

Actualités thérapeutiques dans le cancer du sein

Bulletin du Cancer. Volume 87, Numéro 1, 49-62, Janvier 2000, Synthèses

Résumé

Auteur(s) : Ahmad Awada, Angelo Di Leo, Martine J. Piccart, Unité de chimiothérapie, institut Jules-Bordet, centre des tumeurs de l'université libre de Bruxelles, 1, rue Héger-Bordet, 1000 Bruxelles, Belgique..

Résumé : La présente revue a pour unique ambition de synthétiser les informations nouvelles apportées au cours de ces 12-24 derniers mois à un domaine thérapeutique en constante évolution.

Illustrations

ARTICLE

Le cancer du sein non métastatique

La possibilité de réduire le risque de récurrence et de mortalité du cancer du sein à l'aide d'un traitement adjuvant systémique hormonothérapeutique et/ou chimiothérapeutique a été remarquablement bien validée par la méta-analyse du groupe des statisticiens d'Oxford [1].

La présente revue a pour unique ambition de synthétiser les informations nouvelles apportées au cours de ces 12-24 derniers mois à un domaine thérapeutique en constante évolution.

Traitement des patientes avec récepteurs hormonaux et sans envahissement ganglionnaire

La supériorité potentielle d'une combinaison chimiothérapie-tamoxifène par rapport au tamoxifène seul a été mise en évidence en 1997 par la méta-analyse.

L'étude clinique prospective B-20 du National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) aboutit à des conclusions similaires [2]. Deux mille trois cent soixante-trois patientes avec cancer du sein opérable, porteuses de récepteurs d'œstrogènes, ganglions négatifs, ont été randomisées dans l'un des trois bras suivants : 5 ans de tamoxifène à la dose standard de 10 mg deux fois par jour, le même traitement accompagné d'un programme de chimiothérapie d'une durée de 6 mois de type CMF ou MF (cyclophosphamide-méthotrexate, 5-fluoro-uracile ou méthotrexate, 5-fluoro-uracile avec leucovorine).

Une stratification soigneuse de ces trois groupes a été réalisée en fonction de l'âge (< 49 ou > 50 ans), de la taille de la tumeur (< 2,0, entre 2,1 et 5,0 ou > 5,1 cm), du type de chirurgie (tumorectomie approximativement 45 %, mastectomie 55 %) et de la quantification des récepteurs d'œstrogènes (10-49, 50-99 ou > 100 fmol/mg de protéines cytosoliques).

La conclusion fondamentale de cette étude est résumée dans le tableau I. Avec un suivi médian de 77 mois, les patientes qui ont reçu à la fois la chimiothérapie et le tamoxifène ont une amélioration modeste mais statistiquement significative de l'intervalle libre sans maladie et de la survie globale.

On notera que le bénéfice « additionnel » apporté par la chimiothérapie par rapport au tamoxifène utilisé seul était présent dans chacun des sous-groupes de patientes, paraissant donc indépendant de l'âge, de la taille de la tumeur ou de la quantité de récepteurs d'œstrogènes, bien que le plus grand bénéfice soit observé chez les patientes âgées de 49 ans ou moins.

La question que soulève cette étude est de savoir si la toxicité (tableau II) associée à la chimiothérapie se justifie pour obtenir un gain absolu de survie de 2 à 3 % par rapport au tamoxifène seul.

Les épisodes de phlébites, à la fois superficielles et profondes, et d'embolies à la fois fatales et non fatales ont été plus importants dans les deux groupes de patientes recevant la chimiothérapie.

En général, les complications septiques et l'alopecie sévère étaient plus importantes dans le groupe CMF tandis que la diarrhée et les nausées invalidantes étaient plus prononcées chez les patientes du groupe MF. Néanmoins, les toxicités réellement sévères furent rares et la mortalité due à la chimiothérapie fut exceptionnelle. En outre, il n'y a pas eu de différences apparentes dans le développement de seconds cancers entre les trois groupes de traitements.

