



La surveillance des cancers du sein après traitement : pourquoi je fais des examens complémentaires ?

Follow-up of breast cancer; why I do adjuvant testing examinations?

Mots clés : Cancer du sein, Surveillance post-thérapeutique.

Keywords : Breast cancer, Breast cancer, Follow-up after treatment.

M. Namer⁽¹⁾, J. Gligorov⁽²⁾

La prise en charge d'un cancer du sein pourrait être divisée en trois périodes de durée inégale :

- diagnostic du cancer et établissement des paramètres pronostiques et prédictifs ;
- prise en charge locorégionale et bilan d'extension suivi du traitement adjuvant systémique ;
- surveillance.

La durée et le contenu de chacune de ces périodes ont varié dans le temps et en fonction du profil biologique du cancer du sein traité.

- Le diagnostic d'un cancer du sein était établi, il y a une ou deux décennies, sur la base de l'aspect clinique, conforté par une imagerie spécifique (mammographie, échographie), parfois accompagné d'une confirmation obtenue par une ponction cytologique (trépied diagnostique). Actuellement, le bilan radiologique diagnostique s'enrichit, et parfois accompagné d'une IRM. Par ailleurs, il est admis qu'une biopsie préopératoire est nécessaire afin de pouvoir connaître certains paramètres pronostiques et prédictifs qui pourraient influencer la prise en charge locorégionale.

- La prise en charge locorégionale actuelle est prolongée par la recherche du ganglion sentinelle et/ou par une reconstruction mammaire immédiate ou retardée. Les chimiothérapies adjuvantes, auparavant menées sur un an, ne durent plus que 6 mois, mais les hormonothérapies adjuvantes ont vu leur durée passer de 1 à 2 ans, puis à 5 ans et, main-

1. Centre Antoine-Lacassagne, Nice. Centre azuréen de cancérologie, Mougins.

2. Hôpital Tenon, 1, rue de la Chine, 75020 Paris.

tenant, dans certains cas, à 10 ans, depuis que l'on a découvert le bénéfice engendré par l'hormonothérapie retardée. Toute cette période est parfois précédée d'un traitement néoadjuvant.

• Comme l'indique le titre de cet article, la surveillance commence, théoriquement, après le traitement du cancer du sein. Mais un flou subsiste quant au moment du début de la surveillance : commence-t-elle juste après la chirurgie d'exérèse, à la fin de la chimiothérapie adjuvante, ou après 5 ou 10 ans d'hormonothérapie adjuvante ?

Objectifs de la surveillance

La surveillance vise plusieurs objectifs :

– mettre en évidence une possible récurrence locorégionale dans le sein homolatéral ou le sein controlatéral, ce qui aboutirait à envisager son exérèse ;

– diagnostiquer précocement une récurrence à distance : parce que la récurrence sera diagnostiquée plus tôt qu'elle ne l'aurait été par le hasard d'une consultation ou d'un symptôme, l'oncologue espère une amélioration des taux de rémission obtenus, un meilleur contrôle des symptômes, une amélioration de la survie sans reprise évolutive et une amélioration de la survie globale des patientes ;

– détecter les possibles complications secondaires aux traitements adjuvants effectués ;

– évaluer le retentissement psychosocial de la maladie et améliorer la qualité de vie des patientes ;

– fournir des renseignements utiles pour la connaissance de la période postthérapeutique locorégionale ;

– maintenir un contact entre l'équipe soignante et la patiente : durant les phases thérapeutiques initiales, la patiente est entourée par de nombreux médecins qui prennent en charge successivement chacune de ces étapes. Dès la fin de la chimiothérapie adjuvante, la patiente se trouve dans une situation plus calme ne nécessitant que des consultations plus espacées, parfois avec des médecins différents de ceux qui se sont occupés d'elle au début. Elle peut alors éprouver un sentiment d'abandon.

Moyens utilisés pour la surveillance

Outre la consultation clinique, on peut distinguer :

– la surveillance locorégionale, qui consiste principalement, en une mammographie et une échographie bilatérales des seins ;

– la surveillance systémique, qui varie selon les oncologues et le cancer du sein traité, et qui comporte, plus ou moins, une radiographie ou un scanner des poumons, une échographie ou un scanner abdominal, une scintigraphie osseuse et, enfin, un bilan biologique comportant un bilan hématologique, une évaluation des fonctions hépatique et rénale et un dosage d'un marqueur sérologique comme le CA 15.3. Dans certains cas particuliers, un scanner cérébral est demandé.

