

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur M. Bruhat*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XIX
publié le 1^{er}.12.1995**



*DIX-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1995*

TRAITEMENT DES CANCERS INVASIFS NON MÉTASTATIQUES DU SEIN

G. BODY*

Tours

Le cancer du sein représente dans la plupart des pays industrialisés le cancer de la femme le plus fréquent.

On estime à 500 000 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein apparaissant chaque année dans le monde ; pour la seule Europe, ce sont 135 000 nouveaux cas par an et 58 000 décès, soit 24 % des cas de cancers et 18 % des cas de décès par cancer chez la femme ; en France, ce sont près de 25 000 nouveaux cas (incidence brute à 77,4 pour 100 000 femmes alors que le taux standardisé sur la population mondiale est de 56,2) et de 10 000 décès par an.

En France :

- parmi les diverses localisations, le cancer du sein est le plus fréquent jusqu'à l'âge de 75 ans ; au delà, ce sont les cancers du côlon et du rectum qui sont au premier rang en incidence comme en mortalité ;
- le cancer du sein représente 30 % des cancers de la femme, et cette proportion varie avec l'âge : elle est de près de 50 % avant 50 ans pour chuter à 20 % après 75 ans. Par contre l'incidence augmente avec l'âge, comme pour toutes les localisations cancéreuses ;

* Département de Gynécologie, Obstétrique, Reproduction humaine et Médecine fœtale. Service de Gynécologie-Obstétrique C.
Hôpital Bretonneau - 3, boulevard Tonnellé - 37044 TOURS CEDEX

BODY

- le nombre de décès par cancer du sein était de 9 600 en 1987, ce qui correspond à un taux brut de 33,7 pour 100 000 femmes. Il représente 18 % de la mortalité par cancer et la proportion la plus élevée est observée entre 35 et 55 ans, où elle atteint un tiers des décès par cancer.

Malgré une augmentation de l'incidence des cancers du sein, on assiste à une stabilisation de la mortalité au cours de ces dernières années, traduisant probablement les bénéfices obtenus par le dépistage, le diagnostic précoce et les progrès thérapeutiques.

TRAITEMENT

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène : entre un carcinome intracanalair, un carcinome canalaire infiltrant (avec ses nombreuses variantes pronostiques, fonction de l'envahissement ganglionnaire, du grade histologique...), un cancer inflammatoire ou un cancer du sein métastatique, les traitements sont radicalement différents. Ce chapitre s'adresse aux traitements des cancers invasifs du sein non métastatiques : il s'agit donc de traitements réalisés à visée curative. Ceux-ci reposent sur l'association d'un traitement locorégional dans tous les cas, basé sur la chirurgie et la radiothérapie, et d'un traitement général, médical, basé sur la chimiothérapie et l'hormonothérapie lorsqu'il existe des facteurs de mauvais pronostic.

1. Traitement locorégional (sein et aires ganglionnaires)

1.1. Le traitement chirurgical

a. Traitement conservateur

Il s'appuie sur l'expérience française de plusieurs décennies (Curie, Créteil, Marseille) et sur des essais multicentriques réalisés à l'Institut des tumeurs de Milan [67], à l'Institut Gustave Roussy, ou aux États-Unis avec l'essai B06 du NSABP (*National Surgery Adjuvant Breast Project*) [33, 34]; ceux-ci n'ont montré aucun préjudice significatif jusqu'à une taille tumorale de 4 cm maximum, par rapport à la mastectomie radicale modifiée, en matière de récurrence locale comme de survie globale.

Il existe un consensus à peu près général, au moins en Europe, en faveur d'un traitement conservateur (tumorectomie) pour les tumeurs infiltrantes de moins de 3 cm de diamètre, unifocales, sans signe évolutif, pour lesquelles l'exérèse passe en zone saine et qui ne s'accompagnent pas d'une

composante in situ importante. De nombreuses séries et essais randomisés ont confirmé que le traitement conservateur permet des survies identiques à 5, 10, voire 15 ans, à celles des traitements radicaux (mastectomie). Il est réalisé aussi souvent que possible ; pour cela un certain nombre de critères sont exigés : la tumeur doit être bien limitée, unique (la multifocalité est une contre-indication), de taille clinique inférieure ou égale à 3 cm.

Il comporte une tumorectomie permettant l'exérèse complète de la lésion ; elle doit être guidée prioritairement par un souci carcinologique, et seulement ensuite esthétique ; il faut savoir recourir à des procédés plastiques visant à remodeler un sein après une tumorectomie un peu large risquant d'entraîner des modifications inesthétiques au niveau de la forme et du volume du sein.

b. Traitement radical

Que reste-t-il des indications de la mastectomie ?

– Cancers infiltrants ≥ 3 cm : la mastectomie garde une place importante, même si, ici aussi, les traitements conservateurs ont gagné du terrain avec la radiothérapie première, et surtout la chimiothérapie première (ou néo-adjuvante). Après chimiothérapie néo-adjuvante (dans notre pratique : 4 cycles d'une association Novantrone[®]-Vindésine[®]-Endoxan[®]-5 fluoro-uracile[®]), une mastectomie est réalisée lorsque la régression tumorale est inférieure à 50 %, ce qui conduit à ne pratiquer une mastectomie que dans 50 % des cas environ [15].

– Cancers infiltrants plurifocaux : l'indication de la mastectomie est ici formelle en raison des taux très élevés de récurrences locales après traitement conservateur dans cette indication.

– Récurrences après traitement conservateur : les indications de mastectomie sont très larges ; un traitement conservateur (large tumorectomie et surveillance stricte) peut être envisagé seulement si la récurrence est de petite taille (< 2 cm), dépourvue de caractère inflammatoire, et de survenue tardive.

– Cas particuliers :

• Cancers centraux : ils représentent une indication « classique » de mastectomie ; toutefois un traitement conservateur est possible ici aussi, soit par radiothérapie exclusive soit par association radiochirurgicale (tumorectomie large avec ablation de la plaque aréolomamelonnaire (PAM) suivie de radiothérapie, avec possibilité de reconstruction de la PAM).

• Cancers de la femme âgée : la mastectomie est souvent la meilleure solution, le problème de la mutilation étant plus souvent secondaire et les multiples déplacements imposés par la radiothérapie généralement mal acceptés.

Au total, il apparaît dans notre pratique, comme pour la plupart des équipes, qu'une mastectomie est actuellement encore nécessaire dans 40 %

des cas. Cependant les possibilités qu'apporte la reconstruction mammaire, qu'elle soit immédiate ou différée, permettent d'en faciliter l'acceptation par les patientes.

c. Curage ganglionnaire axillaire

Il est systématiquement associé à l'exérèse de la tumeur mammaire pour tous les cancers opérables.

Il doit être représentatif (c'est-à-dire comportant au moins 9 ganglions); il peut s'agir d'un curage de nécessité (aisselle cliniquement envahie, N1) ou de principe (aisselle cliniquement non envahie, N0). Il est réalisé dans un but essentiellement pronostique, permettant d'apprécier au mieux le risque métastatique dont dépendent l'instauration et l'intensité d'un traitement général, lui non plus non dénué de iatrogénie. L'envahissement ganglionnaire représente toujours actuellement le meilleur indicateur du risque métastatique, même dans les études multifactorielles faisant intervenir les critères biologiques les plus récents caractérisant l'agressivité tumorale (récepteurs hormonaux, indice d'ADN, phase S, cathepsine D...). Il reste un geste essentiel dans le bilan et le traitement des cancers du sein pour les raisons suivantes :

- intérêt pronostique :

L'envahissement ganglionnaire reste un facteur pronostique essentiel [58] : la survie globale des patientes sans envahissement ganglionnaire axillaire est de 75 à 80 % à dix ans contre seulement 25 à 30 % pour les patientes avec envahissement ganglionnaire axillaire. Il constitue un indicateur de risque de métastases à distance : plus le nombre de ganglions envahis augmente, plus le pronostic est défavorable. Il existe trois groupes de pronostic différents : de 1 à 3 N+, de 4 à 9 N+ et > 10 N+ [31];

- intérêt thérapeutique :

Le curage axillaire ne modifie pas en lui-même la survie globale, mais contribue à un meilleur contrôle local de la maladie ; le taux de récives axillaires après curage est très faible (< 3 %). Il doit porter sur les 2, voire 3 étages de Berg (ceux-ci sont établis par rapport au muscle petit pectoral ; niveau 1 : au dessous et en dehors ; niveau 2 : en arrière ; niveau 3 au dessus) et rapporter un nombre suffisant de ganglions, au minimum 11 [38], en moyenne 15 à 20 ;

- faible morbidité :

Sa morbidité propre a beaucoup diminué. Les techniques chirurgicales sont devenues de plus en plus conservatrices : lymphadénectomie axillaire fonctionnelle [39], ou préparée par une lipo-aspiration axillaire [64]. Elles comportent la conservation des nerfs du grand dorsal et du grand dentelé (utile pour prévenir les séquelles fonctionnelles au niveau de l'épaule, et, pour le grand dorsal, préserve un territoire pouvant devenir un site donneur

pour un lambeau musculo-cutané si la patiente souhaite avoir une reconstruction mammaire), de l'anse des pectoraux (évitant l'atrophie partielle du muscle grand pectoral), mais aussi des vaisseaux mammaires externes (ce qui réduirait l'œdème du sein après radiothérapie grâce à un meilleur drainage veineux) et des nerfs perforants intercostaux (surtout le deuxième, qui assure l'innervation sensitive de la face interne du bras).