Lorsque l'on met en balance le bénéfice modeste d'une part, l'inconfort et les risques faibles mais réels associés au traitement combiné hormono-chimiothérapique d'autre part, on en arrive à la conclusion qu'il serait souhaitable de mieux cerner le sous-groupe de patientes pour lequel le rapport bénéfice/risques n'est pas clairement favorable. Deux sous-groupes méritent à cet égard une réflexion plus approfondie : 1) les patientes ayant un très faible risque de récurrence et pour lesquelles le « bénéfice de l'approche agressive » pourrait être moins net ; 2) les patientes âgées, qui risquent un taux de complications plus important.

Quelque 20 % des patientes dans l'étude du NSABP avaient une tumeur de petite taille, inférieure à 1 cm de diamètre. Celles-ci mériteraient une analyse à part au vu de leur plus faible risque de récurrence.

Par ailleurs, approximativement 25 % des patientes avaient plus de 60 ans et ont semblé obtenir le même bénéfice à partir de l'association chimiothérapie-hormonothérapie que celles âgées de 50 à 59 ans ; il reste cependant à évaluer si les patientes âgées de plus de 70 ans n'encourent pas des risques toxiques plus élevés qui annulent le bénéfice.

Chimiothérapie préopératoire versus chimiothérapie postopératoire dans les stades précoces de cancer du sein

En juillet 1997, les résultats d'une étude clinique conduite, elle aussi, par le NSABP, et connue sous le nom de B-18, ont été publiés [3-5]. Les patientes randomisées dans cette étude clinique ont reçu un traitement de chimiothérapie, avant ou après chirurgie.

Dans chacun des cas, une chimiothérapie standard et identique à base de doxorubicine et de cyclophosphamide a été donnée pour une période de 3 mois. Toutes les patientes âgées de plus de 50 ans ont reçu en outre du tamoxifène pour une période de 5 années à partir de la dernière dose de chimiothérapie.

Les patientes, au nombre de 1 523, ont été stratifiées suivant l'âge (< 49 ans ou > 50 ans), le statut ganglionnaire (positif versus négatif) et la taille de la tumeur (< 2 cm, entre 2,1 et 5 cm, > 5,1 cm) et ensuite randomisées entre chimiothérapie pré- ou postopératoire.

La majorité des patientes ont répondu au traitement préopératoire avec un taux global de réponses de l'ordre de 80 %, dont 45 % considérées comme des réponses complètes cliniques (tableau III). On notera que les patientes ayant une réponse complète en fin de traitement préopératoire ont présenté, à l'examen histopathologique de la pièce de mastectomie ou de tumorectomie, la persistance d'un cancer invasif dans deux tiers des cas.

Cette étude clinique a permis aux investigateurs d'observer dans un premier temps l'influence de la chimiothérapie préopératoire sur le statut des ganglions axillaires, en comparant le nombre de ganglions axillaires positifs dans le groupe traité de manière traditionnelle par chirurgie première suivie de chimiothérapie et le groupe ayant reçu la chimiothérapie préopératoire. Elle illustre la capacité de la chimiothérapie préopératoire à rendre 59 % des patientes « ganglions négatifs » (à titre de comparaison, seulement 43 % des patientes ont été évaluées comme « ganglions négatifs » avant la chimiothérapie). Malheureusement, elle ne suggère pas que la chimiothérapie préopératoire, malgré son impact sur les ganglions axillaires, modifie l'histoire naturelle du cancer du sein en améliorant la durée de l'intervalle libre de maladie ou la survie globale : ces paramètres, en effet, sont identiques pour les deux approches thérapeutiques.

Il semble donc raisonnable de n'envisager la chimiothérapie préopératoire que pour une patiente désirant une thérapie chirurgicale conservatrice et ayant un cancer du sein

opérable dont la taille initiale, par rapport au volume du sein, contre-indique cette approche chirurgicale moins mutilante.

