



**Hospices
Civils de
Lyon**



Mémoire de fin d'études

DSM (Diplôme de Spécialité Médicale) en Oncologie Médicale

CHIMIOThERAPIE METRONOMIQUE VERSUS HORMONOTHERAPIE DANS LES CANCERS DE L'ENDOMETRE AVANCES, METASTATIQUES OU RECIDIVANTS

Rédigé par Dr. SIDIBE Fatoumata Matokoma

Encadré par :

**Pr. Mellas Nawfel, Professeur agrégé/ Chef de service d'Oncologie
médicale CHU Hassan II de Fès.**

**Pr. El Mrabet Fatim-Zhara, Professeur Assistant, Oncologie médicale, CHU
Hassan II de Fès.**

**Dr Perron Julien, Chef de Clinique Assistant, Oncologie Médicale, CHU
Lyon Sud**

Année académique 2016–2017

RESUME

Background

Le cancer de l'endomètre est le 1^{er} cancer gynécologique de la femme dans les pays développés. Il survient le plus souvent chez des patientes âgées ayant de multiples comorbidités, chez qui, la chimiothérapie conventionnelle dans le traitement des stades avancés, métastatiques ou récidivants peut être très toxique et d'indication limitée. Dans ces conditions l'hormonothérapie (HT) est une bonne indication avec une meilleure tolérance et un taux de réponse (TR) 9 à 55%. La monochimiothérapie ou la chimiothérapie métronomique (CM) sont aussi des options thérapeutiques. La CM est l'administration continue ou répétée d'agents de chimiothérapie sans un *break* prolongé, permettant une efficacité thérapeutique et une faible toxicité. Son activité anti-tumorale provient de l'inhibition de l'angiogénèse et de la modulation de l'immunité antitumorale. Le but de notre étude était de comparer la CM à l'HT dans les CE avancés, d'emblée métastatiques ou récidivants. Notre objectif primaire était la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Patientes et méthodes

Notre étude rétrospective a porté sur 46 patientes suivies entre 2004 et 2016 pour un CE métastatique ou récidivant et traitées par une HT ou une CM. Trente quatre patientes (74%) ont reçue l'HT et 12 (24%) ont eu la CM.

Résultats

Dans le groupe HT, 65% des cancers étaient de type histologique I tandis que 67% étaient de type II dans le groupe CM. La médiane de SSP selon la méthode de Kaplan-Meier n'était pas significative dans les 2 groupes et était de 05 mois dans le groupe HT (95% IC, 3,4-17,3 mois) versus 4.1 mois (95% IC, 1,1-NA) dans celui de la CM, $p = 0.2$. La médiane de (SG) était 26.7 mois dans le groupe HT (95% IC, 14-54,5 mois) versus 4.1 mois (95% IC, 1,5- NA) dans celui de la CM, $p 0.011$. Dans le groupe HT, le taux de RC (Réponse complète) était de 6%, RP (Réponse partielle) 23,5%, SD

(Stability of disease) 20,5% et PD (Progression of disease) 50%. Dans le groupe CM, le taux de SD était de 34% et PD 66%.

Discussion

La CM a permis un taux de réponse de 34% bien qu'elle ait été administrée chez des patientes présentant dans 67% des cas un cancer de type II connu pour être agressif et de mauvais pronostic (Survie à 5 ans 40%). Son infériorité à l'HT peut être due au fait que dans le groupe HT, 65% des CE étaient de type I et donc de bon pronostic. La CM est donc une alternative dans le traitement systémique des CE avancés, métastatiques ou récidivants surtout en absence de facteurs prédictifs de réponse à l'HT. Des études randomisées contrôlées avec une large cohorte sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

PLAN

| | |
|--|----------|
| RESUME..... | 1 |
| INTRODUCTION..... | 7 |
| I. Epidémiologie | 8 |
| a. Incidence et fréquence..... | 8 |
| b. Age | 8 |
| c. Facteurs de risque | 8 |
| II. Anatomicopathologie | 10 |
| a. Les carcinomes | 10 |
| b. Les sarcomes | 12 |
| c. Les tumeurs mullériennes mixtes | 12 |
| III. Mode d'extension..... | 12 |
| IV. Diagnostic..... | 14 |
| a. Circonstance de découverte | 14 |
| b. Examen clinique | 15 |
| c. Examens paracliniques | 15 |
| d. Bilan d'extension (12)..... | 16 |
| V. Classification | 18 |
| VI. Pronostic..... | 18 |
| VII. Traitement des formes avancées..... | 20 |
| A. But du traitement | 20 |
| B. Moyens thérapeutiques..... | 20 |
| 1. Hormonothérapie | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 2. Chimiothérapie..... | 21 |
| VIII. But de l'étude..... | 24 |
| PATIENTES ET METHODES..... | 26 |
| RESULTATS | 30 |
| DISCUSSION | 38 |
| CONCLUSION | 46 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 48 |

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre représente le 6^{ème} cancer de la femme dans le monde après le cancer du sein, du col utérin, du poumon, du colon et de l'estomac. Dans les pays développés, il représente le 4^{ème} cancer de la femme (après les cancers mammaire, pulmonaire et colorectal) et le 1^{er} cancer gynécologique.

