

CHIMIOTHÉRAPIE ET CANCER DU SEIN

J. COLLIGNON (1), A. RORIVE (1), M. MARTIN (1), CH. ANDRE (1), S. MAWEJA (2), E. LIFRANGE (3),
PH. COUCKE (4), G. JERUSALEM (5)

RESUME : Ces quarante dernières années, la mortalité par cancer du sein est en diminution. En Belgique, la survie globale est de 76%. Cette évolution est, en partie, due à l'amélioration du traitement systémique grâce à l'introduction de la chimiothérapie dans les années 70 puis l'arrivée des anthracyclines, des taxanes et des thérapies ciblées. La chimiothérapie est un traitement important dans la prise en charge du cancer du sein. Cependant, afin de diminuer la toxicité et d'augmenter l'efficacité et les résultats à long terme dans les prochaines années, une meilleure sélection des patients qui vont réellement bénéficier du traitement est indispensable. Cibler une population spécifique devient une priorité. Dans cet article, nous discutons des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement, de la place de la chimiothérapie néo-adjuvante et de l'importance de la balance risque/bénéfice à court et long termes dans nos algorithmes thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : Cancer du sein - Chimiothérapie - Adjuvant - Métastatique - Effets secondaires

INTRODUCTION

La chimiothérapie occupe une place importante pour la décision thérapeutique. Le traitement systémique, comme les autres modalités thérapeutiques, a contribué à la diminution de la mortalité du cancer du sein; entre 1975 et 2000, le taux de mortalité aux USA est estimé en réduction de 12 à 21% grâce aux traitements systémiques de chimiothérapie (1). Dans la pratique clinique, la décision de donner une chimiothérapie n'est pas toujours facile. De nombreux facteurs vont intervenir tels que les caractéristiques de la tumeur, mais aussi les données propres au patient (âge, comorbidités, préférence du patient et du médecin, antécédents de pathologie cardiaque...).

Le cancer du sein constitue un groupe hétérogène de tumeurs avec de nombreux sous-types définis par l'immunohistologie et le profil moléculaire. De nombreuses études ont permis d'améliorer et de mieux définir nos stratégies de

SYSTEMIC CHEMOTHERAPY AND BREAST CANCER

SUMMARY : Breast cancer mortality is decreasing, partly due to better adjuvant treatments with new drugs and new schedules. In Belgium, the overall survival is 76%. Chemotherapy is still an important treatment option. We need to better select patients who really will benefit from treatment in order to decrease toxicity and improve long term outcome. Targeting the specific population is now a priority. Prognostic and predictive factors will enable us to better define the sub-population of patients most benefiting from treatment. We will also discuss the knowledge of systemic treatment. When we have to decide whether chemotherapy is indicated, we need to well balance the treatment risks and benefits because gain in survival is important but reducing short and long term toxicity is also a challenge.

KEYWORDS : Breast cancer - Chemotherapy - Adjuvant - Metastatic - Toxic effects

traitement. Sur les 40 dernières années, l'évolution des traitements a progressivement amélioré le bénéfice clinique des patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce jusqu'à 15 à 20% (2). Il reste cependant important de mieux sélectionner les patientes pour qui le bénéfice est réel et mieux cibler des populations spécifiques. La recherche doit continuer à développer des nouvelles drogues, mais il est aussi primordial d'optimiser l'utilisation de celles disponibles actuellement. La réalisation d'examen de dépistage chez des patientes asymptomatiques nous permet de diagnostiquer des tumeurs à un stade précoce; l'estimation individuelle du bénéfice absolu du traitement systémique par chimiothérapie est importante pour éviter de surtraiter nos patientes, vu les effets toxiques potentiels.

Après une revue des facteurs nous aidant à préciser nos décisions de traitement, nous discuterons des traitements potentiels, de leur place en adjuvant ou néo-adjuvant ainsi que des choix en situation métastatique. Les traitements hormonaux et la thérapie ciblée seront discutés dans deux autres articles de cette revue consacrée au cancer du sein.

FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRÉDICTIFS

La compréhension de la biologie de la tumeur devient un facteur primordial dans les choix thérapeutiques. Nous devons tenir compte des différents facteurs pronostiques pour évaluer le

(1) Chef de Clinique, (5) Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

(2) Chef de Clinique, Service de Chirurgie Abdominale, CHU de Liège.

