et permettrait d'apporter des éléments de positionnement de l'EMP dans la stratégie de traitement des cancers du sein métastatiques RH+.

Les patientes de cette étude ont été incluses dans un essai national de plus grand effectif (environ 100 patientes), dont les résultats feront l'objet d'une prochaine publication.

Afin de positionner l'EMP comme thérapeutique d'intérêt dans le cancer du sein métastatique multitraité, une étude prospective, comparative, évaluant l'impact sur la survie globale versus traitement au choix du médecin serait à développer.

Bibliographie

1. INCa. les cancers en France, Les données. (2014).
2. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Synthèse. (2013).
3. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 - Previous Version - SEER Cancer Statistics. Available at: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/index.html. (Accessed: 4th September 2016)
4. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil. Available at: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>. (Accessed: 4th February 2017)
5. Ford, D. *et al.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am. J. Hum. Genet.* **62**, 676–689 (1998).
6. Nkondjock, A. & Ghadirian, P. [Risk factors and risk reduction of breast cancer]. *Médecine Sci. MS* **21**, 175–180 (2005).
7. Glade, M. J. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif* **15**, 523–526 (1999).
8. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet Lond. Engl.* **350**, 1047–1059 (1997).
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet Lond. Engl.* **360**, 187–195 (2002).
10. Available at: <http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-sein/le-sein.html>. (Accessed: 16th October 2016)
11. Le sein | Les cancers du sein. *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer* Available at: <http://www.fondation-arc.org/Les-cancers-du-sein/le-sein.html>. (Accessed: 4th February 2017)
12. Weinberg, R. A. The molecular basis of carcinogenesis: understanding the cell cycle clock. *Cytokines Mol. Ther.* **2**, 105–110 (1996).
13. Solomon, E., Borrow, J. & Goddard, A. D. Chromosome aberrations and cancer. *Science* **254**, 1153–1160 (1991).
14. Dépistage organisé du cancer du sein : avantages et inconvénients - Dépistage du cancer du sein | Institut National Du Cancer. Available at: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-sein/Avantages-et-inconvenients>. (Accessed: 5th October 2016)
15. Fredholm, H. *et al.* Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* **4**, e7695 (2009).

16. Keegan, T. H. M., DeRouen, M. C., Press, D. J., Kurian, A. W. & Clarke, C. A. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res. BCR* **14**, R55 (2012).
17. Nemoto, T. *et al.* Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* **45**, 2917–2924 (1980).
18. Fitzgibbons, P. L. *et al.* Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **124**, 966–978 (2000).
19. Bloom, H. J. & Richardson, W. W. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br. J. Cancer* **11**, 359–377 (1957).
20. Cianfrocca, M. & Goldstein, L. J. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *The Oncologist* **9**, 606–616 (2004).
21. Cocquyt, V. F. *et al.* Different responses to preoperative chemotherapy for invasive lobular and invasive ductal breast carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* **29**, 361–367 (2003).
22. Ni, Y.-B., Tsang, J. Y. S., Chan, S. K. & Tse, G. M. A novel morphologic-molecular recurrence predictive model refines traditional prognostic tools for invasive breast carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 2928–2933 (2014).
23. Hammond, M. E. H. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 2784–2795 (2010).
24. Muss, H. B. Role of adjuvant endocrine therapy in early-stage breast cancer. *Semin. Oncol.* **28**, 313–321 (2001).
25. Fisher, B., Redmond, C., Fisher, E. R. & Caplan, R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **6**, 1076–1087 (1988).
26. Knight, W. A., Livingston, R. B., Gregory, E. J. & McGuire, W. L. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res.* **37**, 4669–4671 (1977).
27. Coussens, L. *et al.* Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* **230**, 1132–1139 (1985).
28. Soleja, M. & Rimawi, M. F. Metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Management, challenges, and future directions. *Curr. Probl. Cancer* **40**, 117–129 (2016).
29. Ross, null & Fletcher, null. The HER-2/neu Oncogene in Breast Cancer: Prognostic Factor, Predictive Factor, and Target for Therapy. *The Oncologist* **3**, 237–252 (1998).
30. Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P. M., Hayes, M. M. & Gelmon, K. A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol.* **11**, 174–183 (2010).
31. Uehiro, N. *et al.* Validation study of the UICC TNM classification of malignant tumors, seventh edition, in breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* **21**, 748–753 (2014).