Variabilité de la situation

Les cancers que l'on surveille varient :

- par leur taille (du T1 au T3) et par leur atteinte ganglionnaire (N - et N +) ;
- par leur hormonodépendance suivant l'état des RE et des RP ;
- par leur taux de prolifération (grade histologique, index de marquage, Ki 67) ;
- par l'hyperexpression éventuelle du récepteur HER2 ;
- par la mutation éventuelle d'un gène comme BRCA1 ou BRCA2.

Les récidives que l'on recherche varient :

– dans leur localisation : locorégionales (homo- ou controlatérales) ou à distance (squelette ou viscères) ;

– dans leur rapidité d'apparition (durant les 3 ou 5 premières années ou après 5 ans).

Il y a néanmoins certaines prédiagnostics :

- les cancers lobulaires rechutent plus souvent sur les séreuses ;
- les cancers hormonosensibles provoquent plus souvent des métastases osseuses ;
- les cancers qui surexpriment HER2 présentent plus fréquemment des métastases cérébrales.

Dimension du problème

Le nombre de cancers du sein est important et augmente régulièrement (premier cancer de la femme). Les techniques d'imagerie performantes et la pénétration, de plus en plus importante de la notion de dépistage individuel ou organisé aboutissent à un diagnostic de plus en plus précoce : la surveillance commence donc plus tôt. Par ailleurs, on n'a jamais pu isoler de sous-population qui n'aurait pas de récurrence possible : tous les cancers diagnostiqués et traités doivent être surveillés.

La durée de la période de surveillance, qui était traditionnellement de 5 ans, augmente régulièrement. La méta-analyse d'Oxford de 1995, publiée en 1998, a montré que les taux de rechute et de mortalité sont aussi élevés après 5 ans qu'avant cette période [1]. Durant les 5 premières années, les paramètres pronostiques habituels régissent le risque de rechute : les cancers N + ou RE (-) vont plus souvent rechuter que les cancers N (-) ou RE +. Après 5 ans, il n'y a pas de différence significative suivant l'état ganglionnaire, et les tumeurs RE + récidivent plus souvent que les tumeurs RE (-) [2]. Cette notion a également été notée dans le suivi à long terme de plus de 1 500 cancers opérés à Houston [3] : les récidives tardives ont été observées plus souvent chez les patientes ménopausées ($p = 0,01$) qui avaient une tumeur RE + ($p < 0,001$). Entre 5 et 10 ans (**tableau I**), le grade histologique, qui est un paramètre de prolifération, va influencer le taux de rechute et de décès [4].

Hypothèse de bénéfice d'une surveillance plus intense : essais thérapeutiques

Deux essais thérapeutiques randomisés, conduits par Givio [5] et Rosselli Del Turco [6], ont été réalisés en Italie dans ce but. Ils ont comparé une consultation clinique tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant les 3 années suivantes plus une mammographie annuelle, versus la même surveillance accompagnée d'un bilan sanguin explorant la fonction hépatique (à chaque consultation) plus une radiographie des poumons tous les 6 mois, une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse tous les ans. La méta-analyse de ces deux essais [7], réalisée par la réunion des dossiers des patientes, concerne 2 563 femmes.

La surveillance intensive a mis en évidence davantage de rechutes dans l'étude Givio : 31 % versus 21 %. Cette information n'a pas été recherchée dans la deuxième étude. Cette notion est rapportée dans de nombreuses études prospectives non randomisées [8, 9].

L'analyse de la survie des populations surveillées d'une manière différente (intensive versus non intensive) n'a pas montré de différence significative ni dans la population globale (**tableau II**), ni dans les sous-populations distinguées selon l'âge des patientes (**tableau III**), la taille de la tumeur (**tableau IV**) ou l'état ganglionnaire (**tableau V**).

La survie sans rechute des patientes qui ont eu une surveillance intensive versus non intensive ne montre pas non plus de différence quelle que soit la population envisagée : population globale (**tableau VI**), populations distinguées selon l'âge des patientes (**tableau VII**), la taille des tumeurs (**tableau VIII**) ou l'état ganglionnaire (**tableau IX**).

Ces deux études montrent donc, à l'évidence, que la surveillance "intensifiée" de la période postthérapeutique est responsable, certes, de la découverte d'un plus grand nombre de rechutes, mais n'arrive pas à améliorer la survie sans rechute et la survie globale. La surveillance recommandée pourrait donc se restreindre à une consultation clinique (dont la fréquence reste à établir) associée à une mammographie annuelle.

