

**UNIVERSITE PARIS-VAL DE MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL**

ANNEE 2001

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le :
à Créteil

Par : Madame Séverine Saadoun Fitoussi

Née le 02 janvier 1972 à Paris

**TITRE : Chimiothérapie des cancers du sein en première ligne métastatique :
Association de Vinorelbine, Epirubicine et Cyclophosphamide. Résultats
d'une étude de phase II.**

PRESIDENT DE THESE :

LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le docteur Eric LEVY

Signature du
Président de thèse

Cachet de la bibliothèque
universitaire

REMERCIEMENTS

Au docteur Levy mon directeur de thèse qui m'a aide durant l'élaboration de mon travail

A mes parents ,

Je vous dédicace cette thèse car sans vous je ne serai pas la ce jour. J'espère ne jamais vous décevoir . Je vous aime.

A mon mari,

Que notre amour qui nous unit soit encore plus fort demain et que D... fasse que nous nous séparions pas avant 120 ans.

A mes enfants Marvin, Yentel, et Elie

Mes trois amours, je vous aime

A Mylène, Steeve, Shaï et Ethan

je vous aime

A ma tante Nadine. Saches que je serais toujours à tes côtés tant que tu auras toujours besoin de moi. Même si la maladie nous sépare, tu resteras à jamais dans mon cœur.

A mes grand-parents disparus. Je sais que vous me protégez d'où vous êtes. Margot, j'allumerais une bougie le jour où je passerai ma thèse en pensant très fort à toi.

A toute ma famille.

Sommaire

Sommaire	5
Introduction	7
I GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE	9
I.A <u>PRESENTATION CLINIQUE</u>	9
I.B <u>PRONOSTIC</u>	10
I.C <u>TRAITEMENTS SYSTEMIQUES</u>	10
I.C.1 <u>Hormonothérapie</u>	10
a <u>Anti-œstrogènes : le tamoxifène</u>	11
b <u>Antiaromatases</u>	11
c <u>Agonistes de la LHRH</u>	12
d <u>Progestatifs</u>	13
I.C.2 <u>Chimiothérapie</u>	13
a <u>Anthracyclines</u>	14
b <u>Vinorelbine</u>	15
c <u>Cyclophosphamide</u>	15
d <u>5-Fluorouracile</u>	15
e <u>Taxanes</u>	16
f <u>Autres</u>	16
g <u>Les combinaisons</u>	16
II PROTOCOLE D'ETUDE	18
II.A <u>OBJECTIFS</u>	18
II.B <u>CRITERES D'INCLUSION</u>	18
II.C <u>BILAN INITIAL</u>	19
II.C.1 <u>Bilan de l'extension métastatique</u>	19
a <u>Evaluation de l'envahissement hépatique</u>	20
b <u>Evaluation de l'envahissement pleuro-pulmonaire</u>	20
c <u>Evaluation de l'atteinte osseuse</u>	20
d <u>Autres examens</u>	20
II.C.2 <u>Bilan général pré-thérapeutique</u>	21
II.D <u>PROTOCOLE DE TRAITEMENT</u>	21
II.D.1 <u>La chimiothérapie</u>	21
II.D.2 <u>Les traitements associés</u>	22
a <u>Antiémétiques</u>	22
b <u>Facteurs de croissance hématopoïétiques</u>	22
c <u>Prévention de la toxicité neurologique de la vinorelbine</u>	23
d <u>Prévention des complications de la mucite</u>	23
II.D.3 <u>Surveillance entre les cures</u>	23
II.D.4 <u>Traitement après arrêt du protocole</u>	23
III RESULTATS	24
III.A <u>POPULATION DE PATIENTES</u>	24
III.B <u>SITES METASTATIQUES</u>	24
III.C <u>TOXICITE</u>	26
III.C.1 <u>Toxicité hématologique</u>	26
III.C.2 <u>Toxicité digestive</u>	27
III.C.3 <u>Toxicité muqueuse</u>	28
III.C.4 <u>Autres toxicités</u>	28

III.D	REPONSES	28
III.E	SURVIE	30
IV	DISCUSSION : LES RESULTATS DE L'ETUDE	33
V	LE ROLE DU MEDECIN TRAITANT	37
V.A	LA COLLABORATION NECESSAIRE DU MEDECIN TRAITANT	37
V.A.1	Incidence des cancers	37
V.A.2	Traitements	37
V.A.3	Diminution du nombre de lits d'hospitalisation	38
V.A.4	Rôle du médecin traitant dans les traitements palliatifs	38
V.A.5	Essais thérapeutiques	39
V.B	LES MOYENS NECESSAIRES.....	39
V.B.1	Communication	40
V.B.2	Réseaux de soins	40
VI	CONCLUSION	42
	Annexe : Toxicité NCI/CTC	43
	Annexe : Appréciation de l'état général selon l'échelle de l'OMS	48
	Annexe : Critères de réponse	49

--

Introduction

Le cancer est la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme.

Le cancer du sein représente 30 % de l'ensemble des cancers avec 34000 nouveaux cas par an en France. Tous stades confondus, environ 40 % des femmes traitées pour cancer du sein auront une récurrence locale ou métastatique malgré les traitements adjuvants.

Le cancer du sein au stade métastatique est incurable. Les patientes dans cette situation décéderont tôt ou tard, avec une maladie métastatique évolutive. La durée de vie, quelle que soit l'option thérapeutique choisie, varie cependant très largement en fonction des sites métastatiques et du nombre de métastases. La médiane de survie globale est de l'ordre de 2 ans, avec des extrêmes allant de quelques semaines à plusieurs années. Les traitements de la maladie métastatique, basés sur l'hormonothérapie et la chimiothérapie, en attendant des thérapeutiques nouvelles comme l'immunothérapie, s'ils n'ont pas démontré leur efficacité pour l'augmentation de la survie globale des patientes, visent individuellement à prolonger la durée de vie, et statistiquement à augmenter la durée médiane de survie sans récurrence. La recherche d'une amélioration des résultats thérapeutiques, dans le domaine de la chimiothérapie, explore plusieurs axes, tels que l'intensification des doses, la mise au point de nouveaux médicaments ou de nouvelles armes thérapeutiques. Compte tenu de l'évolution vers la récurrence, quasi inéluctable, les programmes thérapeutiques doivent tenir compte de la qualité de vie des patientes. L'organisation ambulatoire des

traitements, en limitant au maximum les séjours hospitaliers, est un des moyens d'optimiser la qualité de vie.

L'étude qui fait l'objet de cette thèse concerne un protocole de chimiothérapie chez les patientes en première ligne métastatique, combinant les trois médicaments ayant donné les meilleurs résultats en monothérapie, sur les données disponibles lors de l'initiation du protocole. L'attitude adoptée était clairement une recherche d'efficacité en termes de survie, au prix d'une toxicité non négligeable. Entre les cures de chimiothérapie, réalisées en hôpital de jour, la collaboration du médecin traitant était requise dans toute la mesure du possible.

Nous aborderons donc d'une part les résultats de ce protocole de chimiothérapie, en termes de réponses objectives, de survie, et de toxicité, et d'autre part une réflexion sur les conditions permettant la collaboration optimale du médecin traitant. Les patientes atteintes de métastases d'un cancer du sein étaient traitées, entre 1995 et 1998, par la combinaison de vinorelbine, épirubicine et cyclophosphamide.

I GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE

Avec les moyens actuellement disponibles, le cancer du sein métastatique est une maladie incurable, ce qui signifie que les patientes décèderont, en l'absence d'autre cause intercurrente, de l'évolution de la maladie. La durée de vie médiane est de l'ordre de deux ans à partir de la découverte des métastases. La présentation de la maladie métastatique conditionne le pronostic des patientes. Ainsi, les métastases isolées, sans atteinte viscérale, se caractérisent par une évolution spontanée plus longue que les atteintes viscérales. Bien entendu, le nombre de métastases est un facteur conditionnant l'évolution de la maladie, en ce sens qu'elles provoquent un retentissement fonctionnel sur l'organe atteint.

Le traitement de fond de la maladie métastatique repose sur l'hormonothérapie et la chimiothérapie. La radiothérapie et la chirurgie ont des indications ponctuelles, notamment dans les métastases osseuses ou dans les maladies oligométastatiques.

I.A PRESENTATION CLINIQUE

On distingue les métastases synchrones, découvertes au moment du diagnostic initial. Elles peuvent être révélatrices du cancer du sein ou mises en évidence lors du bilan d'extension. Ces métastases synchrones représentent environ 10 % des cancers du sein au diagnostic initial. Les métastases métachrones, qui constituent la grande majorité des maladies métastatiques, sont découvertes après le traitement initial du cancer. Les sites métastatiques les plus fréquents sont l'os, le poumon, le cerveau et le foie ¹. Tous les sites métastatiques n'ont pas la même signification en termes de qualité de vie et de traitement.

Supprimé : ¶

I.B PRONOSTIC

Globalement, toutes patientes confondues, la durée médiane de vie à partir du diagnostic de métastases est de 20 à 24 mois. La littérature fournit des éléments pronostiques en fonction des sites atteints.