Le curage mammaire interne n'est plus pratiqué que par quelques équipes; ses indications sont les tumeurs centrales ou des quadrants internes, ainsi que les tumeurs des quadrants externes avec envahissement ganglionnaire histologique. Son principal avantage est de permettre une meilleure connaissance de la diffusion de la maladie, en évitant de méconnaître les 2 à 5 % d'envahissement ganglionnaire mammaire interne isolé avec pN0 axillaire. Par contre, il comporte à nos yeux deux inconvénients principaux : il « alourdit » le geste opératoire et augmente la rançon cicatricielle de l'intervention, alors qu'il n'a pas été prouvé qu'il modifie la survie globale (sauf pour les tumeurs des quadrants internes uniquement, selon certains auteurs). De ce fait le curage mammaire interne est généralement remplacé par l'irradiation de la chaîne mammaire interne.

Au total, le traitement chirurgical permet non seulement le contrôle local de la maladie, mais aussi l'obtention du maximum d'informations pronostiques.

1.2. La radiothérapie

Elle participe au traitement locorégional avec pour objectif essentiel le contrôle locorégional de la maladie. Elle est indispensable, même en cas de chimiothérapie adjuvante [32] : en effet cette dernière semble moins efficace sur les adénopathies métastatiques que sur les micrométastases viscérales. En l'absence de radiothérapie, 40 % des patientes récidivent contre seulement 10 % à 8 ans après irradiation [36]. Son influence sur la survie est par contre incertaine.

Elle peut précéder la chimiothérapie, ou lui être concomitante. Outre la réduction de la durée du traitement, l'association concomitante de chimiothérapie et radiothérapie présente un double avantage théorique : utiliser la potentialisation des effets des deux traitements sur la tumeur primitive; mise en route précocement d'un traitement locorégional et d'un traitement général de la maladie.

Sa mise en pratique impose une bonne coordination avec l'équipe chirurgicale; les patientes doivent être vues par les médecins de radiothérapie avant tout acte chirurgical pour un meilleur repérage des compléments d'irradiation qui doivent être délivrés.

a. Les volumes irradiés et les doses

- dans le sein (50 Gy en 5 semaines), avec ou sans complément de dose (15 Gy) dans le lit cicatriciel;
- avec ou sans irradiation des aires ganglionnaires; l'irradiation d'une adénopathie métastatique macroscopique nécessite une dose de 60 à 70 Gy selon le volume tumoral.

b. Les indications

- Au niveau du sein
 - la radiothérapie est le plus souvent utilisée en traitement adjuvant (cf. ci-dessus);
 - pour un nombre plus restreint d'équipes, le traitement du cancer du sein fait appel à la radiothérapie exclusive (les précurseurs dans ce domaine ont été F. Baclesse à l'Institut Curie [4] et Sir Geoffrey Keynes [43] au St Bartholomew Hospital de Londres); il s'agit soit d'un traitement conservateur de principe (équivalent « radiothérapique » de l'association radiochirurgicale décrite plus haut), soit d'un traitement radiothérapique exclusif de nécessité pour les tumeurs inopérables du fait d'une extension locorégionale importante.
- Au niveau des aires ganglionnaires : la place de la radiothérapie dans le traitement des aires ganglionnaires a beaucoup évolué depuis le début des années 90.

Après un curage axillaire complet, comportant au moins 10 ganglions et ne laissant pas subsister de tissu tumoral macroscopique, la radiothérapie axillaire est inutile : le risque de récurrence axillaire après chirurgie seule, même en cas de pN1, est inférieur à 10 %. Cela est d'autant plus vrai qu'elle ajoute sa morbidité propre à celle du curage : après chirurgie seule, le risque de lymphœdème invalidant (> 3 cm) n'est que de 3 à 5 %; après association radiochirurgicale ce risque passe à 25 à 30 %. Une conférence d'experts (congrès de la SFRO) en novembre 1990 a recommandé de ne plus irradier les aisselles en cas de traitement conservateur, après un bon curage et un bon examen anatomopathologique, même si plus de 3 ganglions sont envahis; il en a résulté qu'en pratique quotidienne le nombre de lymphœdèmes invalidants du bras a incontestablement beaucoup diminué. La radiothérapie axillaire est à réserver aux cas comportant un très haut risque de récurrence axillaire (apprécié selon les constatations opératoires), c'est-à-dire principalement en cas de curage axillaire macroscopiquement incomplet; elle peut également être réalisée lorsqu'il n'y a pas eu de curage (par exemple en cas de cancer localement inopérable).

Le creux sus-claviculaire est irradié systématiquement en cas d'envahissement axillaire.

L'irradiation de la chaîne mammaire interne (et du sommet de l'aisselle) est réalisée chaque fois qu'il existe un envahissement axillaire, quel que soit le siège de la tumeur, et chaque fois que la tumeur est interne ou centrale, même s'il n'existe pas d'envahissement axillaire.

2. Traitement général

Contrastant avec l'apparente simplification des traitements locorégionaux, la mise en route d'un traitement général résulte d'interactions pluridisciplinaires se basant sur des subdivisions stratégiques croissantes.

Le cancer du sein doit être considéré comme une maladie systémique; on sait que la moitié des malades avec un cancer du sein cliniquement localisé a des micrométastases au moment du diagnostic [23]. La dissémination hématogène est responsable du décès dans la plupart des cas, puisque plus des trois quarts des femmes présentant des formes localisées meurent de métastases dans les vingt ans. Lorsque les métastases sont présentes, il y a peu d'espoir de guérison puisque même avec la chimiothérapie ou l'hormonothérapie la survie reste inférieure à 5 %.

En raison de la présence possible de micrométastases dès le début de la maladie et de l'impossibilité de guérir au stade métastatique, il est nécessaire de recourir à un traitement général pour prévenir la croissance et la diffusion des micrométastases (les adénocarcinomes mammaires sont considérés comme des tumeurs chimio- et/ou hormonosensibles).

Les seuls cas où l'on peut penser que les traitements adjuvants ne sont pas nécessaires sont les tumeurs de moins d'un centimètre, sans envahissement ganglionnaire [35, 44].

2.1. Les facteurs pronostiques

Seuls les principaux d'entre eux, pour la plupart utilisés en pratique courante, sont cités ici [18] :

- caractéristiques des patientes : âge, statut ménopausique, statut de performance, pathologies associées, taille et poids, race ;
- variables déterminées dans le sang : marqueurs tumoraux (CA 15-3, ACE);
- caractéristiques de la tumeur : stade TNM, histologie (type, grade, invasivité, angiogenèse, embolies vasculaires, nécrose), récepteurs nucléaires cytosoliques (récepteurs à l'œstradiol, récepteurs à la progestérone), index de prolifération cellulaire (phase S)...
- envahissement ganglionnaire axillaire histologique.

Il existe bien d'autres facteurs pronostiques parmi lesquels :

– caractéristiques de la tumeur : enzymes protéiques et facteurs de croissance (protéases : cathepsine D, collagénase IV, pepsinogène 1 et 2...; facteurs de croissance : EGF, TGF α , TGF β , IGF1...), anomalies chromosomiques et génomiques (cytogénétique, ploïdie, amplification ou surexpression d'oncogènes : c-myc, HER2/neu/c-erbB2, int2, ras; délétion et mutation de gènes suppresseurs (P53, nm23, RB);

– réponse au traitement : marqueurs de la résistance pleiotropique aux drogues MDR1 MDR2...

2.2. Les méthodes

2.2.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie a un effet de destruction tumorale.

Les chimiothérapies adjuvantes ont amélioré la survie sans rechute, la survie globale et sans doute le taux de guérison des formes non métastatiques. Les chimiothérapies utilisées dans les formes avancées ont également amélioré la durée de survie sans progression et la durée de survie globale.

Son mécanisme d'action est probablement double : un effet cytotoxique et un effet de castration chimique (seulement avant la ménopause). Certains ont évoqué que ce mécanisme de castration chimique était l'élément efficace de ce type de traitement adjuvant [14, 56]; cette théorie ne semble plus guère admise actuellement (les patientes rendues aménorrhéiques par la chimiothérapie ont une survie identique à celles n'ayant pas eu d'aménorrhée).