32. Senkus, E. *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **26 Suppl 5**, v8-30 (2015).
33. Perez, E. A. *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **32**, 3744–3752 (2014).
34. Cancer du sein - 9782294702587 | Elsevier Masson - Livres, ebooks, revues et traités EMC pour toutes spécialités médicales et paramédicales. Available at: <https://www.elsevier-masson.fr/cancer-du-sein-9782294702587.html>. (Accessed: 4th February 2017)
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *et al.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **378**, 1707–1716 (2011).
36. Bartelink, H. *et al.* Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **16**, 47–56 (2015).
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *et al.* Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **379**, 432–444 (2012).
38. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *et al.* Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **378**, 771–784 (2011).
39. Goss, P. E. *et al.* A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1793–1802 (2003).
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *et al.* Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **386**, 1341–1352 (2015).
41. Goss, P. E. *et al.* A randomized trial (MA.17R) of extending adjuvant letrozole for 5 years after completing an initial 5 years of aromatase inhibitor therapy alone or preceded by tamoxifen in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **34**, (2016).
42. Davies, C. *et al.* Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* **381**, 805–816 (2013).
43. Gianni, L. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Lond. Engl.* **375**, 377–384 (2010).
44. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet Lond. Engl.* **365**, 1687–1717 (2005).

45. Dafni, U., Grimani, I., Xyrafas, A., Eleftheraki, A. G. & Fountzilas, G. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece. *Breast Cancer Res. Treat.* **119**, 621–631 (2010).
46. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J. & Ward, E. Cancer statistics, 2010. *CA. Cancer J. Clin.* **60**, 277–300 (2010).
47. Robertson, J. F. R. *et al.* Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* (2016). doi:10.1016/S0140-6736(16)32389-3
48. Swain, S. M. *et al.* Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **372**, 724–734 (2015).
49. Tobin, N. P. *et al.* 12MOLECULAR SUBTYPE OF BREAST CANCER METASTASES SIGNIFICANTLY INFLUENCES PATIENT POST-RELAPSE SURVIVAL. *Ann. Oncol.* **25**, i5–i5 (2014).
50. de Dueñas, E. M. *et al.* Prospective evaluation of the conversion rate in the receptor status between primary breast cancer and metastasis: results from the GEICAM 2009-03 ConvertHER study. *Breast Cancer Res. Treat.* **143**, 507–515 (2014).
51. Bruzzi, P. *et al.* Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 5117–5125 (2005).
52. Recent progress in metastatic breast cancer : focus on cytotoxic therapy, J Klem, M Jahanzeb, DA Yardley, 2013. Physician's Education Ressource.
53. Miller, W. R. *et al.* Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter? *The Oncologist* **13**, 829–837 (2008).
54. Martin, L.-A., André, F., Campone, M., Bachelot, T. & Jerusalem, G. mTOR inhibitors in advanced breast cancer: ready for prime time? *Cancer Treat. Rev.* **39**, 742–752 (2013).
55. Reinert, T. & Barrios, C. H. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **7**, 304–320 (2015).
56. Litherland, S. & Jackson, I. M. Antioestrogens in the management of hormone-dependent cancer. *Cancer Treat. Rev.* **15**, 183–194 (1988).
57. Dowsett, M. *et al.* Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 509–518 (2010).
58. Barrios, C. *et al.* The sequential use of endocrine treatment for advanced breast cancer: where are we? *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **23**, 1378–1386 (2012).
59. Cardoso, F. *et al.* ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **25**, 1871–1888 (2014).
60. Mauri, D., Pavlidis, N., Polyzos, N. P. & Ioannidis, J. P. A. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 1285–1291 (2006).
61. Migliaccio, I., Malorni, L., Hart, C. D., Guarducci, C. & Di Leo, A. Endocrine therapy considerations in postmenopausal patients with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor type 2 negative advanced breast cancers. *BMC Med.* **13**, 46 (2015).