(3) Chef de Service, Service de Sénologie, CHU de Liège.

(4) Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège.

risque de rechute et le bénéfice potentiel du traitement systémique.

Plus important encore, ce sont les facteurs prédictifs de réponse à un traitement précis qui vont influencer nos décisions thérapeutiques.

En pratique clinique, notre but est d'identifier les patients qui vont réellement bénéficier du traitement proposé. La prise en charge idéale pour l'oncologue est de choisir le traitement qui cible le mieux la maladie afin d'augmenter l'efficacité, mais il doit aussi tout faire pour être le moins toxique possible (3).

Les *facteurs pronostiques* définissent le risque de rechute d'un cancer indépendamment du traitement. Ces facteurs (Tableau I) ont été définis par le dernier consensus de St Gallen 2009 (4) : l'âge, la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, l'infiltration lymphovasculaire, le degré de différenciation selon Bloom (grade I à III), la présence des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone, et la surexpression de HER2; on pourrait ajouter le KI-67, ou index de prolifération, car plusieurs études récentes ont mis en évidence une corrélation significative entre le KI-67 et le risque de rechute (5). Le profil d'expression génique pourrait également faire partie de ces facteurs.

Les *facteurs prédictifs*, par contre, définissent la probabilité de réponse à un traitement spécifique : l'hormonosensibilité et le statut HER2 de la tumeur sont devenus déterminants, au détriment de la classification TNM (6). La présence de récepteurs hormonaux définit une réponse potentielle au traitement hormonal et le statut HER2 définit la réponse potentielle au traitement ciblé, à savoir le trastuzumab. Le KI-67 est également un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie (7). Leurs caractérisations permettent une approche de plus en plus individualisée dans le traitement du cancer du sein, en sélectionnant le traitement le plus efficace correspondant à un type particulier de cancer mammaire.

Certains facteurs sont à la fois pronostiques et prédictifs comme l'HER2 et le KI-67 (8). Notons que, malgré la présence d'une cible spécifique, la réponse n'est cependant pas toujours présente. En effet, en situation métastatique, l'utilisation du tamoxifène ou d'un inhibiteur de l'aromatase pour une tumeur exprimant des récepteurs hormonaux ne donne que 30 à 40% de réponse; de même, le bénéfice d'une thérapie anti-HER2 est de 25 à 30%.

En général, les facteurs pronostiques nous aident donc à déterminer si un patient nécessite un traitement; les facteurs prédictifs sont, par

TABLEAU I. FACTEURS PRÉDICTIONNELS ET PRONOSTIQUES

Facteurs	Pronostiques	Prédictifs
Atteinte ganglionnaire	Oui	
Infiltration lymphovasculaire	Oui	
Taille tumorale	Oui	
Grade histologique	Oui	
Age	Oui	
Récepteurs hormonaux	Oui	Oui
HER2	Oui	Oui
KI-67	Oui	Oui
Profil d'expression génique	Oui	Oui

contre, utiles pour décider quel traitement doit être sélectionné.

Décider de la nécessité d'une chimiothérapie n'est pas toujours simple. En général, on propose un traitement de chimiothérapie quand le risque de rechute est supérieur à 10% à 10 ans; mais l'établissement de ce facteur est parfois difficile. Il faut aussi que des facteurs prédictifs de chimiosensibilité soient présents.

La stadification TNM établit l'extension de la maladie en évaluant la taille de la tumeur (T), l'extension ganglionnaire (N) et la présence de métastases (M), ce qui représente un moyen d'établir le pronostic. Mais, elle ne tient pas compte de l'hétérogénéité et de la biologie du cancer du sein et, par conséquent, elle n'est pas capable de définir quelles sont les patientes qui, sans présenter de ganglions envahis, développent quand même des métastases (30%) et celles qui, avec une tumeur localement avancée, restent en rémission 10 ans après un traitement exclusivement loco-régional (30%) (9). Par exemple, les patientes ER positive sans ganglions envahis et traitées par tamoxifène seul après chirurgie ont un risque de rechute approximatif de 15% et une chimiothérapie exposerait donc inutilement 85% des patientes (10).