La chimiothérapie peut être :

– *adjuvante* : débutée immédiatement après l'acte opératoire lorsqu'il existe des facteurs de mauvais pronostic ; elle comporte en principe 6 cycles espacés toutes les 3 semaines ; les protocoles de chimiothérapie comportent l'association de plusieurs drogues, les polychimiothérapies ayant fait la preuve de leur supériorité par rapport aux monochimiothérapies. Ils reposent principalement sur les antimétabolites (5-fluoro-uracile, méthotrexate), les alkylants (cyclophosphamide), les anthracyclines (adriamycine, épirubicine, mithoxantrone), et, dans un avenir peut-être proche, les taxoïdes (Taxol[®]). Parmi les principaux protocoles (les posologies varient selon les équipes), les associations utilisées le plus souvent sont :

- CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluoro-uracile) ;
- FAC (5-fluoro-uracile, adriamycine, cyclophosphamide) ;
- FEC (5-fluoro-uracile, épirubicine, cyclophosphamide) ;
- FNC (5-fluoro-uracile, mithoxantrone, cyclophosphamide).

Elle doit être débutée rapidement, au plus tard dans le mois suivant l'acte opératoire. L'analyse des différents essais montre que la durée

optimale se situe aux alentours de 6 mois; des durées plus longues n'ont pas fait la preuve d'une efficacité supérieure [10]. Les courtes chimiothérapies péri-opératoires n'ont pas montré de bénéfice notable [65].

De nombreux essais ont montré une relation hautement significative entre l'intensité des doses et la survie [68] : il est ainsi toujours préférable, en cas de toxicité, de retarder la cure de quelques jours et de l'administrer à pleine dose plutôt que de la réduire.

– *première ou néoadjuvante (ou d'induction)* : elle est débutée avant le traitement locorégional, dans les cancers localement avancés et inflammatoires du fait du très mauvais pronostic de ces formes et des problèmes posés par un geste local d'emblée. Elle apporte un facteur pronostique supplémentaire : l'importance de la régression tumorale, jugée après 3 à 4 cycles de chimiothérapie; elle permet finalement un traitement conservateur dans près d'un cas sur deux, sans altération du pronostic (toutefois le recul reste encore insuffisant).

Peuvent être citées quelques associations parmi celles utilisées (outre celles citées plus haut) :

- EVM (épirubicine, vincristine, méthotrexate);
- MTV (mitomycine C, thiotépa, vindésine);
- VCF (vincristine, cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile);
- NVCF (mitoxantrone, vincristine, cyclophosphamide, 5-fluoro-uracile), que nous utilisons [15].

2.2.2. Hormonothérapie

De façon schématique, on peut considérer qu'elle a un effet inhibiteur sur la prolifération tumorale. Elle agit essentiellement sur les cellules hormonosensibles.

Elle repose sur :

- *Les antiœstrogènes* (tamoxifène et, dans un avenir proche, torémifène ou droloxifène); c'est la classe thérapeutique la plus utilisée.

Son mécanisme d'action repose sur la fixation du tamoxifène sur les récepteurs d'œstradiol (cellules RE +): le tamoxifène se fixe 4 fois plus vite et se dissocie 100 fois plus lentement que l'œstradiol; il agit également par l'intermédiaire de facteurs de croissance : effet stimulant sur TGF β (facteur inhibiteur de la croissance cellulaire), inhibiteur sur TGF α (facteur stimulant la croissance cellulaire). D'autres effets ont été observés, en particulier la diminution du taux d'IGF 1.

Le bénéfice du tamoxifène comme traitement adjuvant chez les femmes ménopausées est connu depuis 1983 [50]; les résultats en ont été confirmés par la suite avec des reculs plus importants [51, 52]. Avec un suivi de plus de 5 ans, les risques globaux de récives et de décès sont respectivement diminués de 36 et 29 % par la prise de tamoxifène. La plupart

des essais d'hormonothérapie considérés isolément montrent des effets bénéfiques sur la survie sans récurrence; certains montrent un allongement de la survie globale : c'est le cas de l'étude écossaise [61]; d'autres ne montrent pas de modification : ce sont les études américaine [19], suédoise [57], française [22], italienne [6]. Par contre la méta-analyse réalisée par Peto [25] montre que cette hormonothérapie améliore la survie sans récurrence mais également la survie globale des femmes ménopausées. De plus, elle semble réduire le risque de cancer du sein controlatéral [26].

La posologie habituellement utilisée est de 20 mg/jour; des doses supérieures n'ont pas fait la preuve de leur supériorité. Il existe un lien direct entre la durée du traitement adjuvant et son efficacité [25]; la durée du traitement est au minimum de 2 ans, celle habituellement préconisée de 5 ans [26]. Des essais sont en cours pour évaluer l'intérêt d'une administration plus prolongée. Une surveillance gynécologique est nécessaire en raison des risques au niveau utérin : le risque de cancer de l'endomètre apparaît très faible comparé au bénéfice apporté par le tamoxifène aux patientes qui le reçoivent. Certains auteurs ont proposé d'associer au tamoxifène des progestatifs (acétate de médroxyprogestérone) pour diminuer les conséquences néfastes au niveau utérin et également augmenter l'effet antitumoral.

Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les diverses tranches d'âge au delà de 50 ans [26]. Le taux de réponse au tamoxifène dans une population non sélectionnée est en moyenne de 30 %, chez les malades RE + de l'ordre de 50 %.

- *Les antiaromatases* (aminoglutéthimide), qui agissent en inhibant l'aromatase périphérique des androgènes en œstrogènes.

La posologie habituellement utilisée est de 500 mg/jour, en association avec 20 à 40 mg d'hydrocortisone.

Les taux et durées de réponse sont comparables à ceux observés avec les autres types d'hormonothérapie.

De nouveaux inhibiteurs de l'aromatase n'entraînant pas d'insuffisance surrénalienne secondaire sont à l'étude.

- *Les progestatifs*, peu utilisés, agissant par des mécanismes encore incomplètement connus en diminuant principalement la concentration sérique des œstrogènes et des gonadotrophines hypophysaires (FSH, LH, ACTH).

- *Les analogues de la LH-RH*, qui entraînent une castration médicale (réversible à l'arrêt du traitement chez les femmes en activité génitale), par saturation des récepteurs membranaires de la LH-RH au niveau de l'hypophyse, responsable d'un effet inhibiteur sur la sécrétion d'œstradiol.

Un mécanisme d'action direct par l'intermédiaire de récepteurs de la LH-RH sur certaines lignées cellulaires a également été évoqué [28].

Ils sont utilisés chez la femme en période d'activité génitale, avec des taux de réponse de l'ordre de 40 %.

2.3. Les indications

2.3.1. Le traitement adjuvant avant la ménopause (âge inférieur à 50 ans)

- La chimiothérapie adjuvante

L'essai initial de Bonadonna en Italie [10], comparant 12 cures de CMF à un groupe témoin sans traitement, avait montré l'efficacité de cette thérapeutique puisque, avec un recul de 15 ans, la survie dans le groupe traité était de 42 % contre 33 % dans le groupe contrôle.

Ses indications s'appuient actuellement sur les résultats de la méta-analyse effectuée par Peto (31 essais randomisés, 11000 patientes), même si celle-ci peut être assujettie à quelques critiques [26]. Cette méta-analyse montre qu'une polychimiothérapie adjuvante réduit l'incidence annuelle des récurrences de 36 % et l'incidence annuelle des décès de 24 %.

Parmi les facteurs pronostiques péjoratifs, l'envahissement ganglionnaire constitue une de ses meilleures indications. Les résultats obtenus sont meilleurs en présence d'un envahissement ganglionnaire : l'incidence annuelle des récurrences est réduite de 41 % et celle des décès de 30 %, contre 26 et 18 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire. Ces résultats favorables ont été retrouvés dans d'autres essais [8, 55]. Toutefois l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante reste inversement proportionnelle au nombre de ganglions envahis.

On ne peut se limiter à l'analyse de l'envahissement ganglionnaire pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante. Quels facteurs pronostiques utiliser en l'absence d'envahissement ganglionnaire ? On peut considérer que peuvent être pris en compte les paramètres suivants : taille tumorale > 2 cm, RE négatifs, RP négatifs, grade SBR III, grade nucléaire élevé, cytométrie en flux très pathologique avec en particulier une phase S élevée. La chimiothérapie adjuvante dans cette indication (patientes à haut risque sans envahissement ganglionnaire) a fait la preuve de son efficacité [44].

Si la chimiothérapie a permis d'améliorer le pronostic de la maladie, il ne faut cependant pas oublier que cette amélioration reste globalement relativement modeste : dans la méta-analyse, tous âges confondus, la survie à 10 ans des malades pN1 ayant reçu une polychimiothérapie adjuvante est de 46,6 % contre 39,8 % sans traitement adjuvant ; la différence chez les malades pN- est encore moins importante.