Ces conclusions ont été reprises par de nombreuses recommandations comme celles publiées par l'Anaes 2000, l'ASCO 1999 et 2000, l'*Australasian* 1997, le BCCA 2001, la *Canadian Medical Association* 1998, l'ESMO 2001 et l'ICSI 2003 (voir "Recommandations publiées", en fin de bibliographie).

Il faut néanmoins noter que ces essais ont été initiés dans les années 1980 et que, depuis, les découvertes de nouvelles drogues, de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie pourraient peut-être en modifier les résultats. Par ailleurs, ils n'avaient pas inclus le dosage de marqueurs sérologiques comme le CA 15.3.

Qui doit faire la surveillance ?

Une fois défini le contenu optimal d'une surveillance, la question était de savoir qui devait la faire.

TABLEAU I. Facteurs de risque de rechute en fonction du délai depuis le traitement.

Taille (mm)	Rechutes entre 5 et 10 ans (%)			Décès entre 5 et 10 ans (%)		
	grade I	grade II	grade III	grade I	grade II	grade III
0,1-10	2	5	12	3	4	9
11-20	3	13	10	1	6	7
21-50	5	12	4	6	17	15

TABLEAU II. Survie à 5 ans (population totale).

	Suivi non intensif	Suivi intensif	Peto – odds ratio (IC 95%)
Givio	102/665	116/655	0,86 (0,66-1,12)
Rosselli Del Turco	123/621	117/622	1,06 (0,82-1,36)
Total			0,96 (0,80-1,15)

TABLEAU III. Survie à 5 ans suivant l'âge.

	Suivi non intensif	Suivi intensif	Peto – odds ratio (IC 95%)
< 40 ans			
Givio	12/63	12/68	1,13 (0,51-2,53)
Rosselli Del Turco	16/61	20/80	1,05 (0,54-2,04)
Total			1,08 (0,65-1,80)
> 40 ans			
Givio	90/602	104/587	0,83 (0,63-1,10)
Rosselli del Turco	107/560	97/542	1,08 (0,82-1,42)
Total			0,95 (0,78-1,16)

TABLEAU IV. Survie à 5 ans suivant la taille tumorale.

	Suivi non intensif	Suivi intensif	Peto – odds ratio (IC 95%)
T1			
Givio	27/335	29/322	0,92 (0,54-1,55)
Rosselli Del Turco	20/245	30/254	0,69 (0,39-1,20)
Total			0,80 (0,55-1,17)
T2			
Givio	67/296	81/311	0,84 (0,61-1,16)
Rosselli del Turco	66/294	62/285	1,03 (0,73-1,45)
Total			0,92 (0,71-1,17)
T3			
Givio	7/20	6/17	1,05 (0,35-3,14)
Rosselli Del Turco	35/66	24/64	1,55 (0,93-2,59)
Total			1,44 (0,91-2,30)

TABLEAU V. *Survie à 5 ans suivant l'état ganglionnaire.*

	Suivi non intensif	Suivi intensif	Peto – odds ratio (IC 95 %)
N -			
Givio	38/374	26/365	1,46 (0,89-2,38)
Rosselli Del Turco	29/318	24/322	1,23 (0,72-2,11)
Total			1,35 (0,94-1,94)
N +			
Givio	64/291	90/290	0,68 (0,49-0,93)
Rosselli del Turco	94/303	93/300	1,01 (0,75-1,34)
Total			0,84 (0,68-1,04)

TABLEAU VI. *Survie sans rechute à 5 ans (population totale).*

	Suivi non intensif	Suivi intensif	Peto – odds ratio (IC 95 %)
Givio	126/665	116/655	0,96 (0,75-1,24)
Rosselli Del Turco	162/621	117/622	0,75 (0,60-0,95)
Total			0,84 (0,71-1,00)

TABLEAU VII. *Survie sans rechute à 5 ans suivant l'âge des patientes.*

	Suivi non intensif	Suivi intensif	Peto – odds ratio (IC 95 %)
< 40 ans			
Givio	17/63	15/68	1,26 (0,63-2,52)
Rosselli Del Turco	16/61	28/80	0,75 (0,41-1,37)
Total			0,94 (0,59-1,47)
> 40 ans			
Givio	109/602	111/587	0,93 (0,63-1,10)
Rosselli del Turco	109/560	134/541	0,76 (0,82-1,42)
Total			0,84 (0,70-1,01)