Les métastases osseuses sont les plus fréquentes, environ 70% des patientes²

³Lorsque la maladie métastatique est limitée aux os, la médiane de survie est d'environ 30 mois, toujours supérieure à celle des atteintes viscérales⁴. Parmi les atteintes viscérales, les métastases pulmonaires sont celles qui ont le moins mauvais pronostic¹

Code de champ modifié

I.C TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

I.C.1 HORMONOTHERAPIE

L'hormonothérapie représente le traitement de référence de la maladie métastatique, lorsque la tumeur initiale était positive pour les récepteurs aux oestrogènes (RE) ou à la progestérone (RP). Dans ce cas, le taux de réponse est égal à celui de la chimiothérapie, avec une moindre toxicité, mais avec un délai d'action plus long. Par ailleurs, l'efficacité est faible sur les métastases viscérales, notamment hépatiques.

Le but des traitements hormonaux est de bloquer l'action des œstrogènes sur les cellules tumorales, en agissant soit par blocage de ceux-ci, soit par arrêt de la production d'œstrogènes. L'arrêt de la production d'œstrogènes peut être réalisé par ovariectomie chirurgicale ou radiothérapique, ou par blocage de la stimulation hypothalamo-hypophysaire (agonistes-antagonistes de la LHRH). Chez les patientes ménopausées, il persiste une sécrétion d'œstrogènes par métabolisation

des précurseurs surrenaliens dans la graisse périphérique ; les inhibiteurs de l'aromatase sont une classe nouvelle bloquant cette transformation.

a Anti-œstrogènes : le tamoxifène

Le tamoxifène est le plus largement utilisé, et reste l'hormonothérapie de référence. C'est un anti-œstrogène périphérique. Ses effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées de chaleur, la prise pondérale, et les accidents thromboembolique, complication survenant dans 5 à 10 % des cas selon les études. Le très faible risque de cancer de l'endomètre, démontré dans les traitements adjuvants prolongés, ne rentre pas en ligne de compte pour son utilisation dans les cancers du sein métastatiques compte tenu de la durée de vie limitée des patientes. Enfin, certaines patientes ont une prise pondérale importante, souvent mal vécue qui peut parfois justifier un arrêt du traitement, surtout dans les traitements adjuvants. La posologie est de 20 mg par jour, en une prise. Le traitement est administré jusqu'à échappement, qui survient en médiane de 12 à 18 mois après l'initiation.

Les taux de réponse observée, pour des tumeurs RH+, est d'environ 70 %, plus élevé en cas d'atteinte osseuse isolée, moindre dans les atteintes hépatiques. Le délai d'observation de la réponse est long, 4 mois en médiane⁵. La durée médiane de la réponse est de 12 à 24 mois.

b Antiaromatases

Inhibiteurs de l'aromatase, leur efficacité est au moins égale⁶ voire supérieure à celle du tamoxifène en termes de réponses objectives⁷. Nabolhtz et al⁷ ont en effet montré un avantage de survie sans récurrence chez les patientes traitées par le létrozole, comparativement à celles qui sont traitées par tamoxifène. Il n'y avait pas

de différence de toxicité, en particulier pour les accidents thromboemboliques. La posologie est de 1 mg par jour, jusqu'à échappement. L'indication actuelle est en deuxième ligne d'hormonothérapie, après échappement au tamoxifène. Cependant, les études récentes montrent une équivalence d'effet en termes de taux de réponse, et une tolérance meilleure que celle du tamoxifène. La toxicité est faible. L'exemestane est un nouvel antiaromatase avec une action prolongée sur l'aromatase, qui semble avoir une efficacité non négligeable après échec d'autres anti-aromatases^{8 9}.

c Agonistes de la LHRH

Ils agissent par inhibition compétitive des médiateurs hypothalamo-hypophysaires, entraînant donc l'arrêt de la sécrétion surrénalienne de précurseurs oestrogéniques. Dans le traitement adjuvant des cancers du sein, leur intérêt pourrait résider dans la complémentarité aux antiœstrogènes périphériques, et dans la réversibilité de l'aménorrhée. À l'arrêt du traitement, les patientes peuvent espérer retrouver une activité génitale normale. Leur indication en situation métastatique n'est pas clairement établie, mais ils sont utilisés pour obtenir un blocage œstrogénique complet, central et périphérique chez les femmes non ménopausées. Ils sont administrés par voie intramusculaire ou par implants sous-cutanés toutes les trois semaines, en association au tamoxifène. Une récente étude randomisée comparant le tamoxifène seul à l'association de tamoxifène et d'un analogue de la LHRH a montré la supériorité, en termes de durée de vie sans récurrence, de l'association des deux types d'hormonothérapie¹⁰.

d Progestatifs

Principalement représentés par l'acétate de médroxyprogestérone (Farlutal*), ils agissent par l'action anticœstrogène de la progestérone. Leurs indications sont actuellement limitées aux situations métastatiques multitraitées, et leur effet parfois bénéfique dans la cachexie maligne.

L'hormonothérapie est actuellement le traitement de référence des cancers du sein métastatiques de la femme ménopausée, dont la tumeur primitive présentait une positivité des récepteurs hormonaux ou dont le statut récepteurs n'est pas connu. Le tamoxifène est indiqué en première ligne. Les anti-aromatases ont une efficacité au moins égale à celle du tamoxifène, comme cela a été montré dans des essais comparatifs récents. Ils sont actuellement indiqués en deuxième ligne après échappement au tamoxifène, mais les récents essais montrent qu'ils ont une place en première ligne. La place des agonistes de la LH-RH n'est pas définie en situation métastatique. L'administration orale des anti œstrogènes et leur tolérance généralement excellente permettent de limiter les consultations en milieu spécialisé, et nécessite une prise en charge par le médecin généraliste, à qui échoit la surveillance des effets indésirables, en particulier les accidents thromboemboliques, les bouffées vasomotrices, la prise pondérale.

I.C.2

I.C.3 CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie est le traitement recommandé chez les femmes non ménopausées, et chez les patientes ayant une tumeur dépourvue de récepteurs hormonaux. L'arsenal thérapeutique s'est considérablement développé au cours

des dernières années, et il n'est plus rare que certaines patientes reçoivent trois, quatre voire plus de lignes de chimiothérapie. À côté des anthracyclines, longtemps considérés comme le pivot des protocoles de chimiothérapie, les taxanes, la vinorelbine, le gemcitabine. Par ailleurs, la tolérance de ces traitements, et le développement de formes orales, rend possible une administration ambulatoire, éventuellement à domicile. Les consultations, et les hospitalisations conventionnelles peuvent être ainsi moins nombreuses. Là encore, la disponibilité et l'information du médecin traitant est un facteur de réussite de la prise en charge ambulatoire.

a Anthracyclines¹¹

Ils agissent comme des agents intercalants.

Les anthracyclines, principalement la doxorubicine et la 4'epidoxorubicine, étaient, jusqu'à ces dernières années, les médicaments les plus efficaces en termes de réponses objectives dans les cancers du sein métastatiques. En monothérapie, les taux de réponses sont de l'ordre de 35 %. Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées vomissements, la mucite, la neutropénie et l'alopecie, dose dépendante. À long terme, les anthracyclines peuvent entraîner une cardiomyopathie non obstructive, dont le risque est dépendant de la dose totale administrée. L'épirubicine, généralement employée, a une moindre toxicité que la doxorubicine. Il est possible d'associer un protecteur cardiaque, le cardioxane*, permettant de limiter l'accumulation cardiaque d'anthracyclines. Les taux de réponses en monothérapie sont de l'ordre de 35% dans les essais randomisés.

b Vinorelbine^{12 13 14 15 16 17 18 19}

La vinorelbine est un agent interagissant avec les microtubules, et fait partie de la classe des poisons du fuseau. Sa toxicité est principalement hématologique (neutropénie dose dépendante), mais il entraîne également une neurotoxicité dont la manifestation principale est une constipation pouvant aboutir à un iléus paralytique. Les taux de réponse dans les cancers du sein métastatiques en monothérapie avoisinent 30 %.

c Cyclophosphamide

Agent alkylant, le cyclophosphamide (Endoxan*) a une toxicité principalement hématologique (neutropénie dose dépendante). À fortes doses, il peut entraîner des cystites hématuriques, prévenues par le Mesna. Les taux de réponses en monothérapie sont de l'ordre de 20%

d 5-Fluorouracile

Un des plus anciens agents utilisés, il agit en inhibant la thymidilate synthétase. La toxicité est représentée par les mucites, le syndrome paume plante, parfois douloureux. Il existe de plus un risque d'angor spastique, lié principalement aux perfusions continues. Les taux de réponses varient en fonction de l'administration, le plus efficace semblant être la perfusion continue, bien tolérée et permettant une intensité de dose élevée.

e Taxanes^{20 21}

Les taxanes sont des stabilisants du fuseau, ils ont une action différente de celle des poisons du fuseau permettant ainsi de contourner la résistance de certains cancers aux autres anticancéreux.