Des modèles ont été développés pour aider le clinicien à évaluer le risque de rechute d'une patiente : par exemple, Adjuvant ! Online (www.adjuvantonline.com) qui prédit le risque à 10 ans pour les patientes avec ou sans traitement systémique ou encore les guidelines du «National Comprehensive Cancer Network» (NCCN) ou encore l'indice pronostique de Nottingham (NPI)(11).

Mais ces modèles restent imparfaits. Ces dernières années, de nouvelles techniques de classification moléculaire se sont développées. Il est désormais possible de déterminer l'état d'expres-

sion de groupes tumoraux définis et homogènes (profiling) avec, pour but, une classification des tumeurs basée sur ces profils d'expression (clustering) (12, 13). Ces études des profils d'expression génique des tumeurs du sein ont permis d'établir une classification moléculaire et de souligner l'hétérogénéité de ces cancers en relation avec la biologie de la tumeur. C'est ainsi que l'on a défini 5 sous-types (14) : luminal A (25 à 40%) ; luminal B (20 à 25%) ; HER2 (15%) ; basal-like (15 à 18%) et normal-like (un artefact sans traduction clinique qui provient de la contamination des échantillons tumoraux par les tissus mammaires normaux). Ces profils d'expression génique sont corrélés avec les différentes caractéristiques cliniques, comme la survie ou le développement de métastases à distance, et restent constants du stade *in situ* à la progression métastatique (15).

Des études de signatures moléculaires visent à rechercher des facteurs pronostiques, mais aussi prédictifs, de rechute métastatique, de réponse à la chimiothérapie et à l'hormonothérapie. Aux USA, le «multigene Assay» le plus utilisé est l'Oncotype DX qui a été évalué par des études rétrospectives chez les patientes présentant une tumeur hormonosensible à un stade I ou II. En Europe, le Mammaprint a été validé, également de manière rétrospective, pour des patientes atteintes de cancer du sein stade I ou II et âgées de moins de 61 ans. Des études prospectives (TAILORx et MINDACT) sont en cours pour établir la valeur pronostique de cette classification moléculaire (8).

D'autres facteurs prédictifs ou pronostiques sont à l'étude comme, par exemple, les cellules tumorales circulantes (CTC) qui ont été décrites comme un facteur prédictif négatif en situation métastatique (16) et, plus récemment, comme un facteur pronostique en situation adjuvante (17). Les recherches sur les micro-RNA tissulaires et sanguins sont en cours et certaines corrélations avec les données clinico-pathologiques ont été établies (18).

L'espoir est donc que, dans le futur, l'utilisation conjointe de ces différents facteurs permettra une meilleure évaluation du pronostic de nos patientes et une individualisation de la décision thérapeutique.

CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

Les nombreuses études cliniques de ces 20 dernières années ont bien démontré le bénéfice de la chimiothérapie qui réduit le risque de rechute et améliore significativement la survie. Sur les 20 à 30 dernières années, on note une

augmentation de 15 à 20% du pronostic du cancer du sein traité à un stade précoce (stades I et II). En 2005, le «Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group» (Oxford Overview) a publié les résultats du follow up à long terme de 150.000 patientes randomisées dans 200 études (19). Tous les sous-groupes étudiés bénéficient de la chimiothérapie, c'est-à-dire quels que soient l'âge, l'hormonosensibilité, l'envahissement ganglionnaire, la taille de la tumeur, le grade...

Cette revue ne nous apporte donc pas d'aide pour affiner nos décisions de traitement systémique, mais confirme l'importance de la chimiothérapie dans la réduction du risque de rechute et de la mortalité dans tous les sous-types.

Les schémas à base de cyclophosphamide, méthotrexate et fluorouracil dans les années 1970 ont évolué avec l'arrivée des anthracyclines dans les années 1980, puis des taxanes dans les années 1990 et, plus récemment, grâce à l'avènement des thérapies ciblées.

Les drogues le plus souvent utilisées en adjuvant sont les anthracyclines (épirubicine en Europe et doxorubine aux USA), en combinaison avec un alkylant (cyclophosphamide) et un anti-métabolite (5-fluorouracil), et les taxanes : docétaxel en schéma toutes les 3 semaines ou paclitaxel plus souvent utilisé en schéma hebdomadaire (Tableau II, III). La polychimiothérapie est supérieure aux monothérapies. Les combinaisons thérapeutiques sont données toutes les 3 semaines, mais parfois les schémas sont rapprochés tous les 15 jours sous couverture de facteurs de croissance pour intensifier le traitement (schéma dose-dense) dans certaines indications de tumeurs plus agressives (tumeurs triple négatives ou HER2 positives). En général, les traitements séquentiels apportent le même bénéfice que les traitements combinés, mais sont moins toxiques.