Si la mammographie annuelle semble représenter l'axe principal de la surveillance, elle est habituellement associée à une consultation clinique. Qui doit faire ces consultations ? Cette interrogation a été prise en compte par l'étude de Grunfeld [10, 11], réalisée en Angleterre. Deux-cent quatre-vingt quinze (295) patientes présentant un cancer du sein de stade 1, 2 ou 3 ont été invitées à participer à une randomisation entre une surveillance effectuée en milieu hospitalier par l'oncologue (n = 148) ou au cabinet du médecin traitant (n = 148). La surveillance consistait en des examens cliniques répétés (tous les 3 mois durant la première année, puis tous les 6 mois pendant 4 ans). Une formation spécifique du médecin traitant avait été réalisée à cette occasion. Le renvoi de la patiente à l'oncologue était possible si le médecin traitant avait le moindre doute. Les objectifs principaux étaient le temps nécessaire pour diagnostiquer une rechute à partir de la découverte d'un symptôme et la qualité de vie des patientes incluses dans l'essai.

TABLEAU VIII. *Survie sans rechute à 5 ans suivant la taille tumorale.*

	Suivi non intensif	Suivi intensif	Peto – odds ratio (IC 95%)
T1			
Givio	35/335	39/322	0,85 (0,54-1,35)
Rosselli Del Turco	26/245	43/254	0,60 (0,38-0,97)
Total			0,72 (0,52-1,00)
T2			
Givio	81/296	83/311	1,00 (0,73-1,35)
Rosselli del Turco	68/294	91/285	0,69 (0,51-0,95)
Total			0,83 (0,67-1,04)
T3			
Givio	8/20	4/17	1,78 (0,57-5,57)
Rosselli Del Turco	29/66	23/64	1,26 (0,73-2,18)
Total			1,35 (0,82-2,21)

TABLEAU IX. *Survie sans rechute à 5 ans suivant l'état ganglionnaire.*

	Suivi non intensif	Suivi intensif	Peto – odds ratio (IC 95%)
N (-)			
Givio	42/374	42/365	0,97 (0,63-1,49)
Rosselli Del Turco	33/318	46/322	0,71 (0,72-2,11)
Total			1,35 (0,94-1,94)
N +			
Givio	84/291	84/290	0,68 (0,49-0,93)
Rosselli del Turco	92/303	116/299	1,01 (1,75-1,34)
Total			0,84 (0,68-1,04)

Dans le milieu hospitalier, 15/148 rechutes ont été découvertes et la durée médiane pour leur diagnostic à partir du symptôme a été de 21 jours. Le médecin traitant en a trouvé 10/148. La durée médiane nécessaire pour le diagnostic a été de 22 jours. La qualité de vie s'est dégradée dans les deux bras, de façon égale. La conclusion de cette étude était que la surveillance pouvait être prise en charge par le médecin traitant de la patiente.

Utilité de la consultation clinique et de son rythme

Une fois la mammographie réalisée, qu'apporte la consultation clinique, qu'elle soit faite par l'oncologue ou par le médecin traitant ? Le rythme de cette consultation varie beaucoup suivant les équipes et leur disponibilité.

Une étude randomisée menée par Gulliford [12] a essayé de répondre à cette question. Cent quatre-vingt seize (196) patientes asymptomatiques ayant terminé leur traitement

locorégional ont accepté de pratiquer une autopalpatation mammaire mensuelle associée à une mammographie de surveillance, tous les ans pendant 5 ans, puis tous les 2 ans en cas de tumorectomie, ou tous les 2 ans depuis la seconde année en cas de mammectomie. Elles ont été randomisées entre deux bras : consultations systématiques régulières (tous les 3 mois durant la première année, puis tous les mois la seconde année, puis tous les 6 mois de l'année 3 à 5) dans un bras, versus consultation annuelle par l'oncologue associée à des consultations du médecin traitant à la demande de la patiente, dans l'autre. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux bras.

Discussion

On a vu, à la suite des deux essais italiens, que la surveillance ne gagnait pas à être intensifiée puisqu'elle n'améliore pas la survie. Une consultation clinique régulière associée à une mammographie semble suffisante et optimale. Cette consultation pourrait d'ailleurs n'être réalisée que par le médecin traitant. De plus, il n'est pas utile qu'elle soit régulière et programmée. Elle rend le même service quand elle ne se fait qu'à la demande de la patiente.