Chimiothérapie « haute dose » pour les patientes à haut risque de récurrence

Au congrès de l'Asco d'Atlanta en mai 1999, les résultats préliminaires de trois études randomisées ont été présentés [6-8]. Leurs critères d'éligibilité, leurs schémas et leurs résultats sont résumés dans le tableau IV.

Deux de ces études suggèrent que la thérapie à haute dose n'améliore pas la survie des patientes à haut risque de récurrence, tandis que la troisième de petite taille, montre un avantage de survie statistiquement significatif.

Bien que ces études aient le mérite d'apporter un premier éclairage sur la valeur probablement modeste de la chimiothérapie à haute dose en thérapie adjuvante du cancer de sein, la question mérite une évaluation plus poussée car les deux études négatives ont un schéma suboptimal et ont été présentées avec un suivi médian situé entre 2 et 3 ans tandis que l'étude positive avait randomisé un total de 154 patientes seulement.

Le message que l'on peut retenir de ces études est que la chimiothérapie à haute dose ne devrait pas être proposée à l'heure actuelle comme un programme de traitement « standard » pour les patientes atteintes d'un cancer du sein, même si le risque de rechute est très élevé. Ces patientes à haut risque de récurrence devraient continuer à être enrôlées dans des études de phase III, qui exploreront les questions importantes suivantes : rôle d'une « purge » des cellules souches autologues réinjectées, mérite potentiel d'une intensification immédiate plutôt que retardée, ou d'une double intensification, incorporation des taxanes dans le schéma thérapeutique, etc.

Le ganglion sentinelle

L'évidement ganglionnaire a représenté et représente encore un pilier du traitement chirurgical du cancer du sein : il apporte une information pronostique importante et diminue le risque de récurrence axillaire avec son redoutable cortège de complications. Il est malheureusement associé à des effets secondaires non négligeables comme la formation de collections, le lymphœdème, l'insensibilisation partielle du bras, la réduction partielle de la mobilité de l'épaule et d'éventuelles infections avec une échelle de ces complications variant de 1 à 50 % !

Le concept nouveau d'exérèse et d'analyse du ganglion sentinelle, premier ganglion de drainage de la tumeur, comme moyen potentiel de départager les patientes qui nécessitent un évidement axillaire (ganglion sentinelle positif) de celles qui peuvent l'éviter (ganglion sentinelle négatif) est une notion révolutionnaire de l'approche chirurgicale des cancers de sein.

Dans la publication originale de Giuliano et al. [10], la valeur de cette procédure pour déterminer le statut axillaire a été examinée chez une centaine de patientes. La technique, inaugurée dans la chirurgie des mélanomes, repose sur l'injection d'une teinture bleue (isosulfan) dans le tissu mammaire en bordure de la tumeur, ou dans les limites du site d'exérèse si la tumeur a été précédemment enlevée. Une incision axillaire séparée est faite suivant le trajet lymphatique teinté jusqu'au ganglion sentinelle. Afin de corréler le statut de ce ganglion avec le reste des ganglions axillaires, un évidement est réalisé dans le même temps opératoire.

Le tableau V résume les résultats obtenus sur cette cohorte de 100 femmes. Quarante-deux patientes avaient des ganglions sentinelles envahis, 33 par coloration hématoxyline et éosine conventionnelle (H&E) et 9 par immunohistochimie en cas de spécimen négatif par H&E. Sur les 42 patientes avec ganglion sentinelle positif, 28 avaient une évaluation axillaire négative, tandis que des ganglions positifs ont été identifiés chez les 14 autres.

De manière remarquable, les 58 patientes avec ganglion sentinelle négatif avaient toutes un évidement axillaire négatif.

Ces études cliniques associant une exérèse-analyse du ganglion sentinelle avec une résection axillaire standard ont proliféré à travers le monde ; certaines équipes ont recours en intra-opératoire à une radiolymphoscintigraphie afin d'accroître le taux de détection du ganglion sentinelle [11].