Récemment mis sur le marché, les taxanes, qui favorisent la polymérisation des microtubules et inhibent leur dépolymérisation, sont parmi les agents les plus efficaces. Une étude récente a montré la supériorité du taxotère* sur la doxorubicine en monothérapie, avec un taux de réponse de 45 %. Lors de l'initiation de cette étude, les taxanes n'étaient pas mis sur le marché.

f Autres

De nombreux autres médicaments sont employés dans le cancer du sein : ellipticine, vindésine, méthotrexate, dérivés du platine, mitomycine C. Depuis la mise sur le marché de nouvelles molécules, leur place au sein des traitements s'est minimisée.

g Les combinaisons

Aucune étude n'a montré formellement une efficacité supérieure de la polychimiothérapie par rapport à la monochimiothérapie^{22 23}. Cependant au moins en première ligne métastatique les combinaisons de plusieurs médicaments sont très généralement employées afin de diversifier les cibles cellulaires et de contourner les mécanismes de résistance.

L'association de Cyclophosphamide, Méthotrexate et de 5-Fluorouracile (CMF) est la première chimiothérapie ayant montrée une efficacité significative sur la survie des cancers du seins. En effet BONNADONA a montré une amélioration de survie globale d'environ 10 % chez les patientes métastatiques comparativement aux

patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie adjuvante. En situation métastatique cette association représentait le traitement de référence avant la démonstration de l'effet bénéfique supplémentaire apporté par les anthracyclines.

La Doxorubicine est la chimiothérapie de référence donnant un taux de réponses supérieur aux autres monothérapies tout du moins avant l'ère des taxanes^{24 25}.

En combinaison elle est associée au Cyclophosphamide seul (AC aux Etats-Unis) ou au Cyclophosphamide et au 5-Fluorouracile (FEC ou FAC) en Europe.

Le taux de réponses en première ligne est de l'ordre de 60 % quelle que soit la combinaison. Le temps médian de survie sans récurrence est de 9 à 11 mois et la survie globale de 20 à 24 mois.

Plus récemment d'autres associations ont été testées mais à ce jour aucune d'entre elles n'a montré d'efficacité supérieure. Seules les Taxanes semblent améliorer les résultats en terme de taux de réponses et de survie lorsqu'elles sont associées aux Anthracyclines²⁶

Au début de notre étude les Taxanes n'étaient pas indiquées en première ligne métastatique.

II PROTOCOLE D'ETUDE

II.A OBJECTIFS

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'association Vinorelbine Epirubicine et Cyclophosphamide chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique en première ligne de chimiothérapie. Il s'agissait, à l'initiation du protocole, des trois médicaments ayant donné les taux de réponses objectives les plus élevés en monothérapie. Cette étude de phase II, donc non comparative, visait à évaluer l'efficacité de l'association en termes de réponses objectives et de durée de survie sans progression.

II.B Critères d'inclusion

Les patientes devaient répondre aux critères suivants :

Cancer du sein histologiquement prouvé

Age supérieur ou égal à 18 ans et inférieur à 75 ans

État général de grade inférieur ou égal à 2 selon la classification OMS

Présence de métastases évaluables ou mesurables

Absence de chimiothérapie antérieure pour maladie métastatique

Pas d'autres antécédents de cancer en dehors des carcinomes in situ du col de l'utérus traités et des carcinomes basocellulaires

Fonction ventriculaire gauche normale

Absence de défaillance viscérale ou de maladie métabolique concomitante

Consentement éclairé signé par la patiente

Les critères d'inclusion assez peu restrictifs permettaient de traiter pratiquement l'ensemble des patientes successives référées dans le service de cancérologie, limitant ainsi le biais de recrutement inhérent à ce type d'études.

II.C Bilan initial

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance, nécessite un certain nombre d'examens, cliniques, biologiques ou radiologiques, généralement plus nombreux et fréquents que dans la pratique courante non protocolaire.

II.C.1 BILAN DE L'EXTENSION METASTATIQUE

Le bilan de routine pratiqué lors de la découverte de métastases chez une patiente atteinte d'un cancer du sein comprend essentiellement un examen clinique, une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique, et un bilan biologique standard comprenant une numération formule sanguine et un bilan hépatique (ASAT, ALAT, Gamma-GT, Phosphatases alcalines). Les marqueurs tumoraux, principalement le CA15-3, sont mesurés si leur taux lors de la maladie initiale était élevé, ou parfois au début de la maladie métastatique, à titre indicatif pour la surveillance lors de la chimiothérapie.

Dans un essai thérapeutique, le bilan est généralement plus important, afin de pouvoir d'une part évaluer le plus précisément possible l'étendue des métastases, et d'autre part comparer les résultats des examens pour évaluer l'effet du traitement.

a Evaluation de l'envahissement hépatique

La recherche de métastases hépatiques était réalisée par une échographie. Encas de normalité, aucun examen supplémentaire n'était réalisé. En cas d'anomalie, un scanner abdominal était programmé. Par ailleurs, un bilan biologique hépatique permettait de mesurer le retentissement sur la fonction du foie.

b Evaluation de l'envahissement pleuro-pulmonaire

La radiographie pulmonaire était l'examen initial de référence, complétée d'un scanner thoracique en cas d'anomalie. Une ponction pleurale diagnostique était réalisée en cas d'épanchement liquidien, pour différencier épanchement réactionnel et métastases pleurales.

c Evaluation de l'atteinte osseuse

La scintigraphie osseuse était systématiquement faite. En cas d'anomalie, des radiographies osseuses standards, voire une IRM de la région suspecte était programmée.

d Autres examens

La présentation clinique orientait les éventuels autres examens complémentaires. L'examen cherchait des nodules cutanés ; des anomalies de l'examen neurologique, des céphalées suspectes motivaient un scanner cérébral, voire une ponction lombaire en cas de normalité de celui-ci. Un envahissement de la moelle

osseuse était suspecté sur les résultats de la numération pratiquée dans le bilan systématique, ou sur des signes cliniques tels qu'un purpura ou des hématomes non expliqués. Un myélogramme ou une biopsie ostéomédullaire étaient pratiqués dans les cas suspects.

II.C.2 BILAN GENERAL PRE-THERAPEUTIQUE

En dehors de l'examen clinique complet, les fonctions vitales étaient systématiquement évaluées avant l'inclusion du malade dans l'étude :

Numération formule sanguine, ionogramme sanguin, créatininémie, calcémie, bilan biologique hépatique, protidémie, albuminémie.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche était mesurée par scintigraphie myocardique. Un électrocardiogramme était également prévu.

En fonction des antécédents d'une patiente, des examens orientés sur ces antécédents étaient pratiqués.

II.D PROTOCOLE DE TRAITEMENT

II.D.1 LA CHIMIOTHERAPIE

Vinorelbine	25 mg/m ² /j	perfusion intraveineuse de 10'	J1 et J3
Epirubicine	30 mg/m ² /j	perfusion intraveineuse de 15'	J1, J2, J3
Cyclophosphamide	350 mg/m ² /j	perfusion intraveineuse de 45'	J1, J2, J3

Les chimiothérapies étaient administrées en hôpital de jour. Un site implantable de perfusion était posé préalablement chez toutes les patientes.

Ces cures étaient reprises tous les 21 jours si la tolérance le permettait.

La tolérance était évaluée à chaque cycle. L'efficacité était mesurée après trois et 6 cycles. En cas de réponse à 3 cycles, le traitement était poursuivi trois cycles supplémentaires. Après 6 cycles, s'il était décidé de poursuivre le traitement, les doses étaient réduites, jusqu'à 9 ou 12 cycles au maximum.

Après la fin de l'ensemble des cures, les patientes qui avaient une réponse partielle ou complète étaient surveillées ou recevaient une hormonothérapie de relais. Les patientes présentant une progression de la maladie en cours de ce protocole recevaient un autre traitement, dépendant de chaque situation particulière.

II.D.2 LES TRAITEMENTS ASSOCIES

Plusieurs traitements étaient systématiquement associés, avant, pendant et après chaque cure pour tenter de prévenir certains effets secondaires :

a Antiémétiques

La combinaison d'antiémétiques anti-sérotoninergiques spécifiques des récepteurs HT-3 (sétrons : ondansétron, granisétron) était prescrite avant de débiter la perfusion, en injection intraveineuse, et pendant trois jours après. Les antiémétiques classiques comme le métoclopramide étaient prescrits après la cure pendant cinq jours. Ce traitement, volontairement important en nombre de comprimés, était éventuellement modifié en fonction des nausées et-ou vomissements observés jusqu'à la cure suivante.

b Facteurs de croissance hématopoïétiques

Les facteurs de croissance (G-CSF) n'étaient pas prescrits dès la première cure. Ce n'est qu'en cas de neutropénie prolongée, ou fébrile, qu'ils étaient prescrits après la cure suivante. Dans ce cas, la posologie était de 5 µg/kg/j du jour 5 au jour 10, en injection sous-cutanée.

c Prévention de la toxicité neurologique de la vinorelbine

La toxicité neurologique de la vinorelbine peut se manifester par des douleurs abdominales, une constipation voire un iléus paralytique. Un traitement par un régulateur de la motricité intestinale (péristaltine*) était prescrit systématiquement, à raison de trois comprimés par jours pendant la durée de la chimiothérapie.

d Prévention des complications de la mucite

La mucite, se manifestant principalement par des lésions de la muqueuse buccales (érosions, ulcérations, aphtes), est une conséquence de la chimiothérapie qui peut être prévenue (en dehors de la diminution des doses). Des bains de bouches à bases de bicarbonates de sodium, antiseptiques et antifongiques, étaient préconisés en cas de mucite débutante.