- La chimiothérapie néo-adjuvante (CNA)

Elle présente deux avantages principaux :

– elle permet d'apprécier la régression tumorale sous chimiothérapie, et donc sa chimiosensibilité [24] ; elle incite à affiner les facteurs pronostiques

péjoratifs (cf. plus haut), mais également à analyser leurs modifications sous l'influence de ce traitement général premier ;

– elle permet d'éviter une mastectomie [9], et donc de réaliser un traitement conservateur près d'une fois sur deux après 4 cycles de chimiothérapie dans notre expérience [15].

Ses indications sont essentiellement de trois types :

– CNA des cancers opérables d'emblée : elle concerne les cancers qui de par leur taille (> 3 cm) ne peuvent bénéficier d'une chirurgie conservatrice de première intention. Plusieurs études font état de bons résultats sur les taux de contrôle local, les unes non randomisées [2, 9, 15, 42, 62, 63], les autres randomisées [37, 46, 59]. Les taux de conservation mammaire sont de 49 % avec un recul moyen de 41 mois dans notre expérience [15], 50 % avec un recul médian de 85 mois dans l'essai de l'Institut Bergonié [46], et même 82 % avec un recul médian de 54 mois dans l'essai de l'Institut Curie [59]. Les taux de récurrences locales sont comparables à ceux observés pour des tumeurs d'emblée accessibles à un traitement conservateur. La qualité de la réponse à la chimiothérapie constitue un facteur pronostique : dans notre expérience, le taux de survie (73 % à 5 ans pour l'ensemble de la population) a été significativement plus élevé chez les « répondeuses » que chez les « non répondeuses ».

– CNA des cancers localement avancés (comportant un envahissement cutané et/ou pariétal, des ganglions axillaires fixés) : les taux de réponse objective sont élevés, allant de 82 [16] à 89 % [21], et de forts pourcentages de réponses cliniques complètes (respectivement 25,5 % et 15,5 %).

– CNA des cancers inflammatoires : le pronostic de ces cancers est catastrophique en l'absence de chimiothérapie (survie à 5 ans < 10 %) ; l'indication d'une chimiothérapie première est ici plus qu'ailleurs tout à fait capitale. Le nombre de cures de chimiothérapie est variable selon les auteurs, généralement de 4 à 6. Les taux de réponse objective peuvent aller jusqu'à 98 % lorsque le traitement comporte une association faisant appel à une anthracycline. Le pourcentage de survie à 5 ans n'excède pas 40 % [17].

Par contre son efficacité reste à confirmer par de larges essais prospectifs [46, 47]. En effet quelques questions restent posées et en particulier celles-ci : les critères de régression clinique, mammographique, échographique, scanographique, voire histologique, sont-ils reproductibles ? combien de temps cette CNA peut-elle être poursuivie [30] ? le bénéfice chirurgical est-il durable et ne s'accompagne-t-il pas d'une détérioration du pronostic vital à long terme ?

• La chimiothérapie intensive

La relation dose-efficacité a été suggérée par plusieurs études, mais reste cependant controversée. En matière de chimiothérapie conventionnelle, les possibilités d'augmentation des posologies des agents antimétaboliques restent

très limitées, au maximum par un facteur de 20 à 40 %, et, plus qu'une relation dose-intensité, ces études montrent l'existence d'un seuil d'efficacité [11, 40, 41]. La chimiothérapie intensive suivie de greffe de moelle osseuse ou de cellules souches du sang périphérique permet d'augmenter la dose intensité par un facteur de 200 à 300 %, voire 2000 %, en utilisant principalement les agents alkylants. La durée de la survie globale n'est cependant pas améliorée dans la plupart des séries publiées par rapport à celle observée avec la chimiothérapie conventionnelle. Néanmoins de nombreuses survivantes à long terme après intensification ont été rapportées chez les patientes ayant eu une bonne réponse à la chimiothérapie conventionnelle et ayant une masse résiduelle faible [60].

L'ensemble des essais montre le très mauvais pronostic des patientes ayant un envahissement ganglionnaire massif : les pourcentages de survie à 5 ans (sur 19993 patientes) sont de 71,8 % quand $pN+ = 0$, 58,8 % quand $pN+ = 3$, 40,7 % quand $pN+$ est de 6 à 10, et 29,4 % quand $pN+$ est > 10 [48]. Le pronostic est directement corrélé au nombre de ganglions envahis, avec une aggravation pronostique nette à partir d'un seuil difficile à déterminer, bien qu'il soit habituellement fixé entre 8 et 10 ganglions positifs. Ce groupe de patientes à très mauvais pronostic peut justifier une polychimiothérapie plus intensive.

Plusieurs études prospectives rapportent d'excellents résultats de l'intensification dans cette situation, tant en termes de survie globale que de survie sans récurrence (SSR). Les principales séries rapportent des taux de SSR de 65 à 75 % entre 3 et 5 ans, ce qui est largement supérieur aux survies habituellement publiées après chimiothérapie conventionnelle [3, 53, 60]. Cependant il n'existe actuellement aucune étude randomisée publiée montrant la supériorité de l'intensification sur la chimiothérapie conventionnelle.

Un certain nombre d'études randomisées sont actuellement en cours dans le monde. En France a débuté une étude randomisée multicentrique de phase III (Pégase) évaluant l'apport d'une intensification thérapeutique avec autotransplantation de cellules hématopoïétiques dans les cancers du sein unilatéraux, non métastatiques, de mauvais pronostic ($pN1 \geq 8$), chez les femmes de moins de 60 ans (étude FNCLCC-SFGM 01). Le but de l'étude est d'évaluer la survie sans rechute et la survie globale à 3 ans. Après le traitement chirurgical premier (conservateur ou non), la randomisation se fait entre les deux bras suivants :

- chimiothérapie comportant 4 cycles de FEC 100;
- chimiothérapie comportant 4 cycles de FEC 100, puis chimiothérapie intensive par CMA (cyclophosphamide, mitoxantrone, alkéran) et autogreffe de moelle osseuse (le prélèvement de cellules hématopoïétiques se situant après le 2^e ou 3^e FEC).

La radiothérapie est réalisée, dans les deux bras, à la fin de cette séquence thérapeutique.

Une étude américaine est également en cours, randomisant 6 CAF (cyclophosphamide, adriamycine, 5-fluoro-uracile) contre 6 CAF suivis d'une intensification par une association de thiotépa et cyclophosphamide.

Seules les études randomisées actuellement en cours pourront déterminer les indications de l'intensification; il s'agit en effet d'une technique lourde et coûteuse, présentant également un risque de morbidité faible mais réel; les pourcentages de décès « toxiques » sont habituellement de 0 à 2 %, mais peuvent aller jusqu'à 12 % dans la série de Peters [53].

- Quelle place pour l'hormonothérapie avant la ménopause ?

L'intérêt de l'association d'une hormonothérapie à la chimiothérapie en adjuvant est loin d'être établi, autant en ce qui concerne le tamoxifène que la castration [26, 27, 54].

L'efficacité de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers du sein ayant des facteurs de mauvais pronostic avait fait reléguer la castration à l'arrière-plan de l'arsenal thérapeutique. Avec l'apparition des analogues de la LH-RH, un nouvel intérêt pour la castration s'est fait jour; ces analogues sont aussi efficaces que la castration chirurgicale ou radiothérapique, avec l'avantage d'avoir un effet potentiellement réversible, ce qui leur donne une supériorité sur le plan psychologique (en particulier chez les femmes jeunes).

Cet intérêt s'appuie principalement sur l'essai écossais, essai qui compare castration et chimiothérapie (protocole CMF), avec ou sans prednisone (7,5 mg/j pendant 5 ans), chez 332 femmes non ménopausées ayant un envahissement ganglionnaire axillaire : avec un recul de 12 ans, il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes en termes de survie sans récidive ou de survie globale; la castration apparaît plus efficace en cas de positivité des RE (taux ≥ 20 fmol/mg de protéines), l'inverse étant observé pour la chimiothérapie. La méta-analyse de Peto [26, 27], portant sur 2000 femmes de moins de 50 ans, montre un bénéfice global à 15 ans de l'ordre de 10 %, autant en ce qui concerne la survie sans récidive que la survie globale; la réduction annuelle du risque de récidive et de décès est de 26 et 25 % respectivement; cet effet bénéfique apparaît plus net chez les femmes ayant un envahissement ganglionnaire que chez celles qui n'en ont pas.

L'indication de la castration paraît donc pouvoir être posée chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire axillaire et dont la tumeur a des récepteurs hormonaux positifs. Si la chimiothérapie garde actuellement la préférence, les attitudes actuelles sont encore mal codifiées à ce sujet et seules d'autres études prospectives aideront à éclaircir cette question. Quant à l'association d'une castration à la chimiothérapie, celle-

ci paraît inutile en raison d'une part d'effets agonistes de ces deux traitements et d'autre part de l'action en partie hormonale (par le biais d'une castration) de la chimiothérapie [7, 14].