Il est probable que, dans un futur proche et chez des patientes bien définies, une exérèse sélective et une analyse soigneuse du ganglion sentinelle pourront remplacer l'évidement ganglionnaire axillaire.

La mise en place de cette nouvelle approche intéressante en routine nécessite, d'une part, une période d'apprentissage avec contrôle de qualité des équipes concernées (chirurgiens, anatomopathologistes, isotopistes) et, d'autre part, la conduite d'essais cliniques prospectifs visant à démontrer sa supériorité par rapport à l'évidement axillaire systématique.

La radiothérapie postmastectomie influence-t-elle favorablement la survie dans le cancer du sein ?

Il semble plausible qu'une récurrence locorégionale isolée de cancer mammaire favorise le développement de métastases à distance et qu'une prévention des récurrences locorégionales, par exemple par un traitement radiothérapeutique, puisse accroître la survie globale des patientes ; ce point toutefois reste controversé.

La méta-analyse des études ayant comparé chirurgie seule ou chirurgie + radiothérapie n'a pas réussi à démontrer la capacité de la radiothérapie à accroître la survie [12].

En octobre 1997, le New England Journal of Medicine a publié les résultats de deux études cliniques randomisées qui démontrent une augmentation de la survie globale des patientes préménopausées ayant reçu une radiothérapie postmastectomie associée à une chimiothérapie.

La première étude est danoise et comprend 1 708 patientes mastectomisées avec un cancer du sein de stade II ou III et ayant reçu une chimiothérapie adjuvante (8 ou 9 cures de CMF) avec ou sans radiothérapie (incluant la paroi thoracique, la région axillaire, supraclaviculaire et la chaîne ganglionnaire mammaire interne à une dose de 4 800 à 5 000 cGy) [13]. Plus de 90 % de ces patientes avaient des ganglions positifs, 30 % avaient 4 ganglions envahis ou plus et 14 % avaient une tumeur de plus de 5 cm de diamètre. Les résultats de cette étude clinique ont été publiés avec un suivi médian de 9,5 années (tableau VI). La proportion de récidives locales a diminué de plus de 70 % pour les patientes ayant reçu une radiothérapie, avec en parallèle une augmentation de la survie à 10 ans de 45 à 54 %. Malheureusement, en l'absence d'une stratification avant traitement en sous-groupes définis par l'âge, la taille de la tumeur ou l'extension de l'envahissement ganglionnaire, une analyse plus fine à la recherche du sous-groupe susceptible de tirer le plus grand bénéfice de la radiothérapie n'est guère possible.

La critique faite à l'encontre de cette étude met en exergue une proportion anormalement élevée de récidives locales dans le bras ne recevant pas de radiothérapie (32 %), et la qualité suboptimale de l'évaluation ganglionnaire (moins de 10 ganglions examinés chez plus de 75 % des patientes). En outre le taux de survie de 45 % à 10 ans dans le bras avec chimiothérapie est plus bas qu'attendu.

Mis à part ces critiques, cette étude clinique, pour une grande part, a utilisé une technique de radiothérapie uniforme et une chimiothérapie acceptable.

La seconde étude clinique randomisée datant d'octobre 1997, bien que considérablement plus petite, a un suivi appréciable de 15 ans [14]. Elle a été conduite au Canada sur un groupe de 318 femmes préménopausées et avec ganglions positifs. Le traitement adjuvant a consisté en une chimiothérapie à base de CMF pour 12 mois (80 patientes) ou pour 6 mois (238 patientes), avec ou sans radiothérapie au niveau de la paroi thoracique, des régions axillaires et supraclaviculaire, et de la chaîne mammaire interne à une dose de 3 500 jusqu'à 3 750 cGy. La radiothérapie était administrée pour une période de 3 à 4 semaines et entre la 4^e et la 6^e cure de chimiothérapie. Environ un tiers des patientes avaient un envahissement ganglionnaire de 4 ganglions ou plus. Les résultats sont résumés dans le tableau VII. Tout comme dans l'étude danoise, une réduction significative (50 %) du risque de récurrence locorégionale a été observée pour le groupe ayant reçu la radiothérapie, ainsi qu'une amélioration statistiquement significative de la survie globale.