II.D.3 SURVEILLANCE ENTRE LES CURES

Entre les cures, des prélèvements sanguins (numération formule sanguine), étaient prévus une fois par semaine. La disponibilité du médecin traitant était requise afin de permettre dans la mesure du possible, le maintien des patientes dans leur environnement, et la limitation des séjours hospitaliers. Les résultats des examens biologiques étaient faxés, par le laboratoire d'analyse médicale, au service de cancérologie. Les patientes pouvaient joindre le service en permanence, et celui-ci contactait les patientes en cas d'anomalie de la NFS. En cas de consultations nécessaires, il était demandé au médecin traitant de prendre en charge la patiente et d'évaluer, en collaboration avec le service, la nécessité d'une hospitalisation.

II.D.4 TRAITEMENT APRES ARRET DU PROTOCOLE

Les patientes ayant une tumeur RH+ étaient traitées par hormonothérapie. Les autres avaient une simple surveillance jusqu'à la progression tumorale.

III RESULTATS

III.A POPULATION DE PATIENTES

Entre 1996 et 1999, 30 patientes ont été traitées selon ce protocole. L'âge médian était de 54 ans (extrêmes 33-69 ans). Pour seize d'entre elles, les métastases étaient contemporaines du diagnostic de cancer du sein. Pour les autres patientes, le délai médian entre diagnostic de la tumeur primitive et diagnostic des métastases était de 30 mois.

III.B SITES METASTATIQUES

Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient osseuses et pulmonaires. La majorité des patientes avaient 1 ou deux sites métastatiques.

Les patientes avaient un état général, coté selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé, de 0, 1 ou 2.

Sites métastatiques	Nombre de patientes	%
os	19	64,3
pulm	10	32,1
foie	6	21,4
plèvre	5	16,7
moelle osseuse	2	13,3
peau	4	7,1

Nombre de sites atteints	Nombre de patientes
1 site	12
2 sites	12
plus	6

III.C TOXICITE

La toxicité était évaluée selon les critères du National Cancer Institute (NCI), dont les caractéristiques sont décrites en annexe.

III.C.1 TOXICITE HEMATOLOGIQUE

Toutes les patientes ont eu une toxicité hématologique, portant principalement sur les leucocytes et les polynucléaires neutrophiles, de grade 3 ou 4. Ces neutropénies se sont compliquées de fièvre supérieure ou égale à 38°C chez 12 patientes. Lors de la survenue d'un épisode fébrile, les patientes étaient prise en charge à domicile, par le médecin traitant, pour évaluer la tolérance et la nécessité d'une hospitalisation. En l'absence de signes de gravité, un traitement antibiotique était débuté à domicile. Cette antibiothérapie associait Rocéphine* 2 grammes par jour et Une quinolone (ciflox*) per os. L'ordonnance avait été établie lors de la première cure de chimiothérapie. Si la fièvre ne cédait pas dans les 48 heures, la patiente était hospitalisée pour antibiothérapie en perfusion intraveineuse. Seules 2 patientes ont dû être hospitalisées.

Une thrombopénie de grade 3-4 était notée chez 5 patientes, dont deux avaient une thrombopénie liée à l'atteinte métastatique de la moelle osseuse. Quatre patientes ont dû être transfusées par des concentrés unitaires de plaquettes, à une ou plusieurs reprises. Il n'y a eu aucune complication hémorragique grave.

L'anémie ; en dehors des deux patientes ayant un envahissement médullaire osseux initial, était notée chez 26 patientes sur 30 avant le début de la chimiothérapie. En cours de chimiothérapie, toutes les patientes avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/100 ml. Trois patientes ont nécessité une transfusion

de culots globulaires pour anémie inférieure à 8g/100 ml avec des signes de mauvaise tolérance (dyspnée d'effort, asthénie). Pour trois autres patientes, des signes d'anémie associant dyspnée d'effort, pâleur et asthénie, associés à une anorexie et des troubles de type dyspepsie, survenues après au moins 4 cures, ont motivés une mesure isotopique de la masse globulaire, le taux d'hémoglobine restant supérieur à 10 g/100 ml. Une diminution importante de la masse globulaire était notée, avec diminution du volume plasmatique. Les troubles ont été corrigés par transfusion.

La période d'aplasie médullaire débutait en moyenne 9 jours après la chimiothérapie, avec un retour à des valeurs normales en moyenne à J14. Pour trois patientes, la chimiothérapie a dû être différée en raison d'une thrombopénie et ou d'une neutropénie persistante au jour théorique de la cure.

III.C.2 TOXICITE DIGESTIVE

Des douleurs abdominales avec constipation ont été observées chez 6 patientes. Une d'entre elles a dû être hospitalisée pour un iléus paralytique, de résolution spontanée en 5 jours. Ces troubles étaient rapportés à neurotoxicité de la vinorelbine. Par ailleurs, 3 patientes ont présenté des douleurs abdominales de type colite spasmodique survenant juste après l'absorption de péristaltine. Les troubles se sont résolus à l'arrêt du traitement.

Aucune patiente n'a présenté de nausées ou vomissements de grade supérieur à 1. Une anorexie était cependant la règle pendant les jours suivant la chimiothérapie, renforcée par les modifications du goût généralement observées.

III.C.3 TOXICITE MUQUEUSE

Une mucite modérée de grade 1 était observée chez 18 patientes. Trois patientes ont présenté une mucite douloureuse gênant l'alimentation, accompagnée d'une chute pondérale (moins de 10 % du poids de départ). Une patiente a été hospitalisée pour une mucite de grade 3 empêchant toute ingestion liquide ou solide. La mucite était dans tous les cas contemporaine de la neutropénie.

III.C.4 AUTRES TOXICITES

En dehors de l'alopecie, constante, une asthénie était constante, principalement pendant la période de neutropénie, et s'intensifiait à partir de la quatrième cure chez la majorité des patientes.

III.D REPONSES

L'efficacité en termes de réponse objective était jugée tous les trois cycles de chimiothérapie. Les critères sont indiqués en annexe. Cependant, une évidence de progression avant ce délai constituait un diagnostic d'échec, et le traitement pouvait être interrompu.

Le taux de réponses est très élevé. Il est important de noter un taux de réponses complète de 21 % particulièrement haut. Les réponses objectives étaient toutes observées après les trois premières cures.

La durée de survie sans progression, calculée entre le début de la chimiothérapie et la date du diagnostic de progression était de 40 semaines chez les patientes ayant une progression constatée.

Taux de réponses

	Nombre	%
Réponses partielles	18	61
Réponses complètes	6	21
Stabilité-progression	6	18
Taux de réponse (RC+RP)		86

III.E SURVIE

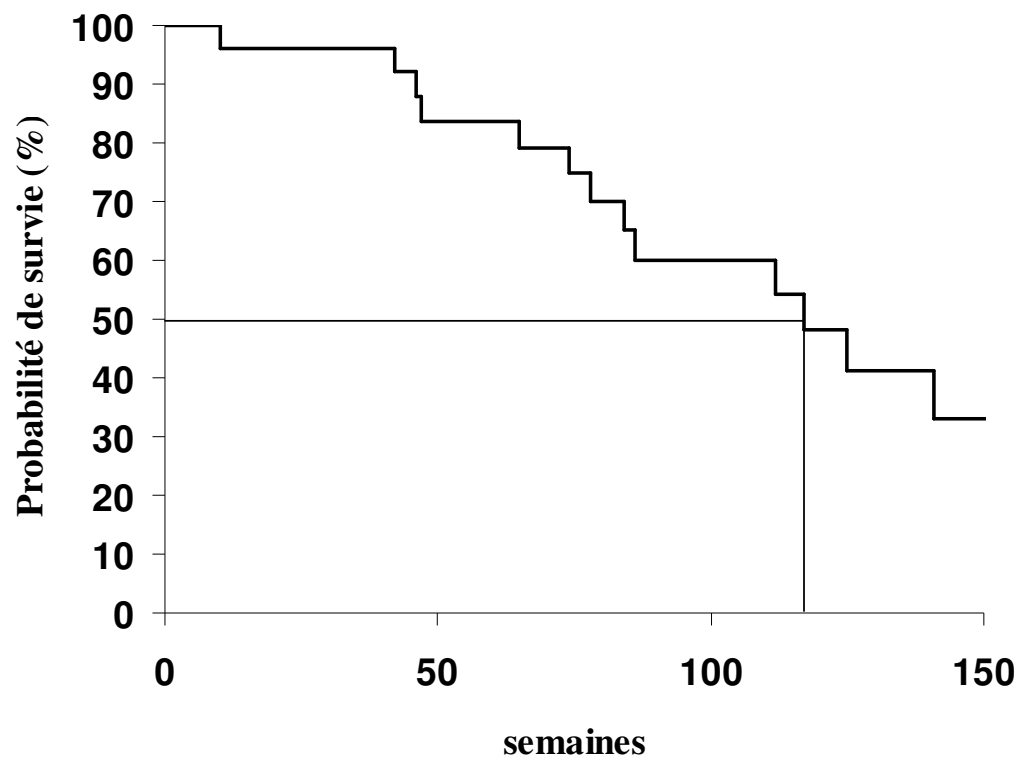
La médiane de survie, calculée par la méthode actuarielle était dans cette étude, de 110 semaines, soit un peu plus de deux ans. La courbe de survie pour l'ensemble des patientes est représentée sur la figure de la page suivante. La médiane de survie globale chez les patientes ayant eu une réponse complète était de 123 semaines, soit 2 ans et 4 mois. Chez les patientes ayant eu une réponse partielle, la médiane de survie était de 79 semaines, soit 1 an et 4 mois, identique à ce qu'elle était chez les patientes ayant une maladie stable.