62. Finn, R. S. *et al.* The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* **16**, 25–35 (2015).
63. Finn, R. S. *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1925–1936 (2016).
64. Hortobagyi, G. N. *et al.* Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1738–1748 (2016).
65. Kümler, I., Christiansen, O. G. & Nielsen, D. L. A systematic review of bevacizumab efficacy in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* **40**, 960–973 (2014).
66. Dickler, M. N. *et al.* Phase III Trial Evaluating Letrozole As First-Line Endocrine Therapy With or Without Bevacizumab for the Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Advanced-Stage Breast Cancer: CALGB 40503 (Alliance). *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **34**, 2602–2609 (2016).
67. Martín, M. *et al.* Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 1045–1052 (2015).
68. Schiavon, G. & Smith, I. E. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **27**, 715–736, viii (2013).
69. Ciruelos, E. *et al.* The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Edinb. Scotl.* **23**, 201–208 (2014).
70. Piccart, M. *et al.* Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2†. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **25**, 2357–2362 (2014).
71. Cristofanilli, M. *et al.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **17**, 425–439 (2016).
72. Bines, J. *et al.* Activity of megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer after nonsteroidal aromatase inhibitor failure: a phase II trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **25**, 831–836 (2014).
73. Klijn, J. G. *et al.* Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **19**, 343–353 (2001).
74. Slamon, D. J. *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* **344**, 783–792 (2001).
75. Verma, S. *et al.* Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1783–1791 (2012).
76. Harbeck, N. & Gnant, M. Breast cancer. *Lancet Lond. Engl.* (2016). doi:10.1016/S0140-6736(16)31891-8
77. Sledge, G. W. *et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast

- cancer: an intergroup trial (E1193). *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, 588–592 (2003).
78. Park, I. H., Lee, K. S. & Ro, J. Effects of second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin. Breast Cancer* **15**, e55-62 (2015).
 79. NCCN Clinical practice Guideline in Oncology : Breast Cancer V3 2013. (2013). Available at: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. (Accessed: 18th January 2017)
 80. O'Brien, M. E. R. *et al.* Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **15**, 440–449 (2004).
 81. Jones, S. E. *et al.* Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 5542–5551 (2005).
 82. Seidman, A. D. *et al.* Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 1642–1649 (2008).
 83. Gradishar, W. J. *et al.* Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 7794–7803 (2005).
 84. Rugo, H. S. *et al.* Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 2361–2369 (2015).
 85. Piccart-Gebhart, M. J. *et al.* Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 1980–1986 (2008).
 86. Gherzi, D., Wilcken, N., Simes, J. & Donoghue, E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD003366 (2005). doi:10.1002/14651858.CD003366.pub2
 87. Martín, M. *et al.* Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol.* **8**, 219–225 (2007).
 88. Seidman, A. D. *et al.* Phase III trial of gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel with planned crossover to the alternate single agent in metastatic breast cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **22**, 1094–1101 (2011).
 89. Stockler, M. R. *et al.* Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 4498–4504 (2011).
 90. Feher, O. *et al.* First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **16**, 899–908 (2005).