Ces deux études prospectives, aux résultats fort similaires, relancent le débat de la radiothérapie en tant que modalité thérapeutique susceptible d'influencer la survie à long terme dans le cancer du sein [15]. Elles vont à l'encontre des conclusions de la méta-analyse : s'agit-il de deux « faux positifs » ou, au contraire, faut-il penser, comme

certaines n'ont pas manqué de le souligner, que la méta-analyse englobe un bon nombre d'études anciennes réalisées avec des techniques de radiothérapie suboptimale ?

Ces études ont en tout cas le mérite d'inciter la communauté scientifique à mener une ou deux larges études de confirmation.

Traitement adjuvant : le nouveau consensus de Saint-Gallen

Au cours de l'année 1998, la conférence de Saint-Gallen a remis à jour les recommandations concernant la thérapie adjuvante des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I ou II [16]. La différence la plus importante par rapport à l'avant-dernier consensus de 1995 est que la majorité des patientes est destinée à recevoir un traitement adjuvant comprenant une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie. Par exemple, pour le groupe de patientes ganglions négatifs classées dans le sous-groupe « faible risque », soit les patientes d'âge ≥ 35 ans avec tumeur ≤ 1 cm, contenant des récepteurs hormonaux et de grade 1, le consensus de Saint-Gallen propose une thérapie à base de tamoxifène en lieu et place de l'abstention thérapeutique. Pour les patientes classées dans les sous-groupes « risque intermédiaire » et « haut risque », de plus en plus de patientes sont candidates à la combinaison chimio-hormonothérapie. Évidemment, la proposition de Saint-Gallen reflète les résultats des dernières études, qui ont démontré l'efficacité d'une thérapie adjuvante, et notamment une chimiothérapie adjuvante en combinaison avec le tamoxifène, chez les patientes ganglions négatifs. Il faut néanmoins rappeler que les bénéfices absolus liés à la thérapie adjuvante chez les patientes classées dans les groupes de risques faible et intermédiaire restent modestes (de l'ordre de 2-7 %). Il demeure donc essentiel de prendre en considération les effets secondaires du traitement et les souhaits des patientes. L'individualisation de la thérapie reste indispensable pour éviter de « surtraiter » les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade I. L'autre corollaire de la nouvelle classification de Saint-Gallen est le besoin croissant d'identifier des marqueurs moléculaires capables de prédire l'efficacité plus ou moins grande de telle ou telle thérapie adjuvante. On dispose en effet de plusieurs régimes de chimiothérapie plus ou moins toxiques, qui peuvent être donnés à doses conventionnelles ou bien à doses intensifiées, seuls ou en association avec le tamoxifène. L'identification de ces marqueurs prédictifs représente donc une priorité importante pour la recherche « translationnelle ».

La protéine HER-2 comme marqueur prédictif potentiel dans la thérapie adjuvante du cancer du sein

Les études randomisées qui ont évalué HER-2 chez les patientes qui reçoivent du tamoxifène adjuvant sont au nombre de trois [17-19]. Toutes les trois ont trouvé que, chez les patientes avec tumeur négative pour HER-2, l'activité du tamoxifène est plus importante que chez celles avec tumeur positive pour HER-2. Une des trois études compare 2 ans versus 5 ans de tamoxifène et trouve que 5 ans de traitement sont supérieurs à 2 ans dans le groupe HER-2 négatif, mais pas dans le groupe HER-2 positif [19]. Le problème des études en question est surtout qu'il s'agit d'essais

rétrospectifs, faits sur un nombre limité de patientes, représentant un sous-groupe de la totalité des patientes entrées dans l'étude clinique. En outre, les procédures d'évaluation de la protéine HER-2 n'étaient pas les mêmes dans les trois études et il est donc difficile de tirer des conclusions pour la pratique clinique. L'élucidation de la relation probable entre l'expression de HER-2 et l'hormonorésistance, sur la base d'études prospectives, est une priorité pour la recherche clinique de demain.