Dans cette étude, les patientes ayant une atteinte osseuse seule ont une survie de 76 semaines en médiane. Les patientes présentant une atteinte hépatique isolée ou associée à une autre localisation métastatique ont une survie médiane de 65 semaines, la plus faible observée.

Médiane de survie en fonction du type de présentation de la maladie métastatique

Type d'atteinte	Survie médiane (mois)
os seul	76
2 localisations	90
avec foie	65

Courbe de survie actuarielle de l'ensemble des patientes



IV DISCUSSION : LES RESULTATS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité potentielle d'une chimiothérapie associant, au moment de la conception, les trois médicaments ayant donné les taux de réponses les plus élevés en monothérapie chez des patientes métastatiques. L'impact de la réponse complète sur la survie des patientes n'a pas été démontré dans les essais randomisés, au moins en termes de survie globale^{27,28}. Cependant, une amélioration du temps jusqu'à progression a été démontrée dans plusieurs études, lorsque le taux de réponses, surtout complètes, était augmenté^{29,30,31,32}. L'objectif principal était donc d'évaluer ce taux de réponse complète, par une association dont la toxicité était attendue comme relativement importante. Bien entendu, s'agissant d'une étude de phase II, donc non comparative, il ne sera pas question de considérer les résultats obtenus comme définitifs. En effet, ce type d'étude connaît des biais, principalement de recrutement qui doivent faire considérer les résultats avec précaution. C'est une étape préalable à une étude de phase III comparant le traitement à l'étude, au traitement considéré comme standard ou recommandé dans la même situation.

Le taux de réponse complète de 21 %, en situation métastatique, est élevé, supérieur à ceux décrits avec la chimiothérapie de référence (5FU, épirubicine, cyclophosphamide), de l'ordre de 10 à 20%³³. La durée médiane de survie des cancers du sein métastatiques est de l'ordre de 20 à 24 mois. Dans cette étude, la durée médiane de survie globale de 110 semaines, soit un peu plus de 2 ans, semble intéressante. Cependant, Une étude comparative permettrait de déterminer ou non la supériorité de l'association NEC sur l'association FEC.

Les patientes atteintes de métastases isolées ont une survie généralement plus longue que celles qui sont ayant une atteinte viscérale. Dans cette étude, la survie des patientes dans cette situation n'est pas différente de l'ensemble du groupe. Une explication réside dans le fait que ces patientes avaient déjà reçu plusieurs traitements par hormonothérapie, et étaient donc réfractaires à ces traitements. Le début de la chimiothérapie survient tardivement au cours de la maladie. Par contre, l'évolution plus sévère des métastases hépatique¹ est également observée dans notre étude.

La toxicité observée est importante, notamment du point de vue hématologique. La majorité des patientes se plaignaient de l'asthénie engendrée par la chimiothérapie et les aplasies médullaires. Compte tenu de l'incurabilité des cancers métastatiques, cet impact sur la qualité de vie peut être une limite à l'utilisation de ce types de traitement. Cependant, l'objectif de l'étude était d'évaluer une combinaison dans le but d'augmenter les réponses complètes et par là, hypothétiquement, la durée de vie des patientes. Il s'agissait donc d'une étude d'efficacité, la toxicité étant attendue. L'intensification thérapeutique est étudiée depuis les années 80. Plusieurs types d'intensifications sont possibles. Les intensifications avec support de cellules souches hématopoïétiques, utilisant des doses massives de chimiothérapies, n'ont à ce jour pas montré d'efficacité supérieure aux traitements standards²⁴. Une deuxième possibilité est d'augmenter la fréquence des cycles, en s'aidant de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF). Ces traitements semblent donner des résultats intéressant en termes de survie sans récives^{24,28,30}, mais n'entraînent pas d'augmentation de la survie globale par rapport aux traitements standards. Plus récemment, l'augmentation de l'arsenal thérapeutique (taxanes, fluoropyrimidines per os), avec des produits

d'efficacité majeure, permet de tester un nouveau type d'intensification, en appliquant des doses réduites plus fréquemment^{12,30}. Si les résultats d'études randomisées ne sont pas encore disponibles, la tolérance de ces traitements est excellente^{12,31,32}, et l'efficacité en termes de réponse et de survie est prometteuse.

Une des critiques souvent faite à ce protocole, au moment de son initiation, était liée à l'utilisation des produits principaux d'emblée. La crainte d'absence de moyen thérapeutiques lors des récurrences ultérieures motivaient ces critiques. Le nombre de médicaments ayant une activité significative dans le cancer du sein, bien que plus modeste, était cependant assez important pour pouvoir traiter les récurrences ultérieures. De plus, les nouvelles chimiothérapies étaient déjà à l'étude, permettant d'entrevoir non seulement des moyens de rattrapage, mais en plus des moyens efficaces. Ainsi, les taxanes ont montré leur grande efficacité dans plusieurs études randomisées^{34 35 36 37 38 39}, et de nouvelles drogues sont à l'étude, telle la gemcitabine^{40 41 42}. Cette augmentation de l'arsenal thérapeutique est comme nous l'avons dit accompagné de la disponibilité de traitements plus simples d'administration, autorisant des prises en charges ambulatoires complètes, avec une efficacité égale aux traitements "classiques". Ainsi, le traitement des cancers du sein à l'hôpital Henri Mondor était en 1998, exclusivement réalisé en hospitalisation de jour, les patientes séjournant dans ces unités en moyenne trois demi-journées par mois. Ceci implique un relais de la surveillance à domicile, le médecin traitant étant à priori le mieux placé pour répondre à cette exigence. En particulier, et notamment dans cette étude, la prise en charge des effets indésirables tels que l'aplasie médullaire post chimiothérapie peut être quasi systématiquement faite en ambulatoire. Ceci est rendu possible par l'efficacité des antibiotiques par voie orale, notamment les quinolones et les bêta-lactamines. En

1996, étaient publiés les résultats d'une étude comparant l'association de quinolones, acide clavulanique + bêta-lactamines par voie orale, et une antibiothérapie parentérale classique, chez des patients hospitalisés. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes en termes d'efficacité ⁴³ Plus récemment, La même association de ciprofloxacine et amoxicilline-clavulanate per os s'est montrée aussi efficace que la ceftazidime parentérale chez des patients ayant une neutropénie modérée (inférieure à 7 jours) .Pour les patients ambulatoires, une autre étude randomisée ⁴⁴ comparait, toujours dans le cadre de neutropénies peu profondes et surtout de courte durée, la ciprofloxacine associée à la clindamycine, à une antibiothérapie parentérale. Le traitement oral s'avérait aussi efficace que le traitement parentérale, mais la ciprofloxacine se compliquait d'insuffisance rénale. L'ofloxacine seule sans hospitalisation s'est montrée aussi efficace et bien tolérée que l'association ceftazidime + amikacine avec hospitalisation ⁴⁵ . Une récente méta-analyse a montrée que les antibiotiques incluant des quinolones administrées en prévention des infections chez les patients neutropéniques, étaient aussi efficaces que l'antibiothérapie systématique hospitalière. De plus, il n'était pas noté d'acquisition de résistance bactérienne avec ces traitements. Le traitement des aplasies fébriles en ville nécessite cependant une grande disponibilité du médecin traitant pour la surveillance évolutive.

V LE ROLE DU MEDECIN TRAITANT

L'importance du médecin traitant dans la prise en charge des cancers s'accroît pour plusieurs raisons. Cette implication nécessite une modification des rapports entre les spécialistes et le médecin traitant, afin d'assurer la compétence du médecin traitant dans cette prise en charge et de garantir la sécurité et le bien-être des patientes.