Au total, l'intérêt de la castration dans cette indication reste donc en question, soit à la place de la chimiothérapie, soit en relais de celle-ci, surtout chez les femmes pour lesquelles la chimiothérapie n'a pas entraîné d'aménorrhée (et alors pour quelle durée, dans la mesure où l'on ne connaît pas la durée optimale de son utilisation?).

2.3.2. *Le traitement adjuvant après la ménopause*

Le choix d'un traitement adjuvant après la ménopause doit tenir compte des principaux facteurs pronostiques que sont l'âge, la taille tumorale, le grade SBR (Scarff-Bloom-Richardson), l'envahissement ganglionnaire, les récepteurs hormonaux, éventuellement la phase S. Il existe un groupe de patientes pN0 à très bon pronostic, chez lesquelles il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant.

Dans les autres cas, les anti-œstrogènes (le tamoxifène) constituent le traitement de choix, surtout en cas de taux élevés de RE, car il s'agit du traitement le plus efficace.

La chimiothérapie adjuvante après la ménopause est deux fois moins efficace sur la survie globale qu'en période d'activité génitale, et deux fois moins efficace que le tamoxifène chez des malades non sélectionnées. Trois explications principales peuvent en être données : les doses utilisées chez les femmes ménopausées sont généralement moindres ; l'effet de castration, surajouté à celui de l'effet cytotoxique, n'a bien sûr plus lieu après la ménopause ; enfin la nature biologique des tumeurs est probablement différente après la ménopause, comme en témoigne la plus grande fréquence des récepteurs d'œstradiol positifs.

La chimiothérapie trouve des indications chez les malades ayant des facteurs de mauvais pronostic, en particulier en cas de pN1 ou RE-, surtout avant 60 ans ; les effets de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie étant en partie indépendants, les deux thérapeutiques sont en conséquence volontiers associées : après 6 cycles de chimiothérapie, le relais est pris par du tamoxifène pour une durée de 5 ans. Il ne paraît par ailleurs pas logique d'associer simultanément chimiothérapie et hormonothérapie ; le tamoxifène bloque, *in vitro*, les cellules en Go-G1 ; cet effet cytostatique est peut-être préjudiciable à l'action de la chimiothérapie, plus efficace sur les cellules en phase S ; en outre, le tamoxifène modifie également la perméabilité membranaire et donc le captage des drogues.

3. Cas particuliers

3.1. *Cancers du sein de la femme jeune (avant 35 ans)*

Seulement deux particularités sont développées ici : la valeur pronostic de l'âge et le retentissement ovarien de la chimiothérapie.

Le caractère pronostique péjoratif et indépendant de l'âge (avant 35 ans) est l'objet de controverses ; les différences observées semblent en grande partie s'expliquer par des biais méthodologiques : la limite d'âge choisie variant de 30 à 50 ans, mais aussi inhomogénéité des populations étudiées (certaines études prenant en compte les cancers inflammatoires et les carcinomes in situ), modifications des traitements au cours des périodes étudiées, ou encore recul parfois insuffisant. Un âge inférieur à 35 ans est souvent associé à des facteurs de mauvais pronostic : grade histologique élevé, envahissement ganglionnaire, carcinome in situ extensif, récepteurs hormonaux négatifs ; toutefois, les cancers du sein de la femme jeune paraissent avoir un moins bon pronostic [12, 20, 49] : l'âge reste un facteur prédictif indépendant après ajustement statistique des autres facteurs pronostiques. Il paraît ainsi tentant de leur proposer un traitement systémique plus agressif, qui ne pourra cependant être proposé de façon systématique que lorsque l'efficacité en aura été démontrée par des essais randomisés.

Le retentissement ovarien de la chimiothérapie (installation et réversibilité d'une aménorrhée) résulte de l'action de trois paramètres :

- les agents utilisés : dans les protocoles classiquement utilisés en adjuvant pour les cancers du sein, les agents alkylants (cyclophosphamide) sont les principaux responsables de la toxicité ovarienne, contrairement aux antimétabolites (5-fluoro-uracile et méthotrexate) et aux anthracyclines qui n'ont que peu ou pas d'effet sur la fonction ovarienne ;

- l'intensité du traitement : la toxicité des drogues ayant un effet sur l'ovaire augmente avec la dose cumulative utilisée ;

- l'âge de la patiente : plus l'âge augmente, plus une dose faible risque d'induire une aménorrhée, la limite semblant se situer entre 35 et 40 ans. Pour le cyclophosphamide, la dose moyenne nécessaire pour voir apparaître une aménorrhée est de l'ordre de 3 g/m² pour les patientes de plus de 40 ans, contre plus de 40 g/m² pour les patientes de moins de 30 ans. Ceci s'explique probablement par l'aggravation de l'altération du capital folliculaire liée à la chimiothérapie, capital diminuant physiologiquement avec l'âge avec un accroissement après 35 ans.

L'utilisation des analogues de la LH-RH (entraînant un hypogonadisme hypogonadotrope et par voie de conséquence un blocage du recrutement folliculaire) réduit ainsi le nombre de follicules vulnérables aux agents cytotoxiques. Leur intérêt dans la prévention des séquelles ovariennes chimio-induites est en cours d'évaluation dans cette indication.

3.2. *Cancers du sein de la femme âgée*

Il s'agit d'un groupe de patientes d'importance non négligeable puisque 23 % des femmes atteintes d'un cancer du sein ont plus de 70 ans [29]. L'espérance de vie a augmenté d'un trimestre par an au cours des dix dernières années : en 1991, elle a atteint 81,1 ans (contre 73 ans pour les hommes).

Le pronostic du cancer du sein après 70 ans doit être considéré comme équivalent à celui des autres tranches d'âge ; cependant, si l'approche thérapeutique doit être la même, elle doit être nuancée et adaptée en fonction de l'état général, de l'existence d'éventuelles tares associées et, bien sûr, de l'espérance de vie ; elle doit tenir compte également du stade plus souvent tardif de la maladie, qui échappe habituellement au dépistage ou est souvent négligée.

Un traitement chirurgical doit être réalisé aussi souvent que possible, la durée de l'anesthésie et la durée opératoire devant être réduites au minimum ; les gestes limités (type tumorectomie ou adénectomie) sont volontiers réalisés sous anesthésie locale. La mastectomie a l'avantage d'associer radicalité et allègement du traitement dans la mesure où la radiothérapie peut alors souvent être évitée. Dans les autres cas, une tumorectomie associée à une irradiation du sein garde de larges indications ; il impose seulement que l'état des malades le permette et que l'on puisse attendre une bonne coopération de la patiente (ce qui exclut les malades souffrant de démence quelle qu'en soit l'origine). Le curage axillaire n'a quant à lui pas d'intérêt chez les femmes âgées pour qui une hormonothérapie exclusive (tamoxifène), associée ou non à la radiothérapie, constitue une alternative dans certains cas préférable.

Les indications d'hormonothérapie sont larges, s'appuyant sur son efficacité dans cette tranche d'âge avec des taux de réponse globale de 60 % et des taux de réponse complète de près de 35 % [1, 45]. Elle peut être réalisée en adjuvant : elle réduit les récurrences de 28 % et les décès de 21 % [26, 27]. Elle peut aussi l'être en néo-adjuvant, surtout lorsque l'état général n'est guère favorable : dans ce cas, elle permet le plus souvent une réduction tumorale qui facilite la radiothérapie.

La chimiothérapie adjuvante après 70 ans relève d'indications exceptionnelles, chez des femmes en très bon état général.

3.3. *Reconstruction mammaire (RM)*

Si le traitement des cancers du sein fait de moins en moins appel à la mastectomie, il reste néanmoins un certain nombre de contre-indications au traitement conservateur (cf. plus haut).

La RM peut être intégrée chaque fois que possible dans la démarche carcinologique ; elle est d'ailleurs reconnue à ce titre par les organismes de l'assurance maladie.

Elle ne constitue en aucun cas un geste « systématique », à l'occasion ou au décours d'une mastectomie : elle n'est réalisée qu'à la demande de la patiente qui garde une liberté totale de décision et qui doit être parfaitement informée. Le moment de la RM reste quant à lui une affaire de cas particuliers, et parfois une affaire d'écoles : elle peut être *immédiate* (c'est-à-dire réalisée en même temps que la mastectomie) ou *différée* (réalisée immédiatement après la fin des traitements du cancer du sein ou parfois quelques années après la mastectomie).

Il est enfin très important de souligner que des études portant sur un nombre important de cas ont montré que la RM ne porte préjudice ni à la surveillance locorégionale ni au pronostic (local comme général).