En fin de compte, la mammographie annuelle reste le seul examen qui soit reconnu utile par tout le monde. Cette mammographie servira à découvrir et à opérer les récidives sur le sein homo- ou controlatéral. Malgré ce sentiment de consensus général, il n'a jamais été démontré que cette recherche et ces exérèses aient amélioré la survie sans rechute ou la survie globale de ces patientes !

Étant donné que tout repose sur les résultats de ces deux essais italiens, peut-on les considérer comme éternels et universels ?

Ces essais ont été conçus il y a 20 ans. Ils sous-entendent que, quel que soit le moment où l'on découvre et où l'on traite une rechute, qu'elle soit petite, parce que découverte tôt, ou grosse, parce que découverte plus tard par l'apparition d'un symptôme, l'oncologue ne va être d'aucune efficacité supplémentaire. Il est important de noter que les résultats sont identiques pour les deux essais séparément et pour leur méta-analyse. Ces résultats sont retrouvés dans l'analyse des sous-groupes caractérisés par l'âge des patientes, les tailles de leurs tumeurs ou l'atteinte ganglionnaire. Ils n'ont pas été analysés par rapport à des paramètres de prolifération.

Il est regrettable que ces essais donnent très peu de précisions sur les traitements qui ont été effectués lors de la découverte de la rechute. Il aurait été utile de connaître les relations de sensibilité et/ou de résistance entre les traitements adjuvants éventuels et les traitements proposés quand la rechute a été découverte.

De nombreuses publications récentes, en situation adjuvante ou métastatique, pourraient remettre en question ces conclusions.

Situation adjuvante

Les traitements effectués ont comme cible les micrométastases. De nombreux essais ont montré que le choix du bon traitement améliore la survie.

- Les chimiothérapies à base d'anthracyclines améliorent la survie quand elles sont comparées aux chimiothérapies sans anthracyclines [13]. Les chimiothérapies associant anthracyclines et taxanes sont supérieures aux chimiothérapies avec anthracyclines sans taxanes [14-16].

- L'hormonothérapie adjuvante tardive, mise en place après 5 ans de tamoxifène, améliore la survie des cancers du sein N+. Cela est dû certainement à son action sur des micrométastases qui persistaient 5 ans après le diagnostic et qui étaient devenues résistantes au tamoxifène [17].

Situation métastatique

- L'équipe de Houston a démontré, il y a 10 ans, que l'obtention d'une rémission complète était accompagnée d'une survie prolongée [18]. Or, plusieurs essais menés dans différentes situations, particulièrement en situation de chimiothérapie néoadjuvante (NSABP-B18), ont fait observer que les rémissions complètes s'observaient plus souvent pour les petites tumeurs que pour les grosses.

- Les chimiothérapies de première ligne des cancers métastatiques ont amélioré le temps avant progression et la survie des patientes quand elles ont comporté une anthracycline [19] ou quand elles ont associé une anthracycline à un taxane [20].

Problème particulier des tumeurs surexprimant HER2

- Les essais thérapeutiques qui ont été réalisés pour évaluer le rôle de l'Herceptin® dans les cancers métastatiques surexprimant HER2 ont montré que l'addition de cet anticorps monoclonal à un taxane augmentait considérablement le taux de rémission, le temps avant progression et la survie obtenue avec le taxane seul [21, 22]. Ce bénéfice est obtenu principalement quand l'Herceptin® est ajouté dès le début du traitement. Il est beaucoup moins évident quand l'Herceptin® est ajouté plus tard.

Que seraient devenus les résultats des deux essais italiens si on avait appliqué des protocoles plus actuels, c'est-à-dire si on avait prescrit des produits qui ne présentaient pas de résistance croisée avec le traitement adjuvant déjà effectué ? Cela mériterait au moins que l'on refasse des essais identiques.

Par ailleurs, toute cette dialectique ne répond qu'aux deux premiers objectifs définis plus haut. Reste à remplir les autres objectifs que sont la détection des complications tardives dues aux traitements, l'évaluation du retentissement psychosocial, l'amélioration de nos connaissances de cette période postthérapeutique et le maintien d'un contact avec une patiente qui s'est confiée, au début, à un oncologue sur qui elle reporte tous ses espoirs et toute sa confiance.