V.A LA COLLABORATION NECESSAIRE DU MEDECIN TRAITANT

V.A.1 INCIDENCE DES CANCERS

L'augmentation de la durée de vie de la population est un facteur entraînant une augmentation de l'incidence des cancers. Les médecins généralistes seront donc confrontés de plus en plus régulièrement à ces pathologies. Compte-tenu de l'importance croissante des traitements ambulatoires, et de la réduction du nombre de lits d'hospitalisation, la formation des médecins généralistes à ce type de maladie est nécessaire.

V.A.2 TRAITEMENTS

Certains cancers, comme le cancer du sein, voient leur incidence augmenter indépendamment du vieillissement de la population. L'idée classique que les médecins généralistes ne voyaient dans leurs consultations que très peu de cancers est donc une notion tendant à être dépassée.

Dans le domaine du cancer du sein, les indications de chimiothérapies augmentent en situation adjuvante, et le nombre de traitements successifs administrés aux patientes augmente également, aboutissant à un plus grand nombre de patientes

susceptibles de consulter leur médecin pour des problèmes relatifs à ces traitements.

De plus l'évolution des traitements, en particulier de la chimiothérapie, vers une simplicité plus grande, et donc la prise en charge ambulatoire, entraîne une augmentation des consultations entre les cures. En outre, bien que les études randomisées ne montrent pas d'augmentation significative de la survie, les études épidémiologiques ont montrées que la survie des patientes augmentait.

V.A.3 DIMINUTION DU NOMBRE DE LITS D'HOSPITALISATION

La diminution des unités d'hospitalisation, en termes de nombre de lits, ne permet plus des hospitalisations dites de confort. Là encore cela suppose un accès aux soins extra-hospitaliers efficaces, qui échoit au médecin traitant.

Par ailleurs les structures de soins ambulatoires, hospitalisations à domicile, soins palliatifs à domiciles, sociétés assurant la logistique médicale pour le maintien à domicile, donne potentiellement plus de moyens au médecin traitant d'assurer le suivi du patient dans des conditions de sécurité optimales.

V.A.4 ROLE DU MEDECIN TRAITANT DANS LES TRAITEMENTS PALLIATIFS

Les patientes ayant un cancer du sein métastatique décèderont, tôt ou tard, de l'évolution du cancer. Le rôle du médecin généraliste s'accroît, en termes de présence, avec l'altération de la condition des patientes, notamment en phase palliative ou en fin de vie. Le traitement de la douleur est l'une des préoccupations majeures des patients en phase palliative. La mise en route et le titrage d'un traitement morphinique sont actuellement, dans la majorité des cas, réalisables en ambulatoires. Ceci est facilité par les formes orales, immédiates ou à libération prolongée, de la morphine. Le médecin traitant doit être en mesure de débiter,

adapter et surveiller le traitement antalgique d'un patient atteint de cancer. Son rôle pour accompagner ou diriger les patientes vers les structures de soins palliatifs est central, par la connaissance qu'il a des patientes, de leur entourage et surtout de leurs conditions de vie. Il sera d'autant plus à même de remplir cette mission qu'il aura pu répondre à la demande des patientes dès le début de la maladie, par une collaboration étroite avec les services de spécialités.

V.A.5 ESSAIS THERAPEUTIQUES

Le développement de nouveaux traitements et de techniques variées impose, pour définir clairement leur place dans la stratégie d'ensemble, l'augmentation du nombre de patientes participant aux essais cliniques. Or la perception des patients vis-à-vis des essais thérapeutiques reste souvent celle d'être considérés comme des "cobayes". Le médecin généraliste pourrait modifier cette perception en expliquant aux patientes et leurs proches, l'intérêt et le bénéfice potentiel de cette procédure. De plus, l'information du médecin traitant sur le protocole et ses aspects pratiques devraient permettre un recueil plus complet des problèmes rencontrés par les patientes

V.B LES MOYENS NECESSAIRES

La collaboration entre les spécialistes et les médecins traitants impose des moyens de communication et une information précise concernant la pathologie et les traitements par les spécialistes, et, de la part du médecin traitant, une disponibilité auprès des patientes. Les agences régionales d'hospitalisation ont défini des schémas régionaux d'organisation sanitaire (SROS), mettant en particulier en avant la nécessité de développer les réseaux de soins.

V.B.1 COMMUNICATION

Les problèmes rencontrés par le médecin traitant vis-à-vis d'un patient commencent avec l'information sur la pathologie et le traitement de celui-ci. Il s'agit principalement de délai dans l'envoi des courriers et du contenu de ceux-ci. Ces problèmes quotidiens entraînent des dysfonctionnements aboutissant à des séjours hospitaliers, notamment par le biais des urgences, dont certains pourraient être évités. L'information est un problème majeur dans la mesure où les patientes ont accès, par Internet à de nombreuses données sur leur maladie. Il est donc impératif que le médecin traitant puisse répondre aux questions soulevées par la consultation de sites informatiques, en recentrant tous les aspects de la pathologie propre à la patiente.

Les moyens thérapeutiques tendant à s'homogénéiser sur l'ensemble du territoire, les caisses de sécurité sociale limitent les prises en charge de déplacement ou de traitements à distance du domicile des patients. Il y donc une évolution vers la prise en charge locale des patientes, qui devrait permettre l'amélioration de la communication directe entre les divers intervenants.

Dans les projets de réseaux de soins, l'aspect communication est mis en avant par le développement de dossiers communs informatisés permettant l'accès rapide aux dossiers des patients.

V.B.2 RESEAUX DE SOINS

La mise en place de réseaux de soins vient de la nécessité d'homogénéiser les pratiques, et de rationaliser la prise en charge des patients en tenant compte de l'ensemble des intervenants auprès de ceux-ci. L'adhésion à un réseau de soins en cancérologie doit permettre d'une part l'accès facilité aux données concernant les

patients, et d'autre part une orientation plus efficace et cohérente en fonction des problèmes rencontrés par les patients. Par exemple, un des problèmes rencontrés par le médecin généraliste est l'accès aux examens complémentaires urgents. Il s'ensuit une progression, lorsqu'un examen est requis rapidement, à adresser le patient aux urgences hospitalières. La constitution de réseaux de soins a en charge de résoudre ces dysfonctionnements, préjudiciables aux malades.

VI CONCLUSION

Cette étude de phase II observait un taux de réponse objective et notamment de réponses complètes, importantes, au prix d'une toxicité significative. La survie longue des patientes en rémission complète est un aspect prometteur qui nécessite une étude de cette chimiothérapie comparée aux traitements de références (FEC). Bien que relativement intense, la grande majorité des patientes n'ont pas été hospitalisées en dehors de l'hospitalisation de jour pour la chimiothérapie. Ceci est possible grâce aux médicaments dits adjuvants (antiémétiques, antibiotiques...) dont nous disposons, et grâce à la disponibilité des médecins traitants. En effet, la majorité des problèmes survenus dans les intercures était prise en charge par celui-ci, en essayant d'établir une communication rapide entre le service et le médecin généraliste.

L'implication du médecin généraliste dans la prise en charge des cancers est une réalité qui nécessite la mise en place de procédures, de moyens de communication, et de structures permettant à celui-ci de pratiquer dans des conditions optimales. La constitution de réseaux de soins en cours actuellement est une voie d'amélioration des moyens, au bénéfice des patientes.

Annexe : Toxicité NCI/CTC

TOXICITE	NIVEAU				
	0	1	2	3	4
Sang/Moelle osseuse					
Leucocytes (103/L ou 103/mm3)	≥ 4,0	3,0 – 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0
Plaquettes (103/L ou 103/mm3)	N	75,0 - normal	50,0 – 74,9	25,0 – 49,9	< 25,0
Hémoglobine (g/dl)	N	10,0 - normal	8,0 – 10,0	6,5 – 7,9	< 6,5
Poly neutrophiles (103/L ou 103/mm3)	≥ 2.0	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	0,5 – 0,9	< 0,5
Lymphocytes (103/L ou 103/mm3)	≥ 2.0	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	0,5 – 0,9	< 0,5
Hémorragie (clinique)	Aucune	Moyenne, pas de transfusion	Macroscopique, transfusion 1-2 unités par épisode	Macroscopique, transfusion 3-4 unités par épisode	Importante, transfusion > 4 unités par épisode
Infection	Aucune	Faible	Modérée	Sévère	Menaçant le pronostic vital
Gastro-intestinale					
Nausées	Aucune	Peut ingérer une quantité acceptable	Peut ingérer mais quantité très réduite	Quantité ingérée infime	–
Vomissements	Aucune	1 épisode en 24 h	2 à 5 épisodes en 24 h	6 à 10 épisodes en 24 h	Plus de 10 épisodes en 24 h ou support parentéral nécessaire
Diarrhée	Aucune	Augmentation de 2 à 3 selles/jour de comparée en pré-traitement	Augmentation de 4 à 6 selles/Jour, ou selles nocturnes, ou crampes modérées	Augmentation de 7 à 9 selles/jour ou incontinence ou crampes graves	Augmentation ≥ 10 selles/jour ou diarrhée sanglante macroscopique ou support parentéral nécessaire
Stomatite	Aucune	Ulcères indolores,	Erythème douloureux,	Erythème douloureux,	Exige un support parentéral ou