91. Cortes, J. *et al.* Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet Lond. Engl.* **377**, 914–923 (2011).
92. Kaufman, P. A. *et al.* Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **33**, 594–601 (2015).
93. Miles, D. W. *et al.* First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **24**, 2773–2780 (2013).
94. Alexander, N. C. *et al.* Estracyt in advanced carcinoma of the breast: a phase II study. *Clin. Radiol.* **30**, 139–147 (1979).
95. Forshell, G. P., Müntzing, J., Ek, A., Lindstedt, E. & Dencker, H. The absorption metabolism, and excretion of Estracyt (NSC 89199) in patients with prostatic cancer. *Invest. Urol.* **14**, 128–131 (1976).
96. Walz, P. H., Björk, P., Gunnarsson, P. O., Edman, K. & Hartley-Asp, B. Differential uptake of estramustine phosphate metabolites and its correlation with the levels of estramustine binding protein in prostate tumor tissue. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **4**, 2079–2084 (1998).
97. Perry, C. M. & McTavish, D. Estramustine phosphate sodium. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging* **7**, 49–74 (1995).
98. Gunnarsson, P. O., Forshell, G. P., Fritjofsson, A. & Norlén, B. J. Plasma concentrations of estramustine phosphate and its major metabolites in patients with prostatic carcinoma treated with different doses of estramustine phosphate (Estracyt). *Scand. J. Urol. Nephrol.* **15**, 201–205 (1981).
99. Tew, K. D. *et al.* Cytotoxicity of estramustine, a steroid-nitrogen mustard derivative, through non-DNA targets. *Mol. Pharmacol.* **24**, 324–328 (1983).
100. Tew, K. D. & Stearns, M. E. Hormone-independent, non-alkylating mechanism of cytotoxicity for estramustine. *Urol. Res.* **15**, 155–160 (1987).
101. Hartley-Asp, B. & Kruse, E. Nuclear protein matrix as a target for estramustine-induced cell death. *The Prostate* **9**, 387–395 (1986).
102. Pienta, K. J. & Lehr, J. E. Inhibition of prostate cancer growth by estramustine and etoposide: evidence for interaction at the nuclear matrix. *J. Urol.* **149**, 1622–1625 (1993).
103. Stearns, M. E., Wang, M., Tew, K. D. & Binder, L. I. Estramustine binds a MAP-1-like protein to inhibit microtubule assembly in vitro and disrupt microtubule organization in DU 145 cells. *J. Cell Biol.* **107**, 2647–2656 (1988).
104. Speicher, L. A. *et al.* Interaction of an estramustine photoaffinity analogue with cytoskeletal proteins in prostate carcinoma cells. *Mol. Pharmacol.* **46**, 866–872 (1994).
105. Dahllöf, B., Billström, A., Cabral, F. & Hartley-Asp, B. Estramustine depolymerizes microtubules by binding to tubulin. *Cancer Res.* **53**, 4573–4581 (1993).
106. Wallin, M., Deinum, J. & Fridén, B. Interaction of estramustine phosphate with microtubule-associated proteins. *FEBS Lett.* **179**, 289–293 (1985).
107. Forsgren, B., Gustafsson, J. A., Pousette, A. & Högberg, B. Binding characteristics of a major protein in rat ventral prostate cytosol that interacts with estramustine, a nitrogen mustard derivative of 17 beta-estradiol. *Cancer Res.* **39**, 5155–5164 (1979).

108. Forsgren, B. *et al.* Purification and distribution of a major protein in rat prostate that binds estramustine, a nitrogen mustard derivative of estradiol-17 beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **76**, 3149–3153 (1979).
109. Müntzing, J., Jensen, G. & Högborg, B. Pilot study on the growth inhibition by estramustine phosphate (Estracyt) of rat mammary tumours sensitive and insensitive of oestrogen. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)* **44**, 1–6 (1979).
110. Fredholm, B. Effects of estramustine phosphate on growth of DMBA induced mammary tumors in rats. *Acta Pharmacol Toxicol* (1974).
111. Leclercq, G., Heuson, J.-C. & Deboel, M.-C. Estrogen receptors interaction with Estracyt and degradation products, a biochemical study on a potential agent in the treatment of breast cancer. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1**, 77–84 (1976).
112. Pavelić, J., Zgradić, I. & Pavelić, K. Presence of oestrogen receptors on target cells and antiproliferative activity of estramustine phosphate: positive correlation for human tumours in vitro. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **117**, 244–248 (1991).
113. Fernö, M., Borg, A. & Idvall, I. Estramustine binding site in human breast cancer biopsy samples. Its relation to estrogen and progesterone receptor levels, age and menopausal status. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **23**, 1505–1510 (1987).
114. Eklöv, S. *et al.* Estramustine-binding protein (EMBP) content in four different cell lines and its correlation to estramustine induced metaphase arrest. *Anticancer Res.* **16**, 1819–1822 (1996).
115. Matsuoka, H., Sugimachi, K., Tomoda, H., Saito, T. & Seo, Y. Growth inhibitory effect of estrogen conjugated drugs against primary cultured breast cancer cells. *Anticancer Res.* **15**, 1289–1296 (1995).
116. Björk, P., Borg, A., Fernö, M. & Nilsson, S. Expression and partial characterization of estramustine-binding protein (EMBP) in human breast cancer and malignant melanoma. *Anticancer Res.* **11**, 1173–1182 (1991).
117. Yang, C. P., Shen, H. J. & Horwitz, S. B. Modulation of the function of P-glycoprotein by estramustine. *J. Natl. Cancer Inst.* **86**, 723–725 (1994).
118. Kantoff, P. W. *et al.* Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 2506–2513 (1999).
119. Tannock, I. F. *et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1502–1512 (2004).
120. Fizazi, K. *et al.* Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* **8**, 994–1000 (2007).
121. Zhang, C. *et al.* Chemotherapy plus estramustine for management of castration-resistant prostate cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Actas Urol. Esp.* **38**, 184–191 (2014).
122. Qin, Z. *et al.* Chemotherapy with or without estramustine for treatment of castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **95**, e4801 (2016).
123. Hudes, G. *et al.* Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **17**, 3160–3166 (1999).
124. Berry, W. R. *et al.* Phase II randomized trial of weekly paclitaxel with or without estramustine phosphate in progressive, metastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Clin. Prostate Cancer* **3**, 104–111 (2004).