3.3.1. Les différentes techniques de RM

Il existe plusieurs options thérapeutiques selon que l'on utilise seulement une prothèse ou un lambeau.

- La reconstruction prothétique simple

Les prothèses sont toujours entièrement placées en arrière d'une couverture musculaire constituée par le grand pectoral en haut, par le grand dentelé, le grand oblique et l'aponévrose du grand droit au dessous et en dehors.

Leur principal inconvénient reste l'apparition (dans 15 % des cas) d'une « contracture », dont l'importance augmente en milieu irradié et est imprévisible dans les autres cas ; cette rétraction fibreuse des tissus péri-prothétiques peut entraîner une déformation et une modification de consistance du sein reconstruit.

Un seul type de prothèse peut désormais être utilisé : les prothèses en silicone, gonflées avec du sérum physiologique, à membrane épaisse et surface le plus souvent texturée. Dans certains cas, une distension cutanée par l'intermédiaire d'un expandeur (prothèse à remplissage progressif) peut être utilisée avant la mise en place d'une prothèse définitive ; cette technique est contre-indiquée en cas d'antécédent de radiothérapie thoracique.

- Les lambeaux musculocutanés

Il en existe deux principaux :

- a. Le lambeau de grand dorsal

L'intervention consiste à prélever une palette cutanée pédiculée sur le muscle grand dorsal, au dessous de l'omoplate ; une prothèse est pratiquement toujours nécessaire.

Il a l'avantage de sa grande fiabilité sur le plan vasculaire qui en fait un lambeau très sûr, de laisser une cicatrice dorsale (horizontale, parallèle au bord externe du muscle lui-même, voire oblique en bas et dehors) en général facilement dissimulable et non visible par la patiente, enfin de donner un résultat esthétique satisfaisant dans 75 % des cas environ.

Ses inconvénients sont en fait ceux des prothèses, avec le risque de voir se constituer une coque périprothétique qui modifie de façon plus ou moins importante la forme et la consistance du sein reconstruit, source d'asymétrie entre les deux seins; par ailleurs le lambeau perd toute sensibilité au début, et la sensibilité qu'il retrouve progressivement n'est jamais normale.

b. Le lambeau de grand droit abdominal ou TRAM (*Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap*)

Il remplace de plus en plus souvent le lambeau de grand dorsal. Il permet de reconstruire le sein en utilisant la peau et la graisse sous-ombilicales (qui perd ici aussi sa sensibilité), ce qui permet de reconstituer le volume du sein grâce à un modelage adéquat des tissus transposés.

Il permet une reconstruction plus satisfaisante parce que plus naturelle (un effet de ptose peut être reproduit), plus symétrique et sans prothèse; par contre il représente une technique plus lourde, relativement délabrante pour la paroi abdominale et nécessitant le plus souvent une réparation de la paroi abdominale avec une plaque de Mersylène®. Une rééducation appropriée (muscles transverses et obliques de l'abdomen) est nécessaire en post-opératoire.

- La reconstruction de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) et la symétrisation du sein opposé

C'est un temps important dans l'impression finale de symétrie, intervenant de façon évidente dans le résultat esthétique final. La symétrisation controlatérale permet en outre d'avoir un examen histologique au niveau du sein opposé et parfois de découvrir un cancer controlatéral latent (dans environ 5 % des cas dans certaines séries).

3.3.2. *Le choix de la technique de RM*

Il peut être fait en fonction des paramètres suivants: l'âge de la patiente; l'importance de la perte de substance à combler après la mastectomie; l'état de la peau lorsqu'elle a été irradiée, de sa trophicité, de sa souplesse et de sa laxité; la morphologie de la patiente, sa corpulence, le volume et la ptose du sein controlatéral; les possibilités techniques particulières à chaque patiente telle que la présence ou non d'un pédicule fonctionnel du grand dorsal, d'une cicatrice abdominale de Pfannenstiel ou d'un abdomen pluricicatriciel; et bien sûr, l'avis de la patiente.

Ainsi :

- La reconstruction prothétique simple, technique de réalisation la plus simple, doit être privilégiée chaque fois que possible; la peau doit être souple, élastique et sans rétraction, le muscle grand pectoral ne doit pas être atrophié et un traitement antérieur par radiothérapie au niveau de la paroi thoracique contre-indique l'intervention. Elle a cependant ses limites,

permettant la reconstruction d'un sein de volume relativement réduit, de forme assez ronde et non ptosée, donc plus ou moins naturelle, de consistance relativement ferme.

– Les lambeaux musculocutanés sont préférentiellement réservés aux femmes présentant des séquelles radiodystrophiques ou lorsque le plan musculaire (grand pectoral et grand dentelé) est insuffisant pour assurer une bonne couverture en avant de la prothèse.

3.3.3. *Le moment de la RM : immédiate ou différée ?*

Il varie selon les équipes. Globalement, la RM immédiate comporte un taux de complications un peu plus élevé et un taux de satisfaction des patientes un peu moins élevé qu'avec la RM différée (les patientes ne connaissant pas l'étape de la mutilation que représente la mastectomie). Elle réduit par contre considérablement le traumatisme de l'amputation.

À notre avis :

– La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est tout à fait indiquée pour les CCIS ou les carcinomes micro-invasifs, ainsi que les récidives locales après traitement conservateur ; en d'autres termes, elle ne doit être proposée que lorsqu'elle n'entraîne pas de morbidité surajoutée et qu'elle s'intègre parfaitement dans les protocoles de traitement des cancers du sein.

– La reconstruction mammaire différée est préférable lorsque la mastectomie est précédée (néo-adjuvant) ou suivie (adjuvant) par une chimiothérapie ; il pourrait en effet être préjudiciable que la survenue de complications post-opératoires retardent la mise en route ou la reprise d'une chimiothérapie (selon la littérature, le taux de dépose précoce de la prothèse (< 2 mois) varie de 1,1 à 18 %, ce dernier chiffre paraissant inacceptable). Lorsqu'une radiothérapie est prévue après la mastectomie, il nous paraît également souhaitable de différer la reconstruction mammaire : la radiothérapie est possible après RMI, mais le résultat esthétique s'en trouvera le plus souvent altéré. Dans tous les cas, la priorité doit en effet être donnée au traitement du cancer.

Au total,

– la reconstruction mammaire est entrée dans la panoplie des traitements des cancers du sein, d'autant plus qu'elle ne gêne pas la surveillance et ne modifie pas le pronostic de la maladie ;

– elle permet de transformer le vécu de la mastectomie chez les femmes concernées, rendant la mastectomie plus acceptable et facilitant le retour à une vie aussi normale que possible.

4. Surveillance du cancer du sein traité

Nous avons retenu ici les conclusions de la conférence de consensus organisée par la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire à Lyon en novembre 1991.

4.1. La surveillance locorégionale

C'est la plus utile car elle est susceptible d'influer sur la survie et le confort des patientes.

Les recommandations de cette conférence sont les suivantes :

- Réalisation d'un examen clinique 2 à 3 fois par an la première année, tous les 6 mois ensuite ; il porte sur les deux seins, la paroi thoracique, les aires ganglionnaires satellites, ainsi que sur les sites métastatiques les plus fréquemment rencontrés (os, poumons, foie, parties molles par ordre de fréquence décroissant) ; les examens peuvent ensuite être espacés à partir de la cinquième année, les récurrences locales étant moins fréquentes à partir de ce délai.

- Pratique de l'auto-examen, ce qui impose une éducation de la patiente ; en cas d'anomalie, cet examen doit conduire à une consultation rapide.

- Réalisation de la première mammographie 6 mois après la fin du traitement ; elle est ensuite répétée tous les ans. À partir de la cinquième année, chez les femmes de plus de 50 ans, la fréquence rejoint celle du dépistage dans la population générale, sauf si la surveillance est difficile (seins radiologiquement denses par exemple).

4.2. La surveillance générale

Toute consultation de surveillance doit comporter la recherche d'éventuels symptômes de métastases, de séquelles thérapeutiques et un examen clinique complet de la patiente. Plus de 80 % des métastases sont découvertes par l'interrogatoire et l'examen clinique [5].

La surveillance paraclinique systématique (notamment radiographie pulmonaire, échographie hépatique et scintigraphie osseuse) n'est pas recommandée. Aucune recommandation n'est faite en ce qui concerne le dosage du CA 15-3.

Chez toutes malades devenant symptomatiques, les symptômes doivent être pris en considération. Les examens à réaliser en première intention sont en cas de symptômes :

- osseux : une scintigraphie osseuse ;
- pulmonaire : une radiographie thoracique ;
- hépatique : une échographie hépatique ;
- cérébral : un scanner cérébral.