Quel sera le sentiment de cet oncologue si, appliquant les principes d'une consultation "non intensifiée", il prescrit simplement à sa patiente une mammographie avant sa consultation clinique et que, 3 mois plus tard, à l'occasion d'une échographie abdominale réalisée pour d'autres raisons, on découvre l'existence d'une métastase hépatique asymptomatique ?

Conclusion

Tout en reconnaissant qu'il est très difficile de savoir où se situe la vérité, nous proposons que des examens simples, comme une radiographie des poumons et une échographie abdominale, soient réalisés tous les ans, au moins durant les dix premières années. Ces examens seront associés à la consultation clinique et à la sacro-sainte mammographie.

Nous n'avons pas abordé volontairement, le domaine du dosage régulier de marqueurs sériques comme le CA 15.3, qui pose des problèmes beaucoup plus complexes et qui alourdirait inutilement cet exposé.

Références bibliographiques

- [1] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
- [2] Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2738-46.
- [3] Hortobagyi GN, Kau S-W, Buzdar AU et al. What is the prognosis of patients with operable breast cancer five years after diagnosis? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:23(Abstr. 585).
- [4] Chia SK, Speers CH, Bryce CJ et al. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancer without adjuvant systemic therapies. *J Clin Oncol* 2004;22:1630-7.
- [5] The Givio investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *Jama* 1994;271(20):1587-92.
- [6] Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *Jama* 1994;271(20):1593-7.
- [7] Rojas MP, Telaro E, Russo A et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (review). *The Cochrane Library* 2005, issue 2.
- [8] Hannisdal E, Gundersen S, Kvaloy S et al. Follow-up of breast cancer patients stage I-II: a baseline strategy. *Eur J Cancer* 1993;29A:992-7.
- [9] Rutgers EJ, Van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989;76:187-90.
- [10] Grunfeld E, Mant D, Yudkin P et al. Routine follow-up of breast cancer in primary care: randomized trial. *Br Med J* 1996;313(7058):665-9.
- [11] Grunfeld E, Fitzpatrick R, Mant D et al. Comparison of breast cancer patient satisfaction with follow-up in primary care vs specialist care: results from a randomized controlled trial. *Br J Clin Pract* 1996;49:705-10.
- [12] Gulliford T, Opomo M, Wilson E et al. Popularity of less frequent follow-up for breast cancer in randomised study: initial findings from the hotline study. *Br Med J* 1997;314:171-7.
- [13] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;265:1687-717.
- [14] Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.

- [15] Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. TAC improves DFS and OS over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82(Suppl.1):abstr 43.
- [16] Roché H, Fumoleau P, Spielmann M et al. For the PACS study group: 6 Cycles of FEC 100 vs 3 FEC 100 followed by 3 cycles of docetaxel for node-positive breast cancer patients: analysis at 5 years of the adjuvant PACS 01 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(Suppl. 1):abstr 27.
- [17] Goss PE, Ingle JN, Martino S et al. A randomized trial of Letrozole in postmenopausal women after 5 years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793-802.
- [18] Greenberg P, Hortobagyi G, Smith T et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2197.
- [19] A'Hern R, Smith I, Ebbs S. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993;67:801-5.
- [20] Bria E, Giannarelli D, Felici A et al. Taxanes with anthracyclines as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. Pooled analysis of 2 805 patients. *Cancer* 2005;103:672-9.
- [21] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783.
- [22] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer given first-line treatment: results of a randomized phase II trial (M77001). *J Clin Oncol* 2005; in press.

Recommandations publiées

- Anaes 2000 (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Le cancer du sein. Texte des recommandations. *Journal de Radiologie* 2000;81:269-80.
- ASCO 1999. Smith R, Davidson N, Shapira D et al. American Society of Clinical Oncology. 1998 update of recommended breast cancer surveillance Guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17(3):1080.
- ASCO 2000. Bast R, Ravdin P, Hayes D et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1865-75.
- Australasian 1997. Collins J, Simpson J. Guidelines for the surgical management of breast cancer. Royal Australian College of Surgeons, section of Breast Surgery in New-Zealand, 1997.
- BCCA 2001. British Colombia Cancer Agency. Section 7. Follow-up. British Colombia Cancer Agency, 2001.
- ESMO 2001 (European Society of Medical Oncology). ESMO minimum clinical recommandations for diagnosis adjuvant treatment and follow-up of primary breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1047-8.