Les facteurs décrits plus haut sont utilisés pour décider de la stratégie de traitement. Les tumeurs triple négatives ou HER2 positives, même de petite taille, devront bénéficier de la chimiothérapie. Pour les tumeurs hormonosensibles, d'autres facteurs aideront à la décision d'une chimiothérapie complémentaire, comme, par exemple, l'extension loco-régionale, un KI-67 élevé ou encore une dissociation des récepteurs signant une hormonosensibilité incertaine ainsi que l'importance de l'envahissement ganglionnaire. L'âge et les comorbidités sont également importants pour la décision. Les schémas «dose dense»

TABLEAU II. AGENTS DE CHIMIOTHÉRAPIE

Chimiothérapie en adjuvant	Drogues	Schéma
Anthracyclines	Doxorubicine	IV, 4 à 6 cycles toutes les 2 ou 3 semaines Combinaisons avec cyclophosphamide (AC) ou taxanes
	Epirubicine	IV, 4 à 6 cycles toutes les 2 ou 3 semaines En combinaison avec cyclophosphamide et 5-FU (FEC) En combinaison avec cyclophosphamide (EC dose dense)
Taxanes	Paclitaxel	IV, toutes les semaines pendant 9 à 12 semaines ou tous les 15 jours (dose-dense)
	Docétaxel	IV, toutes les 3 semaines seule en schéma séquentiel ou en schéma combiné avec anthracycline et/ou cyclophosphamide

sont plus bénéfiques pour les tumeurs triple négatives, avec une meilleure survie globale et une meilleure survie sans rechute (20).

CHIMIOTHÉRAPIE NÉO-ADJUVANTE

Pour les tumeurs localement avancées (stade III), la chimiothérapie peut débuter avant la chirurgie afin de diminuer la masse tumorale. 75% des patientes ont une réduction de plus de 50% des dimensions de la tumeur, ce qui augmente les chances de chirurgie conservatrice. En cas de faible réponse au traitement d'induction, la mastectomie reste le traitement de choix. Il n'y a pas de différence en survie globale ou en survie sans rechute entre un traitement néo-adjuvant ou adjuvant (21). L'avantage est d'augmenter le taux de chirurgie conservatrice (67% vs 60%) (22).

Un autre point important est l'obtention d'une réponse pathologique complète qui permet d'identifier un groupe de patientes de meilleur pronostic. Le taux de réponses pathologiques complètes est plus élevé avec des schémas

TABLEAU III. SCHÉMAS DE CHIMIOTHÉRAPIE

Schéma de polychimiothérapie	Drogues	Schéma
EC/paclitaxel	Epirubicine, Cyclophosphamide Paclitaxel	EC/ 15 jours X 4 plus pegfilgrastim Tous les 15 jours ou toutes les semaines
EC/docétaxel	Epirubicine, Cyclophosphamide Docétaxel	EC/ 15 jours X 4 plus pegfilgrastim Toutes les 3 semaines
FEC	Epirubicine, Cyclophosphamide Fluorouracile	Toutes 3 semaines X 6
TAC	Docétaxel, Doxorubicine, Cyclophosphamide	Toutes les 3 semaines X 6 cures plus pegfilgrastim
AC/ paclitaxel	Doxorubicine, Cyclophosphamide Paclitaxel	Tous les 15 jours ou 3 semaines X 4 Toutes les semaines X 9 ou X 12
FEC/paclitaxel	FEC X 3 ou 4 Paclitaxel	Toutes les 3 semaines 1x/semaine X 9 ou 12
FEC/docétaxel	FEC X 3 ou 4 Docétaxel X 3 ou 4	Toutes les 3 semaines Toutes les 3 semaines