Concernant la valeur prédictive de HER-2 pour la chimiothérapie adjuvante, le tableau VIII résume les résultats des études présentées jusqu'à ce jour [20-27]. Le message le plus important qui se dégage est que les tumeurs HER-2 positives seraient sensibles à une chimiothérapie à base d'anthracyclines correctement dosées. Il importe de souligner, une fois de plus, les limites de ces études rétrospectives, avec un nombre de patientes qui reste modeste et où le marqueur HER-2 a été évalué de façon hétérogène d'une étude à l'autre. On ne s'étonnera donc pas de trouver des contradictions entre les études présentées, surtout en ce qui concerne le rapport entre l'activité du CMF et l'expression de HER-2 [27], ou bien entre l'activité des anthracyclines et l'expression de HER-2 évalué par immunohistochimie avec différents anticorps monoclonaux [23]. On conclura donc que, pour évaluer l'activité de la thérapie adjuvante sur la base de l'expression de HER-2, il faudrait standardiser la méthode d'évaluation de HER-2 et mettre en place une série d'études, prospectives, avec un grand nombre de patientes.

Actualités thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique

Au tournant de ce siècle, le cancer du sein métastatique reste une maladie très rarement curable [28]. Par conséquent, il est important d'intensifier la recherche et de suivre de très près tout nouveau développement thérapeutique, sans oublier les approches qui visent à augmenter la qualité de vie des patientes. Ce chapitre a pour but de revoir les données cliniques publiées ces deux dernières années et qui sont susceptibles d'influencer l'approche thérapeutique du cancer du sein métastatique. Il aborde, sous forme de tableaux synthétiques, les sept points fondamentaux suivants :

1. Situations cliniques en relation avec l'approche globale de la patiente avec un cancer du sein métastatique. Une ébauche de réponse avec commentaires est donnée pour les questions suivantes (tableau IX) [29-37] : augmentation isolée des marqueurs tumoraux ; traitement précoce ou traitement retardé au moment de la récurrence radiologique ou clinique ; retraitement par CMF \geq 6 mois après fin d'un CMF adjuvant ; combinaison d'agents ou monothérapies administrées en séquence ; valeur d'une maladie stable suite à une hormonothérapie ; efficacité d'une perfusion continue de 5-fluoro-uracile en première ligne ; chimiothérapie de maintenance versus observation chez des patientes en rémission complète après chimiothérapie d'induction ; monothérapie de phase II en première ligne ; chimiothérapie de « rattrapage » après échec de la chimiothérapie à haute dose.

2. Études randomisées en première ligne (tableau X) [38-46] : monothérapie à base d'un taxane versus monothérapie à base de doxorubicine ; monothérapie

(doxorubicine, paclitaxel, capécitabine) versus combinaison ; combinaisons AC ou FAC versus association adriamycine-taxane ; études avec l'herceptine.

3. Études randomisées en deuxième ligne (chimiothérapie, hormonothérapie, herceptine) (tableau XI) [47-54].
4. Résultats préliminaires des études randomisées de la chimiothérapie à haute dose avec support hématologique (tableau XII) [55-58].
5. Études de phase II avec activité antitumorale prometteuse (tableau XIII) [59-65].
6. Nouveaux agents anticancéreux avec un taux de réponses $\geq 15\%$ (tableau XIV) [66].
7. Traitements de soutien (tableau XV) [67-69].