		érythème ou faible irritation	oedème, ou ulcère mais peut manger	oedème, ou ulcère mais ne peut pas manger	entéral
Foie					
Bilirubine	N	–	< 1,5 x LSN	1,5 à 3,0 x LSN	>3,0 x LSN
Transaminases (SGOT,SGTP)	N	≤ 2,5 x LSN	2,6 à 5,0 x LSN	5,1 à 20,0 x LSN	>20,0 x LSN
Phosphatase alcaline ou 5'nucléotidase	N	≤ 2,5 x LSN	2,6 à 5,0 x LSN	5.1 à 20.0x LSN	>20,0 x LSN
Foie (clinique)	Pas de changement	–	–	Pré-coma	Coma hépatique
Rein, Vessie					
Créatinine	N	>1,5 x LSN	1,5 à 3,0 x LSN	3,1 à 6,0 x LSN	>6,0 x LSN
Protéinurie	Pas de changement	1+ ou <0,3g% ou <3g/L	2 à 3+ ou 0,3 1,0g% ou 3 à 10 g/L	4+ ou >1,0 g% ou >10g/L	Syndrome néphrotique
Hématurie	Négative	Microscopique seulement	Macroscopique, sans caillot	Macroscopique, avec caillots	Exige une transfusion
Alopécie	Pas de perte	Perte de cheveux peu importante	Perte de cheveux prononcée ou totale	–	–
Pulmonaire	Aucune ou non modifiée	Asymptomatique, avec EFR anormale	Dyspnée lors d'effort important	Dyspnée lors d'une activité normale	Dyspnée au repos
Coeur					
Arythmie cardiaque	Aucune	Asymptomatique, temporaire, n'exigeant pas de traitement	Récurrente, ou persistante, n'exigeant pas de traitement	Traitement nécessaire	Exige un monitoring cardiaque ou hypotension, ou tachycardie ventriculaire ou fibrillation
Fonction cardiaque	Aucune	Diminution asymptomatique de la fraction de FEV de plus de 20% de la valeur de base	Diminution asymptomatique de plus de 20% de la valeur de base de FEV	Faible insuffisance cardiaque, répondant au traitement	Insuffisance cardiaque grave ou réfractaire
Ischémie cardiaque	Aucune	Aplatissement de l'onde T non spécifique	Modification des ondes ST et T ischémique	Angor	Infarctus aigu du myocarde
Cardiaque - péricardite	Aucune	Epanchement	Péricardite	=symptomatique,	Tamponade:

		asymptomatique	clinique	drainage nécessaire	
Tension artérielle					
Hypertension	Aucune ou pas de changement	Augmentation temporaire asymptomatique de plus de 20mmHg (D) ou >150/100 si normale précédemment.P as de traitement nécessaire	Augmentation récurrente ou persistante de plus de 20mmHg (D) ou >150/100 si normale précédemment.P as de traitement nécessaire	Traitement nécessaire	Crise hypertensive
Hypotension	Aucune ou pas de changement	Modifications nécessitant un traitement (y compris hypotension orthostatique temporaire)	Remplissage ou autre traitement nécessaire mais pas d'hospitalisation	Traitement et hospitalisation nécessaires. Problème résolu dans les 48 H après arrêt du produit	Traitement et hospitalisation nécessaires pendant plus de 48 h après arrêt du produit
Neurologique					
Neurosensorielle	Aucune ou pas de changement	Faibles paresthésies, perte des réflexes ostéotendineux	Perte sensorielle objective faible ou modérée, paresthésies modérées	Perte sensorielle objective ou paresthésies interférant avec la fonction	-
Neuromotrice	Aucune ou pas de changement	Faiblesse subjective, pas de symptômes objectifs	Faiblesse objective réduite sans diminution significative de la fonction	Faiblesse objective avec diminution de la fonction	Paralyse
Corticale	Aucune	Somnolence faible ou agitation	Somnolence modérée ou agitation	Somnolence grave, agitation, confusion mentale, désorientation ou hallucinations	Coma, crise épileptique, psychose toxique
Cérébelleuse	Aucune	Légère, incoordination, dyskinésie	Tremblement intentionnel, dysmétrie, élocution difficile, nystagmus	Ataxie locomotrice	Nécrose cérébelleuse
Anxiété	Pas de	Légère anxiété	Anxiété ou	Anxiété ou	Idées suicidaires

	changement	ou dépression	dépression modérée	dépression grave	
Céphalées	Aucune	Faibles	Modérées ou grave mais temporaires	Résistantes et graves	–
Constipation	Aucune ou pas de changement	Faible	Modérée	Grave	Iléus >96 h
Audition	Aucune ou pas de changement	Perte auditive asymptomatique détectable par audiométrie seulement	Acouphène	Perte auditive interférant avec la fonction mais pouvant être corrigée par une aide auditive	Surdité ne pouvant être corrigée
Vue	Aucune ou pas de changement	–	–	Perte symptomatique quasi totale de la vue	Cécité
Cutanée	Aucune ou pas de changement	Eruption maculaire ou papulaire diffuse ou érythème asymptomatique	Eruption maculaire ou papulaire diffuse ou érythème asymptomatique avec prurit ou autres symptômes associés	Eruption maculaire, papulaire ou vésiculaire symptomatique généralisée	Dermatite exfoliative ou dermite ulcéreuse
Allergie	Aucune	Eruption temporaire, fièvre médicamenteuse $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Urticaire, fièvre médicamenteuse $\geq 38^{\circ}\text{C}$, bronchospasme faible	Accidents sériques, bronchospasme, traitement parentéral nécessaire	Anaphylaxie
Fièvre en l'absence d'infection	Aucune	37,1 à 38 °C	38,1 à 40 °C	> 40 °C pendant moins de 24 h	> 40 °C pendant + de 24 h ou fièvre accompagnée d'hypotension
Cutanée locale ou parties molles	Aucune	Douleur	Douleur et oedème avec inflammation ou phlébite	Ulcération	Chirurgie plastique indiquée
Gain/Perte de poids	<5,0 %	5 à 9,9 %	10 à 19,9 %	≥ 20 %	–
Métabolisme					
Hyperglycémie	< 6,4	6,4 à 8,8	8,9 à 13,7	13,8 à 27,5	> 27,5 ou

(mmol/L)					acidocétose
Hypoglycémie (mmol/L)	> 3,5	3 à 3,5	2,2 à 2,9	1,7 à 2,1	< 1,7
Amylase (mmol/L)	N	<1,5 x LSN	1,5 à 2 x LSN	2,1 à 5 x LSN	> 5,1 x LSN
Hypercalcémie (mmol/L)	2,15 à 2,59	2,6 à 2,89	2,9 à 3,09	3,1 à 3,3	> 3,3
Hypocalcémie (mmol/L)	2,15 à 2,59	1,9 à 2,14	1,7 à 1,89	1,5 à 1,69	< 1,5
Hypomagnésémie (mmol/L)	>1,4	1,4 à 1,2	1,1 à 0,9	0,8 à 0,6	≤ 0,5
Coagulation					
Fibrinogène	N	0,99 à 0,75 x LSN	0,74 à 0,50 x LSN	0,49 à 0,25 x LSN	≤ 0,24 x LSN
Temps de prothrombine	N	1,01 à 1,25 x LSN	1,26 à 1,50 x LSN	1,51 à 2 x LSN	>2 x LSN
Temps de tromboplastine partielle	N	1,01 à 1,66 x LSN	1,67 à 2,33 x LSN	2,34 à 3 x LSN	>3 x LSN
Autres	Aucune ou normale	Faible	Modérée	Grave	Menaçant le pronostic vital

Annexe : Appréciation de l'état général selon l'échelle de l'OMS

0	ACTIVITE NORMALE
1	ACTIVITE REDUITE POUR CERTAINES TACHES
2	ACTIVITE LIMITEE AVEC ALIEMENT NECESSAIRE DE MOINS DE 50% DE LA JOURNEE
3	ACTIVITE LIMITEE AVEC ALIEMENT DE PLUS DE 50% DE LA JOURNEE
4	PATIENT GRABATAIRE

Annexe : Critères de réponse

Réponse complète

Disparition de toute atteinte, sans apparition de nouvelles localisation

Réponse partielle

Diminution de taille des lésions mesurables de plus de 50% du produit des deux plus grands diamètre mesurés. Pas d'apparition de nouvelles localisations

Stabilité

Diminution de la taille des lésion mesurables de moins de 50% du produit des deux plus grands diamètres, ou augmentation de moins de 25%

Maladie progressive

Augmentation des lésions mesurables de plus de 25% du produit des deux plus grands diamètres, ou apparition de nouvelles métastases

Toute réponse devait être confirmée par un nouvel examen radiologique ou clinique selon les cas, 4 semaines après le diagnostic de réponse. En cas de progression à ce deuxième examen, la patiente était considérée comme non répondeuse.