séquentiels (anthracycline puis taxanes) et dans les tumeurs HER2 positives traitées par trastuzumab en néo-adjuvant ou encore dans les tumeurs triple négatives. Il est différent en fonction du type histologique avec moins de réponses dans les cancers lobulaires par rapport aux canaux infiltrants, raison pour laquelle on ne recommande pas de traitement préopératoire dans les lobulaires. Le schéma de chimiothérapie est donné entièrement avant la chirurgie, à l'exception des rares cas progressant sous chimiothérapie (un minimum de 6 à 8 cycles sur une période de 4 à 6 mois). Dans les tumeurs très chimiosensibles, le taux de réponses pathologiques complètes peut aller jusqu'à 40 à 50% (23). Pour les patientes qui ne sont pas en réponse complète, aucun traitement de chimiothérapie postopératoire complémentaire n'est recommandé en l'absence de validation par les études cliniques. Enfin, ces traitements néo-adjuvants sont très importants pour étudier des nouveaux biomarqueurs *in vivo* et tester la chimiosensibilité et les nouveaux traitements ciblés.

CANCER DU SEIN INFLAMMATOIRE

Ce cancer constitue une entité rare (2,5%), très agressive, caractérisée par une progression

clinique très rapide, souvent chez des patientes jeunes et de pronostic sombre (survie à 5 ans de 35 à 40%). Le diagnostic est parfois retardé car l'aspect clinique évoque une mastite infectieuse. Elle est associée à des symptômes tels que syndrome inflammatoire, fièvre, douleur ou leucocytose ce qui doit attirer l'attention du clinicien. L'envahissement ganglionnaire est très fréquent (60 à 80%). Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les jeunes, les femmes noires Américaines et avec un indice de masse corporelle > 30 kg/m². Les tumeurs triple négatives sont plus fréquentes dans ce groupe (30%) ainsi que les tumeurs HER2 positives (36 à 60%). Les études moléculaires ont confirmé la prévalence de ces sous-types (24). On note aussi une surexpression de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) plus fréquente.

Des études avec des traitements ciblés comme le lapatinib (anti HER2 et anti-EGFR) ont montré des taux de réponses élevés (39%). Ces tumeurs sont enrichies par une sous-population de cellules souches tumorales (CSC) ou «cellules initiatrices de tumeur» dont les caractéristiques les rendent moins sensibles aux traitements standards (voir article de cette revue sur les rechutes tardives), ce qui pourrait expliquer leur sombre pronostic. Une meilleure connaissance de ces tumeurs permettra d'améliorer leur pronostic en ciblant mieux ces cellules.

Actuellement, le traitement systémique en néo-adjuvant est la première option thérapeutique vu l'extension locale et l'agressivité de ces tumeurs. Celles-ci sont généralement exclues des études randomisées et les données sont souvent rétrospectives ou liées à des études monocentriques. Comme pour les autres tumeurs, des schémas séquentiels par anthracyclines et taxanes peuvent donner des réponses pathologiques complètes, avec une amélioration de la survie de ces patientes, comme l'ont montré plusieurs études du MD Anderson. La série la plus grande a été rapportée dans les résultats préliminaires de l'étude NOAH (trastuzumab en néoadjuvant) avec, pour un sous-groupe de tumeurs inflammatoires HER2 positives, un taux de réponses pathologiques complètes de 54,8% lors de l'association du schéma standard de chimiothérapie avec le trastuzumab.

CHIMIOTHÉRAPIE EN SITUATION MÉTASTATIQUE

D'une façon générale, 24% des patientes diagnostiquées à un stade précoce rechuteront. Lorsque la patiente est au stade métastatique, la situation est très différente car les chances de

guérison sont quasi nulles. Ces patientes représentent un groupe très hétérogène, avec des pronostics très variables suivant les situations. Ces dernières décennies, la survie de ces patientes est en augmentation très lente avec un risque de décès qui diminue de 1 à 2% par an; ceci est surtout dû à l'amélioration des traitements systémiques et au développement de nouvelles drogues. La survie à 5 ans est de 20 à 25%.

Parmi cette population hétérogène, il faut distinguer :

1) les patientes métastatiques d'emblée au moment du diagnostic (6 à 10%) pour lesquelles une discussion sur la place de la chirurgie de la tumeur primitive se pose. Seules des études rétrospectives sont disponibles et montrent, de manière quasi constante, une amélioration de la survie à 3 ou 5 ans de ces patientes. La radiothérapie adjuvante ou exclusive peut également avoir sa place. La sélection des patientes pouvant bénéficier de cette prise en charge n'est pas clairement définie. Deux études prospectives sont en cours pour évaluer la place du traitement locorégional chez ces patientes d'emblée métastatiques (25). Rappelons que la chirurgie de «debulking» a fait ses preuves dans d'autres tumeurs, comme le cancer du rein, les tumeurs colorectales, le cancer de l'ovaire....