CONCLUSION

Une revue globale des études reprises dans ce chapitre permet d'aboutir aux conclusions suivantes :

Les taxanes (paclitaxel en première ligne versus CMFP et docétaxel en seconde ligne versus mitomycine-vinblastine) et l'herceptine (en association avec une chimiothérapie de première ligne) sont les seules thérapies récentes qui ont montré un impact positif sur la survie des patientes avec cancer du sein métastatique. L'oncologue médical doit désormais s'enquérir du statut d'expression de la tumeur de sa patiente pour le récepteur HER-2. Le traitement par herceptine en association avec AC chez des patientes dont la tumeur surexprime HER-2 est malheureusement associé à un risque élevé de cardiomyopathie congestive. L'approche thérapeutique optimale de la patiente dont la tumeur surexprime HER-2 reste à définir ; dans l'intervalle, il semble prudent de recommander l'association taxanes + herceptine.

L'association adriamycine-taxanes est légèrement supérieure à l'association AC-FAC en termes de réponse et de survie sans progression. L'impact sur la survie reste à déterminer avant de pouvoir considérer ces associations comme les nouveaux « standards ».

La capécitabine est le nouvel antimétabolite actif le mieux étudié jusqu'ici. D'autres antimétabolites prometteurs sont en cours d'investigation.

Les taxanes en monothérapie administrés de façon hebdomadaire sont actifs et semblent induire une moindre toxicité hématologique. Toutefois, la supériorité de ce schéma, plus contraignant que le schéma classique (toutes les 3 semaines), reste à démontrer, de même que son intérêt potentiel pour des sous-groupes de patientes à risque telles que les patientes âgées ou celles dont la réserve médullaire est diminuée ou la fonction hépatique perturbée.

De nouvelles formulations de la doxorubicine (incluse dans des liposomes) sont à l'étude, dans l'espoir d'améliorer l'index thérapeutique de ce médicament, qui reste essentiel dans la chimiothérapie du cancer du sein. Le TLCd-99 a été comparé à la doxorubicine libre et à l'épirubicine, au sein de combinaisons associant l'anthracycline au cyclophosphamide. La première étude a montré une activité antitumorale identique avec réduction apparente du risque de cardiomyopathie congestive. La deuxième a montré une activité meilleure mais malheureusement la dose d'épirubicine sélectionnée est suboptimale (75 mg/m²) et met en doute une réelle supériorité du TLCd-99 par rapport à l'épirubicine. L'autre doxorubicine liposomale, appelée caelyx ou doxil, se distingue nettement de la doxorubicine libre par son profil de toxicité dominé par des effets secondaires muqueux et cutanés ; il reste à démontrer que cette nouvelle anthracycline présente une supériorité par rapport à la drogue mère.

Les premiers résultats des études randomisées de chimiothérapie à haute dose sont décevants. L'utilisation d'une chimiothérapie en dehors d'études cliniques prospectives contrôlées est à déconseiller. Toutefois, l'incorporation des taxanes dans la chimiothérapie d'induction, une double intensification, une intensification immédiate sans chimiothérapie d'induction, l'apport éventuel de facteurs moléculaires prédictifs et le rôle potentiel d'une moelle « purgée » restent des questions importantes à poser dans des essais thérapeutiques randomisés.

Un certain nombre de nouveaux agents sont modérément actifs dans des études de phase II.

L'exémestane (inactivateur d'aromatase stéroïdien) est une hormone active chez des patientes ayant progressé après deux lignes d'hormonothérapie, incluant les inhibiteurs d'aromatase non stéroïdiens (létrozole, anastrozole).

Un intérêt croissant se manifeste pour l'identification de marqueurs moléculaires prédictifs de réponse à certains agents chimiothérapeutiques ou hormonothérapeutiques, dans l'espoir de mieux individualiser les thérapeutiques [66]. HER-2/neu est un probable marqueur de résistance à une hormonothérapie mais des études prospectives font cruellement défaut. Les tumeurs l'exprimant répondent favorablement aux traitements à base d'anthracyclines, mais les études prouvant que ce gène doit orienter le choix thérapeutique vers une anthracycline plutôt que vers une association CMF manquent. Les données recueillies jusqu'ici sur la valeur prédictive potentielle de P53 sont contradictoires et ne permettent aucune conclusion.