Les bases de cette surveillance reposent sur le fait que la découverte de métastases conduit à un traitement qui ne peut être que palliatif; de ce fait, le faible intérêt de découvrir précocement des métastases doit être mis en balance avec le coût financier représenté par des examens trop nombreux et d'indication injustifiée. Toutefois cette attitude raisonnée et parcimonieuse deviendrait obsolète si l'efficacité d'un traitement précoce devait être démontrée.

4.3. La surveillance locale après RM

Elle ne présente guère de particularités, et les seules différences viennent uniquement de la présence éventuelle d'une prothèse.

Les récidives locales sont pratiquement toujours superficielles, situées en avant de la prothèse, exceptionnellement en arrière; elles sont donc facilement accessibles à l'examen clinique.

Pour ce qui est de la surveillance mammographique, celle-ci nécessite une technique adaptée; l'incidence la plus intéressante est le profil externe costal, montrant à la fois la prothèse et les tissus adjacents; la mammographie numérique permet de rendre visibles des lésions masquées par l'implant; quand une lésion est palpée cliniquement, des clichés tangentiels sont utiles. Seules les lésions sous-cutanées sont détectables radiologiquement, alors que les récidives intramusculaires ne le sont qu'à partir d'une taille importante. Les lésions de siège interne sont difficilement accessibles à l'examen mammographique.

En cas d'anomalie, l'échographie peut être utile pour préciser les caractéristiques de l'image (y compris lorsqu'elle est intramusculaire) vers la bénignité ou la malignité (l'étude doppler couleur peut constituer un appoint diagnostique complémentaire) et, le cas échéant, de guider l'aiguille de ponction sans risquer d'atteindre la prothèse.

En cas d'impossibilité de conclure, le scanner ou l'IRM, avec injection intraveineuse rapide de gadolinium, peuvent aider au diagnostic différentiel entre une zone fibreuse bénigne et une zone suspecte de malignité, qui se rehausse de façon précoce et intense.

CONCLUSION

Les traitements du cancer du sein ont beaucoup évolué et évolueront encore. Cette évolution vient d'une meilleure prise en compte de l'histoire naturelle de la diffusion de la maladie: elle doit privilégier chaque fois que possible les traitements conservateurs, dont la technique et les indications

doivent être rigoureuses, tout en donnant la préférence à toutes techniques réduisant la morbidité des traitements (exemples : techniques « conservatrices » de curage ou absence de radiothérapie après un curage axillaire complet). Les traitements radicaux sont réservés aux autres cas. Les traitements chirurgicaux ont par ailleurs l'avantage, et non le moindre, de donner une foule d'informations sur le risque métastatique, dont la connaissance est précieuse pour adapter les traitements adjuvants.

Le choix d'une stratégie à visée curatrice, devant un cancer du sein, ne relève plus de l'hégémonie des chirurgiens, des radiothérapeutes ou des fondamentalistes : il relève d'une approche pluridisciplinaire dans laquelle chaque science apporte ses possibilités dans le respect des contraintes de chacune d'entre elles ainsi que dans l'intérêt des malades.

Concernant le traitement adjuvant, il persiste de nombreuses incertitudes et des questions encore non résolues.

Remerciements

Les résultats de notre expérience, présentés dans ce travail, ont pu être obtenus grâce à la collaboration étroite nous liant avec O. Le Floch, G. Calais, A. Reynaud-Bougnoux et S. Chapet, de l'équipe de la Clinique d'Oncologie et de Radiothérapie, ainsi qu'avec P. Bougnoux, membre de la Clinique d'Oncologie et de Radiothérapie et directeur du Laboratoire de Biologie des Tumeurs.

Nos remerciements s'adressent également à C. Linassier, de l'équipe d'Oncologie Médicale, pour son aide à la rédaction du paragraphe consacré à la chimiothérapie intensive.

RÉSUMÉ

Le cancer du sein est une maladie très hétérogène et les traitements doivent être adaptés à chaque cas particulier, en se basant sur des facteurs pronostiques de plus en plus nombreux et précis.

Il existe un consensus à peu près général, au moins en Europe, en faveur d'un traitement conservateur (tumorectomie) pour les tumeurs infiltrantes de moins de 3 cm de diamètre, unifocales, sans signe évolutif, pour lesquelles l'exérèse passe en zone saine et qui ne s'accompagnent pas d'une composante in situ importante. Le curage ganglionnaire axillaire est systématiquement associé à l'exérèse de la tumeur mammaire pour tous les cancers opérables. La radiothérapie participe au traitement loco-régional, avec pour objectif essentiel le contrôle loco-régional de la maladie. Elle est indispensable, même en cas de chimiothérapie adjuvante.

Le traitement adjuvant avant la ménopause (âge inférieur à 50 ans) repose avant tout sur la chimiothérapie adjuvante. Il est devenu consensuel pour les tumeurs dont la taille est supérieure à 2 cm, ayant un grade histopronostique à

BODY

3, des récepteurs hormonaux négatifs, des embolies vasculaires ou une phase S élevée, et/ou lorsqu'il existe un envahissement ganglionnaire. Les seuls cas où l'on peut penser que les traitements adjuvants ne sont pas nécessaires sont les tumeurs de moins d'un centimètre, sans envahissement ganglionnaire. La chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) permet d'apprécier la régression tumorale sous chimiothérapie, et de réduire le nombre de mastectomies au profit d'un traitement conservateur. Ses indications sont essentiellement représentées par les cancers opérables d'emblée (cancers qui de par leur taille (> 3 cm) ne peuvent bénéficier d'une chirurgie conservatrice de première intention), les cancers localement avancés (comportant un envahissement cutané et/ou pariétal, des ganglions axillaires fixés), les cancers inflammatoires. Par contre son efficacité reste à confirmer par de larges essais prospectifs. La chimiothérapie intensive est en cours d'évaluation chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire massif. Il s'agit d'une technique lourde et coûteuse, présentant un risque de morbidité faible mais réel, dont l'efficacité et les indications restent à évaluer.

Après la ménopause, le traitement adjuvant repose sur les anti-œstrogènes (tamoxifène), lorsqu'il existe des facteurs de mauvais pronostic, surtout en cas de taux élevés de RE. La chimiothérapie adjuvante après la ménopause est deux fois moins efficace sur la survie globale qu'en période d'activité génitale; elle trouve cependant des indications chez les malades ayant des facteurs de mauvais pronostic, en particulier en cas de pN1 ou RE-, surtout avant 60 ans.

Bibliographie

1. Akhtar S.S., Allan S.G., Rodger A., Chetty U.D., Smyth J.F., Leonard R.C. A 10-year experience of tamoxifen as primary treatment of breast cancer in 100 elderly and frail patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1991, 17, 1, 30-35.
2. Anderson E.D.C., Forrest A.P.M., Hawkins R.A., Anderson T.J., Leonard R.C.F., Chetty U. Primary systemic therapy for operable breast cancer. *Br. J. Cancer* 1991, 63, 561-6.
3. Antman K., Ayash L., Elias A. et coll. A phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous bone marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy. *J. Clin. Oncol.* 1992, 10, 102-110.
4. Baclesse F., Gricoureff G., Tailhefer M. Essai de rœntgenthérapie du cancer du sein suivie d'opération large. Résultats histologiques. *Bull. Assoc. Fr. de l'étude du cancer* 1939, 29, 729.
5. Belen-Ojeda M., Carden-Alonso M., Bastus R. et coll. Follow-up of breast cancer stage I and II. An analysis of some common methods. *Eur. J. Cancer. Clin. Oncol.* 1987, 23, 4, 419-29.
6. Bianco A.R., De Placido S., Gallo C. et coll. Adjuvant therapy with tamoxifen in operable breast cancer. 10 year results of the Naples (GUN) study. *Lancet* 1988, II, 1095-9.
7. Bianco A.R., Del Mastro L., Gallo C. Prognostic role of amenorrhœa induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with early breast cancer. *Br. J. Cancer* 1991, 63, 5, 799-803.