2) les patientes oligométastatiques caractérisées par une seule ou quelques métastases généralement localisées à un seul organe, qui représentent une faible population de patientes potentiellement curables (1 à 10%), avec la nécessité d'une approche multidisciplinaire agressive (26). Les «longs survivants» sont souvent des patientes jeunes, avec un bon état général et une maladie métastatique limitée.

Une série de facteurs sont importants pour les décisions thérapeutiques. Le but est d'améliorer la survie, mais aussi la qualité de vie. Nous tiendrons compte des facteurs pronostiques établis en situation métastatique (27) : état général, intervalle entre chirurgie initiale et rechute, site métastatique, nombre de sites métastatiques, présence de récepteurs hormonaux, statut HER2, les traitements antérieurs. Seront également pris en compte : les symptômes, la qualité de vie, les effets secondaires et les préférences de la patiente.

La chimiothérapie sera proposée en cas de tumeur hormono-insensible ou hormono-résistante ou encore en cas de progression rapide, de rechute métastatique précoce, de symptômes sévères ou encore d'atteinte viscérale importante. Une évaluation du rapport risque /bénéfice reste primordiale. Les recommandations

sont de préférer des schémas de monothérapie en séquentiel, en utilisant les drogues d'efficacité reconnue dans le cancer du sein. Les poly-chimiothérapies doivent être réservées aux atteintes viscérales rapidement progressives. Après les anthracyclines et les taxanes, d'autres agents seront utilisés (vinorelbine, capécitabine, gemcitabine, liposomal anthracyclines, ixabepilone, nab-paclitaxel...). A ces drogues s'ajoutent les traitements hormonaux et les thérapies ciblées discutés dans deux autres articles de cette revue.

Il n'y a pas de consensus sur la durée optimale du traitement ni aucune évidence de poursuivre jusqu'à progression ou jusqu'à l'apparition d'effets secondaires. Une option raisonnable est l'administration intermittente avec interruption lorsqu'on obtient le maximum de réponse et reprise d'une nouvelle ligne lors de la progression.

EFFETS SECONDAIRES À LONG TERME

La prise en charge du cancer du sein par traitement systémique n'est pas sans risque. De nombreuses manifestations indésirables sont possibles. La chimiothérapie a permis d'améliorer la survie de nos patientes mais si notre but est curatif, il est aussi important dans la décision de tenir compte des effets secondaires tardifs qui pourront compromettre la qualité de vie des patientes.

Parmi ceux-ci, la toxicité cardiaque est un facteur important, vu l'utilisation fréquente des anthracyclines et de la radiothérapie. Cette toxicité est irréversible et dose dépendante. Chez les patientes à risque (patientes âgées, hypertension, histoire de pathologie coronaire ou de radiothérapie médiastinale), il faut parfois envisager un schéma sans anthracycline comme le TC (docétaxel et cyclophosphamide) (28). Il est aussi important de discuter des schémas séquentiels (anthracyclines puis taxanes) qui permettent de diminuer la dose totale d'anthracycline, sans diminuer la survie.

Les patientes décrivent souvent des altérations de la fonction cognitive. La plupart des études sont rétrospectives et ne montrent pas de diminution de l'état neuropsychologique sur base de tests spécifiques, mais il s'agit plus de perturbations subjectives liées à la fatigue, l'anxiété, la diminution de la qualité de vie et la dépression. Des études prospectives sont nécessaires pour nous apporter des conclusions et des recommandations sur ce sujet avec la validation de tests reproductibles (29).

L'utilisation de ces drogues cytotoxiques augmente l'incidence des cancers secondaires. La chimiothérapie adjuvante est surtout liée à un risque accru de syndrome myélodysplasique et de leucémie myéloblastique aiguë. Le risque est dépendant des doses cumulatives d'épirubicine et de cyclophosphamide. Selon les études, le risque est de 0,2 à 0,5% (30).

Enfin, les effets concernant la ménopause induite, la grossesse et l'allaitement seront détaillés dans un autre article de cette revue (cancer du sein chez la femme jeune) (31).