Bibliographie

- 1 Patanaphan V; Salazar OM; Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. South Med J 1988, 81: 1109-12
- 2 Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. Br J Cancer 1987, 55:61-66.
- 3 Coombes RC, Dady P, Parsons C, et al. Assessment of response of bone metastases to systemic treatment in patients with breast cancer. Cancer 1983, 52:610-614.
- 4 Sherry MM; Greco FA; Johnson DH; Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system. An indolent disease. Am J Med, 1986, 81:381-6
- 5 Falkson G, Gelamn R, Falkson C, et al. Factors predicting for response, time to treatment failure, and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH: a prospective Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1991, 9:2153-2159
- 6 Bonnetterre J, Thürliman B, Robertson JFR, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first line chemotherapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women : results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. J Clin Oncol, 2000, 18:3748:3757.
- 7 Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women : results of a North American multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2000, 18:3758-3767.
- 8 PE Lonning, E Bajetta, R Murray, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: A phase II trial. Journal of Clinical Oncology, 2000, 18:2234-2244.
- 9 S Kvinnsland, G Anker, LY Dirix, et al. High activity and tolerability demonstrated for exemestane in postmenopausal women with metastatic breast cancer who had previously failed on tamoxifen treatment. Eur J Cancer, 2000, 36:976-982
- 10 Klijn JGM, Beex LVAM, Mauriac L, et al. Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. J Natl Cancer Inst, 2000, 92:903-911

-
- 11 A Michelotti, M Venturini, C Tibaldi, et al. Single agent epirubicin as first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 59:133-139.
- 12 Fumoleau P; Delgado FM; Delozier et al Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*, 1993 11:1245-1252
- 13 Marty M; Extra JM; Dieras V; et al. A review of the antitumour activity of vinorelbine in breast cancer. *Drugs*, 1992, 44:29-35.
- 14 Livingston RB; Ellis GK; Gralow JR; et al Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1997 15: 1395-400
- 15 García Conde J; Lluch A; Martín M; et al Phase II trial of weekly IV vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *Ann Oncol*, 1994, 5: 854-857
- 16 Terenziani M; Demicheli R; Brambilla C; et al Vinorelbine: an active, non cross-resistant drug in advanced breast cancer. Results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat*, 1996, 39: 285-91
- 17 Weber BL; Vogel C; Jones S; et al. Intravenous vinorelbine as first-line and second-line therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 1995, 13: 2722-2730
- 18 Bruno S; Puerto VL; Mickiewicz E; et al Phase II trial of weekly i.v. vinorelbine as a single agent in first-line advanced breast cancer chemotherapy. The Latin-American experience. *Am J Clin Oncol*, 1995 Oct, 18:5, 392-6
- 19 Twelves CJ; Dobbs NA; Curnow A; et al. A phase II, multicentre, UK study of vinorelbine in advanced breast cancer. *Br J Cancer*, 1994, 70:990-3
- 20 A Michelotti, M Venturini, C Tibaldi, C Bengala, L Gallo, F Carnino, L DelMastro, R Lionetto, E Montanaro, R Rosso, P Conte. Single agent epirubicin as first line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2000, 59:133-139.
- 21 RE Coleman, A Howell, SPH Eggleton, SJ Maling, DW Miles. Phase II study of docetaxel in patients with liver metastases from breast cancer. *Ann Oncol*, 2000, 11:541-546.
- 22 Joensuu H, Holli K, Heikkinen M, et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol*, 1998, 16:3720-30
- 23 Falkson G; Tormey DC; Carey P; et al. Long-term survival of patients treated with combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*, 1991, 27: 973-977
- 24 B Norris, KI Pritchard, K James, et al. Phase III comparative study of vinorelbine combined with doxorubicin versus doxorubicin alone in disseminated metastatic/recurrent breast cancer: National Cancer Institute of

-
- Canada Clinical Trials Group Study MA8. *Journal of Clinical Oncology* 2000, 18:2385-2394
- 25 R Paridaens, L Biganzoli, P Bruning, et al. Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European organization for research and treatment of cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000, 18:724-733
- 26 Ellis GK; Gralow JR; Pierce HI; et al .Infusional paclitaxel and weekly vinorelbine chemotherapy with concurrent filgrastim for metastatic breast cancer: high complete response rate in a phase I-II study of doxorubicin-treated patients. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 1407-1412
- 27 Carmo-Pereira J, Costa FO, Henriques E, et al. Comparison of two doses of Adriamycin in the primary chemotherapy of disseminated breast carcinoma. *Br J Cancer* 1987, 56:471-473.
- 28 Greenberg PAC, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1996,14:2917-2205.
- 29 French Epirubicin Study Group. Epirubicin-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients: role of dose intensity and duration of treatment. *J Clin Oncol*, 2000, 18:3115-3124.
- 30 French Epirubicin Study Group. A prospective randomized phase III trial comparing comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. *J Clin Oncol* 1991, 9:305-312.
- 31 Focan C, Andrien MC, Closon MT, et al. Dose response relationship of epirubicin-based first line chemotherapy for advanced breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 11:1253-1263
- 32 Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, et al. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates :an international randomized phase III study in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1997, 8:155-162.
- 33 MCCormick, B, Hudis C, Heerdt A, et al. Breast cancer. *In Principles and practice of gynecologic oncology*, 3rd ed. Lippincott&Wilkins. Pp1187-1192, 2000.
- 34 Nabholz JM; Crown J. Phase III studies of single-agent docetaxel in patients with metastatic breast cancer who have progressed despite previous chemotherapy regimens: preliminary results. *Semin Oncol*, 1998 Dec, 25:6 Suppl 13, 4-9
- 35 Seidman AD; Tiersten A; Hudis C; Gollub M; Barrett S; Yao TJ; Lepore J; Gilewski T; Currie V; Crown J; et al Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995, 13:2575-81
- 36 Nabholz JM; Senn HJ; Bezwoda et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast

cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy.
304 Study Group. J Clin Oncol 1999, 17:1413-24

- 37 Bishop JF; Dewar J; Toner GC; et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999, 17: 2355-64
- 38 CMF Kruijtzter, J Verweij, JHM Schellens, et al. Docetaxel in 253 previously treated patients with progressive locally advanced or metastatic breast cancer: Results of a compassionate use program in The Netherlands. AntiCancer Drugs, 2000, 11:249-255
- 39 T Brodowicz, WJ Koestler, S Tomek, I Vaclavik, V Herscovici, C Wiltschke, GG Steger, CC Zielinski. Monotherapy with docetaxel in second- or third-line treatment of anthracycline-resistant metastatic breast cancer. Anti - Cancer Drugs, 2000, Vol 11, Iss 3, pp 149-153
- 40 G PerezManga, A Lluch, E Alba, et al. Gemcitabine in combination with doxorubicin in advanced breast cancer: Final results of a phase II pharmacokinetic trial. J Clin Oncol, 2000, 18:2545-2552
- 41 R Valenza, V Leonardi, V Gebbia, B Agostara. Gemcitabine and vinorelbine in pretreated advanced breast cancer: A pilot study. Ann Oncol, 2000, 11:495-496
- 42 RA Nagourney, JS Link, JB Blitzer, et al. Gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed breast cancer patients. J Clin Oncol, 2000, 18:2245-2249.
- 43 Malik IA; Abbas Z; Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. Lancet, 1992:8801, 1092-6
- 44 Rubenstein EB; Rolston K; Benjamin RS; et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. Cancer, 1993, 11:3640-6
- 45 Hidalgo M; Hornedo J; Lumbreras C; et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. Cancer, 1999, 85: 213-9

Année 2001

Saadoun- Fitoussi Séverine

Directeur de thèse : LEVY Eric

**TITRE Chimiothérapie des cancers du sein en première ligne métastatique :
Association de Vinorelbine, Epirubicine et Cyclophosphamide. Résultats
d'une étude de phase II.**

L'objet de ce travail était d'évaluer l'efficacité d'une association de Vinorelbine Cyclophosphamide et d'Epirubicine chez les patientes atteintes d'un cancer du sein en première ligne métastatique. Le traitement combinait Endoxan 350 mg/m² à J1 J2 et J3, Epirubicine 30 mg/m² à J1 J2 et J3 et Navelbine 25 mg/m² à J1 et J3. Le taux de réponses objectives observé était de 85% dont 35 % de réponses complètes. La durée médiane de survie sans progression était de 41 semaines et la survie médiane était de 67 semaines. La toxicité était essentiellement hématologique sous forme de neutropénie grade 4 chez la majorité des patientes. La toxicité extra hématologique était marquée par des douleurs abdominales (neurotoxicité due à la navelbine). Il n'y a eu aucun décès toxique.

Entre les cures la surveillance et les soins étaient assurés par le médecin traitant en relation avec le service d'oncologie. Bien que la plupart des problèmes médicaux aient pu être résolus par le généraliste à domicile cette étude a objectivé certaines carences en ce qui concerne d'une part l'information du médecin par les services hospitaliers et d'autre part la disponibilité du médecin traitant. Ces aspects font l'objet d'une réflexion sur les moyens envisageables afin d'assurer une meilleure prise en charge des patientes.

Mots-clés :

Tumeur sein
Métastase tumeur
Adénocarcinome
Chimiothérapie

Adresse de l'U.F.R. : 8 rue du Général Sarrail
94010 Créteil Cedex