8. Bonadonna G., Rossi A., Valagussa . Adjuvant CMF chemotherapy in operable breast cancer : ten years later. *World J. Surg.* 1985, 9, 707-713.
9. Bonadonna G., Veronesi U., Brambilla C., Ferrari I., Luini A., Greco M. et coll. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990, 82, 19, 1539-45.
10. Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res.* 1992, 52, 2127-37.
11. Bonadonna G., Valagusa P., Moliterni A., et coll. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer : the results of 20 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.* 1995, 332, 901-6.
12. Bonnier P., Romain S., Lejeune C., Tubiana N., Charpin C., Martin P.M., Piana L. Le jeune âge est-il un facteur pronostique des cancers du sein? In : livre des XVIèmes Journées Nationales de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Dijon : 1994, pp 209-226.
13. Brémond A., Rouessé J., Kerbrat P., Fumoleau P. Cancer du sein : 20 ans de progrès. De l'épidémiologie au traitement, 465-477 . Paris, Publications Médicales Internationales, Lab. R. Bellon, 1994 .
14. Brincker H. Evidence of a castration-mediated effect of adjuvant cytotoxic chemotherapy in premenopausal breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1987, 5, 11, 1771-8.
15. Calais G., Berger C., Descamps P., Chapet S., Reynaud-Bougnoix A., Body G., Bougnoix P., Lansac J., Le Floch O . Conservative treatment feasibility with induction chemotherapy, surgery, and radiotherapy for patients with breast carcinoma larger than 3 cm. *Cancer* 1994, 74, 4, 1283-8 .
16. Chauvergne J., Durand M., Mauriac L. et coll. Traitement combiné de 270 cancers mammaires localement étendus : résultats d'un programme thérapeutique contrôlé. In : Jacquillat C., Weil M., Khayat D. Neoadjuvant chemotherapy. Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd, 1988, 169, 225-30.
17. Chevallier B. Le cancer du sein inflammatoire. *Bull. Cancer* 1993, 80, 1024-34.
18. Chinot O., Romain S., Martin P.M. Apport de la biologie à la décision thérapeutique : le cancer du sein en 1995. *Bull. Cancer Radiother.* 1995, 82, 225-37.
19. Cummings F.J., Gray R., Davis T.E. Adjuvant tamoxifen treatment of elderly women with stage II breast cancer. A double-blind comparison with placebo. *Ann. Intern. Med.* 1985, 103, 324-9.
20. De La Rochefordière A., Asselin B., Campana F. et coll. Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993, 341, 1039-43.
21. De Lena M., Zucali R., Viganotti G., Valagussa P., Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1978, 1, 53-9.
22. Delozier T., Julien J.P., Juret P. et coll. Adjuvant tamoxifen in post menopausal breast cancer : preliminary results of a randomized trial. *Breast Cancer Res. Treat.* 1986, 7, 105-10.
23. De Vita V.T., Henney J.E., Stonhill E. Cancer mortality : the good news . In : Jones S.E., Salmon S.E. (eds). *Adjuvant Therapy of Cancer II*, Philadelphia; J.B. Lippincott, 1979, pp 212-216.
24. De Vita V.T. Primary chemotherapy can avoid mastectomy, but there is more to it than that. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990, 82, 19, 1522-1524.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319, 1681-1692.
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immune therapy : 133 randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992, 339, 1, 1-38.
27. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic or immunotherapy. *Lancet* 1992, 339, 1-15, 71-85.
28. Eidne K.A., Flanagan C.A., Harris N.S.,

- Millar R.P. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) binding sites in human breast cancer cell lines and inhibitory effects of GnRH antagonists. *Clin. Endocrinol. Review* 1987, 64, 425-432.
29. Enquête permanente cancer 1975/1986. Monographie des cancers du sein. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. Doin Ed., Paris.
30. Feldman L.D., Hortobagyi G.N., Budzar A.U., Ames F.C., Blumenschein G.R. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986, 46, 2578-2581.
31. Fischer B., Wolmark N., Bauer M. et coll. The accuracy of clinical staging and a limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1981, 152, 756-772.
32. Fischer B., Bauer M., Margolese R., Poisson R., Pilch Y., Redmond C. et coll. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 665-673.
33. Fischer B., Redmond C., Fischer E.R., Bauer M., Wolmark N., Wickerham L., Deutsch M., Montague E., Margolese E., Foster R. Ten-year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without irradiation. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 674-678.
34. Fischer B., Wolmark N. Conservative surgery : the american experience. *Semin. Oncol.* 1986,13, 425-33.
35. Fischer B., Redmond C., Dimitrov N.V. et coll. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor negative tumor. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320, 473-8.
36. Fischer B., Redmond C., Poisson R. Eight years results of a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320, 822-8.
37. Fischer B., Wickerham D.L. Preoperative systemic therapy for the treatment of primary breast cancer. In : Powles T.J., Smith I.E. *Medical management of breast cancer.* Martin Dunitz, London, 1991, 281-6.
38. Fischer E., Swamidoss S., Lee Ch., Fischer B. Detection of occult axillary metastases in breast cancer. *Cancer* 1978, 42, 2025-2031.
39. Garnier J.M., Hamy A., Classe J.M. et coll. Une nouvelle approche du creux axillaire. Lymphadénectomie axillaire fonctionnelle et capitonage. *J. Gynécol. Obstet. Biol. Reprod.* 1993, 22, 3, 237-42.
40. Hryniuk W., Bush H. The importance of dose-intensity in chemotherapy for advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1984, 2, 1281-8.
41. Hryniuk W., Levine M.N. Analysis of dose-intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1986, 4, 1163-70.
42. Jacquillat C., Weil M., Baillet F., et coll. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990, 66, 119-29.
43. Keynes G. Breast cancer. In : *The Gates of Memory.* Oxford University Press. Oxford 1981, 211-8.
44. Mansour E.G., Gray R., Shatila A.H. et coll. Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320, 485-90.
45. Margolese R.G., Foster R.S. Tamoxifen as an alternative to surgical resection for selected geriatric. Patients with primary breast cancer. *Arch. Surg.* 1989, 124, 548-50.
46. Mauriac L., Durand M., Avril A., Dillhuyd J.M. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. *Annal. Oncol.* 1991, 2, 5, 347-54.
47. Mauriac L. Chimiothérapie première des cancers du sein. *Bull. Cancer Radiother.* 1995, 82, 158-67.
48. Nemoto T., Vana J., Natarajan N., Bedwani R., Mettlin C. Observations on short-term and long-term surveys of breast cancer by the American College of Surgeons. I. Significance of the number of axillary nodes and II. Estrogen receptor

- assay in the US in 1977. *Int. Adv. Surg. Oncol.* 1981, 4, 209-39.
49. Nixon A.J., Neuberger D., Hayes D.F. et coll. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1994, 12,5, 888-94.
 50. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation (NATO). Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Lancet* 1983, I, 257-60.
 51. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation (NATO). Controlled trial of tamoxifen as single adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Lancet* 1985, I, 836-9.
 52. Nolvadex Adjuvant Trial Organisation (NATO). Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in the management of early breast cancer. *Br. J. Cancer* 1988, 57, 608-11.
 53. Peters W.P., Ross M., Vredenburg H. et coll. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1993, 11, 1132-43.
 54. Ragaz J., Jackson S., Wilson K., Plenderleith I.H. et coll. Randomized study of locoregional radiotherapy and ovarian ablation in premenopausal patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1988, 7, 45.
 55. Richards M.D., O'Reilly S.M., Howell A., Rubens R.D. Adjuvant CMF in node positive breast cancer : Guy's/Manchester trial at 8 years. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1990, 9, 18.
 56. Rose D.P., Davis T.E. Ovarian function in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Lancet* 1977, ii, 1174-6.
 57. Rutqvist L.E., Cedermark B., Glas U. et coll. The Stockholm Trial on adjuvant tamoxifen in early breast cancer. Correlation between estrogen receptor level and treatment effect. *Breast Cancer Res. Treat.* 1987, 10, 255-66.
 58. Salmon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A. et coll. Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987, 235, 177-182.
 59. Scholl S.M., Fourquet A., Asselain B. et coll. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast cancer conserving surgery : preliminary results of a randomised trial : S6. *Eur. J. Cancer* 1994, 30A, 5, 645-52.
 60. Schpall E.J., Cagnoni P., Bearman S.I. et coll. High-dose therapy with autologous hematopoietic support for the treatment of high-risk breast cancer. *ASCO Educational Book* 1995, pp 347-51.
 61. Scottish Cancer Trials Office (MRC). Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer : the Scottish Trial. *Lancet* 1987, II, 171-5.
 62. Semiglazov V.F., Topuzov E.E., Bavli J.L. et coll. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann. Oncol.* 1994, 5, 591-5.
 63. Smith I.E., Jones A.L., O'Brien M.E.R., McKinna J.A., Sacks N., Baum M. Primary medical (neoadjuvant) chemotherapy for operable breast cancer. *Eur. J. Cancer* 1993, 29A, 1796-9.
 64. Suzanne F., Finkeltin F.A., Lemery D., Emering C. A new non traumatic technique about axillary lymphadenectomy using fat and lymph nodes suction aspiration. A study of thirty cases. *Breast Cancer Res. Treat. (abstract 231)* 1993, 27, 1/2, 188.
 65. The Ludwig Breast Cancer Study Group. Combination chemotherapy for node positive breast cancer. Inadequacy of a single perioperative cycle. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319, 677-83.
 66. Tristan H., Serin D., Hazebrucq V., Bokobsa J., Elbaz P. Imagerie des prothèses et plasties mammaires, 139-148. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1994.
 67. Veronesi V., Banfi A., Salvadori B. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer. Long term results of a randomized trial. *Eur. J. Cancer* 1990, 26, 668-70.
 68. Wood W.C. et coll. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II node positive breast carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1994, 330, 1253-9.