125. Galsky, M. D. *et al.* Multi-institutional randomized phase II trial of the epothilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 1439–1446 (2005).
126. Eymard, J.-C. *et al.* Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **18**, 1064–1070 (2007).
127. Machiels, J.-P. *et al.* Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 5261–5268 (2008).
128. Caffo, O. *et al.* Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: results of a multicentre, randomized phase II trial. *BJU Int.* **102**, 1080–1085 (2008).
129. Ersoy, H., Yigitbasi, O., Sagnak, L., Topaloglu, H. & Kiper, A. Comparison of three different chemotherapy regimens containing epirubicin in hormone-refractory prostate cancer patients. *ScientificWorldJournal* **8**, 586–597 (2008).
130. Nakano, K. *et al.* Docetaxel with or without estramustine for estramustine refractory castration-resistant prostate cancer: a single institution experience. *BMC Urol.* **12**, 3 (2012).
131. Hahn, N. M. *et al.* Hoosier Oncology Group randomized phase II study of docetaxel, vinorelbine, and estramustine in combination in hormone-refractory prostate cancer with pharmacogenetic survival analysis. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **12**, 6094–6099 (2006).
132. Serretta, V. *et al.* Oral chemotherapy in hormone-refractory prostate carcinoma patients unwilling to be admitted to hospital. *Urol. Int.* **83**, 452–457 (2009).
133. Hirano, D. *et al.* Prospective study of estramustine phosphate for hormone refractory prostate cancer patients following androgen deprivation therapy. *Urol. Int.* **75**, 43–49 (2005).
134. Naiki, T. *et al.* Advantages of second line estramustine for overall survival of hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* **10**, 71–74 (2009).
135. Minato, A. *et al.* Efficacy of estramustine phosphate according to risk classification of castration-resistant prostate cancer. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* **29**, 2895–2900 (2012).
136. Matsumoto, K. *et al.* Efficacy of estramustine phosphate sodium hydrate (EMP) monotherapy in castration-resistant prostate cancer patients: report of 102 cases and review of literature. *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl.* **30**, 717 (2013).
137. Petrioli, R. *et al.* Low-Dose Estramustine Phosphate and Concomitant Low-Dose Acetylsalicylic Acid in Heavily Pretreated Patients With Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin. Genitourin. Cancer* **13**, 441–446 (2015).
138. Inoue, T. *et al.* Effective and Safe Administration of Low-Dose Estramustine Phosphate for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin. Genitourin. Cancer* **14**, e9–e17 (2016).
139. de Kernion, J. N., Murphy, G. P. & Priore, R. Comparison of flutamide and Emcyt in hormone-refractory metastatic prostatic cancer. *Urology* **31**, 312–317 (1988).
140. Murphy, G. P. *et al.* The use of estramustine and prednimustine versus prednimustine alone in advanced metastatic prostatic cancer patients who have received prior irradiation. *J. Urol.* **121**, 763–765 (1979).