CONCLUSION

La chimiothérapie a permis une avancée importante dans le pronostic du cancer du sein avec actuellement, en Belgique, une survie globale de 76%. Les progrès les plus importants sont liés à la connaissance de la biologie de la tumeur et la recherche de biomarqueurs. Les nouvelles classifications moléculaires et les signatures géniques ouvrent de nouvelles perspectives dans la sélection des patientes devant bénéficier d'une chimiothérapie. Pouvoir sélectionner les thérapeutiques en fonction du profil tumoral est primordial pour mieux adapter nos traitements, diminuer les risques potentiels et améliorer les coûts des thérapies en sélectionnant les répondeurs potentiels. Les particularités de la place de la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein de la femme jeune (31) et de la femme âgée (32) seront envisagées plus en détail dans deux autres articles en fin du présent numéro.

BIBLIOGRAPHIE

- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al.— Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1784-1792.
- Swain SM.— Chemotherapy : updates and new perspectives. *Oncologist*, 2010, **15**, 8-17.
- Perez EA.— Breast cancer management : opportunities and barriers to an individualized approach. *Oncologist*, 2011, **16**, 20-22.
- Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al.— Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 1319-1329.
- Taneja P, Maglic D, Kai F, et al.— Classical and novel prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. *Clin Med Insights Oncol*, 2010, **4**, 15-34.
- Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al.— Progress and promise : highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*, 2007, **18**, 1133-1144.
- Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M.— Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 7212-7220.

8. Weigel MT, Dowsett M.— Current and emerging biomarkers in breast cancer : prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*, 2010, **17**, R245-R262.
9. Pruthi S, Brandt KR, Degnim AC, et al.— A multidisciplinary approach to the management of breast cancer, part 1: prevention and diagnosis. *Mayo Clin Proc*, 2007, **82**, 999-1012.
10. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al.— Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer : long-term findings from national surgical adjuvant breast and bowel project randomised clinical trials. *Lancet*, 2004, **364**, 858-868.
11. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO.— The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1992, **22**, 207-219.
12. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al.— Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, **406**, 747-752.
13. Sotiriou C, Pusztai L.— Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 790-800.
14. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al.— Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc natl acad sci USA*, 2001, **98**, 10869-10874.
15. Belkacemi Y, Penault-Llorca F, Gligorov J, Azria D.— The use of breast cancer subtype classification to predict local and distant recurrence. A review. *Cancer Radiother*, 2008, **12**, 577-583.
16. Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, et al.— Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 781-791.
17. Rack B, Schindlbeck C, Andergassen U, et al.— Prognostic relevance of circulating tumor cells in the peripheral blood of primary breast cancer patients. *SABCCS 2010*, Abstract 5-6.
18. Heneghan HM, Miller N, Lowery AJ, et al.— Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer. *Ann Surg*, 2010, **251**, 499-505.
19. 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*, 2005, **365**, 1687-1717.
20. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al.— Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*, 2010, **102**, 1845-1854.
21. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP.— Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer : a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2005, **97**, 188-194.
22. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al.— Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer : findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*, 1997, **15**, 2483-2493.
23. Kaufmann M, von MG, Bear HD, et al.— Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer : new perspectives 2006. *Ann Oncol*, 2007, **18**, 1927-1934.
24. Robertson FM, Bondy M, Yang W, et al.— Inflammatory breast cancer : the disease, the biology, the treatment. *CA Cancer J Clin*, 2010, **60**, 351-375.
25. Ali D, Le SR.— Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases. *Ann Oncol*, 2011, **22**, 9-16.
26. Pagani O, Senkus E, Wood W, et al.— International guidelines for management of metastatic breast cancer : can metastatic breast cancer be cured? *J Natl Cancer Inst*, 2010, **102**, 456-463.
27. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ, et al.— Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 1771-1785.
28. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al.— Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide : 7-year follow-up of US oncology research trial 9735. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 1177-1183.
29. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, et al.— Cancer and cancertherapy related cognitive dysfunction : an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol*, 2008, **19**, 623-629.
30. Azim HA, de AE, Colozza M, et al.— Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol*, 2011, Feb 2 (Epub ahead of print).
31. André Ch, Collignon J, Rorive A, et al.— Le cancer du sein chez la femme jeune. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 397-400.
32. Martin M, Collignon J, Rorive A, et al.— Le cancer du sein de la femme âgée. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 401-409.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J. Collignon, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : joelle.collignon@chu.ulg.ac.be