141. Murphy, G. P. *et al.* A comparison of estramustine phosphate and streptozotocin in patients with advanced prostatic carcinoma who have had extensive irradiation. *J. Urol.* **118**, 288–291 (1977).
142. Loening, S. A. *et al.* Comparison of estramustine phosphate, methotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. *J. Urol.* **129**, 1001–1006 (1983).
143. Soloway, M. S. *et al.* Comparison of estramustine phosphate and vincristine alone or in combination for patients with advanced, hormone refractory, previously irradiated carcinoma of the prostate. *J. Urol.* **125**, 664–667 (1981).
144. Soloway, M. S. *et al.* A comparison of estramustine phosphate versus cis-platinum alone versus estramustine phosphate plus cis-platinum in patients with advanced hormone refractory prostate cancer who had had extensive irradiation to the pelvis or lumbosacral area. *J. Urol.* **129**, 56–61 (1983).
145. Fizazi, K. *et al.* Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **16**, 787–794 (2015).
146. Keren-Rosenberg, S. & Muggia, F. M. Response to estramustine phosphate and paclitaxel in patients with advanced breast cancer: a phase I study. *Semin. Oncol.* **24**, S26-29 (1997).
147. Garcia, A. A. *et al.* Phase I and pharmacologic study of estramustine phosphate and short infusions of paclitaxel in women with solid tumors. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **16**, 2959–2963 (1998).
148. Wada, T. *et al.* [Clinical evaluation of estramustine phosphate in the treatment of patients with advanced breast cancers]. *Gan To Kagaku Ryoho* **17**, 1901–1904 (1990).
149. Zelek, L. *et al.* Single-agent estramustine phosphate (EMP) is active in advanced breast cancer after failure with anthracyclines and taxanes. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **12**, 1265–1268 (2001).
150. Aurilio, G. *et al.* Estramustine phosphate sodium in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer: a retrospective consecutive case series. *Int. J. Clin. Oncol.* **20**, 90–94 (2015).
151. Soule, S. E. *et al.* Combined anti-microtubule therapy: a phase II study of weekly docetaxel plus estramustine in patients with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **13**, 1612–1615 (2002).
152. Tiersten, A. D. *et al.* A phase II trial of docetaxel and estramustine in patients with refractory metastatic breast carcinoma. *Cancer* **97**, 537–544 (2003).
153. Maier, U., Hienert, G. & Simak, R. Estramustine phosphate in secondary hormone-resistant carcinoma of the prostate. *Eur. Urol.* **17**, 216–218 (1990).
154. Lubiniecki, G. M., Berlin, J. A., Weinstein, R. B. & Vaughn, D. J. Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: results of a meta-analysis. *Cancer* **101**, 2755–2759 (2004).
155. Descourt, R., Righini, M., Carrier, M. & Le Gal, G. [Place of cancer among the risk factors in venous thromboembolism]. *Pathol. Biol. (Paris)* **56**, 178–183 (2008).
156. Frere, C. & Farge, D. Clinical practice guidelines for prophylaxis of venous thromboembolism in cancer patients. *Thromb. Haemost.* **116**, 618–625 (2016).
157. Levine, M. *et al.* Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet Lond. Engl.* **343**, 886–889 (1994).

158. Ay, C. *et al.* High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* **112**, 2703–2708 (2008).
159. Miller, J., Chan, B. K. S. & Nelson, H. D. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* **136**, 680–690 (2002).
160. Petrylak, D. P. *et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1513–1520 (2004).
161. Akl, E. A. *et al.* Anticoagulation for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD006650 (2008). doi:10.1002/14651858.CD006650.pub2
162. Kuderer, N. M. & Lyman, G. H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thromb. Res.* **133 Suppl 2**, S122–127 (2014).
163. Groupe Européen du cancer du sein. Essai clinique du phénol bis (2-chloroéthyl) carbamate d'oestradiol dans le cancer mammaire en phase avancée - Documents. (1969). Available at: <http://documentslide.com/documents/essai-clinique-du-phenol-bis-2-chloroethyl-carbamate-doestradiol-dans.html>. (Accessed: 13th March 2017)
164. Dawes, P. J. A pilot study of Estracyt in advanced breast cancer. *Cancer Treat. Rep.* **66**, 581–582 (1982).
165. Ellis, M. J. *et al.* Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA* **302**, 774–780 (2009).
166. Luporsi, E. *et al.* Estramustine : quelle place en 2010 dans le cancer du sein métastatique ? *Oncologie* **12**, 341–348 (2010).
167. Dufresne, A. *et al.* Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **107**, 275–279 (2008).
168. D'experts, C. *et al.* Cancers du Sein Métastatique. *Oncologie* **8**, 36–50 (2006).
169. Menis, J. & Twelves, C. Eribulin (Halaven): a new, effective treatment for women with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Dove Med. Press* **3**, 101–111 (2011).