Il s'agit d'un cancer survenant le plus souvent après la ménopause et dont l'incidence augmente avec l'espérance de vie des femmes. Il est de bon pronostic lorsque le diagnostic est fait aux stades précoces.

I. Epidémiologie

a. Incidence et fréquence

L'incidence du cancer de l'endomètre (CE) est estimée à 288 000 nouveaux cas en 2008 dans le monde entier (1). En union européenne 88 068 nouveaux cas par an de CE sont diagnostiqués (2). Aux Etats Unis, le nombre de nouveaux cas était estimé à 54 870 cas en 2015 (3) avec 10 170 morts. En France, l'incidence est de 10,8 pour 100 000 habitants.

Au Maroc, le CE est le 3^{ème} cancer gynécologique après le cancer du col utérin et de l'ovaire. Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca, il représente 2,5% de l'ensemble des cancers de la femme avec une incidence de 3,1 nouveaux cas pour 105 habitants.

b. Age

Cancer de la femme d'âge avancé, le CE survient dans plus de 90% des cas après 50 ans avec une incidence maximale de survenue entre 60-70 ans et un âge moyen autour de 68 ans au moment du diagnostic. C'est un cancer rare chez les femmes de moins de 40 ans.

c. Facteurs de risque

Les facteurs hormonaux et les facteurs familiaux sont les facteurs de risque prédominants des CE. Les facteurs identifiés sont :

- L'âge > 50 ans
- L'hyperoestrogénie endogène : ménarche précoce, nulliparité, infertilité, ménopause tardive, obésité (par aromatisation de l'androstène dione du tissu adipeux en oestrone), ovaires polykystiques.
- L'hyperoestrogénie exogène : Tamoxifène, Traitement Hormonal Substitutif (THS) par oestrogénothérapie exclusive ou en quantité insuffisante en oestrogène.
- Antécédents familiaux de CE, antécédents personnels de cancer du sein, de l'ovaire et/ou du colon dans le cadre du syndrome de Lynch type II ou Hereditary Non Polypoid Colorectal Cancer (HNPCC).
- Les lésions précancéreuses : Hyperplasie atypique de l'endomètre
- Diabète et HTA

II. Anatomo-pathologie

Selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2014, les CE comprennent les tumeurs épithéliales ou carcinomes, les tumeurs mésenchymateuses ou sarcomes et les tumeurs mullériennes mixtes (4).

a. Les carcinomes

Le carcinome endométrial représente 85–90% des CE et comprennent :

- Type I : cancer hormono-dépendant survenant dans un contexte d'hyperoestrogénie, le plus souvent chez la femme obèse de 55 à 65 ans (4). C'est le type le plus fréquent représentant 77 à 80% et inclus les carcinomes endométrioïdes et ses variantes (sécretoire, villoglandulaire et squameuse) et les carcinomes mucineux. Il est caractérisé par un endomètre adjacent hyperplasique, une lésion précurseur de type hyperplasie atypique ou EIN (Endométrioïd Intraepithelial Neoplasm), une positivité des récepteurs hormonaux (RH) dans 90% des cas, un bon pronostic avec un diagnostic fait dans 80% des cas au stade I et des altérations moléculaires de type inactivation PTEN, instabilité microsatellitaire (MSI) et des mutations K-ras et β -cathénine (Tableau 1).

Pour les adénocarcinomes endométrioïdes, la Fédération Internationale des Gynécologues et obstétriciens (FIGO) définit 3 grades histo-pronostics selon la différenciation et les atypies cyto-nucléaires :

- Grade 1, bien différencié : zones solides inférieures à 5% de la tumeur
 - Grade 2, moyennement différencié : zones solides entre 6–50% de la tumeur
 - Grade 3, peu différencié : zones solides supérieures à 50% de la tumeur.
 - Les atypies nucléaires sévères sur plus de 50% de la tumeur majorent le grade d'un point
- Type II : cancer non hormono-dépendant survenant chez la femme d'âge

avancé 65 – 75 ans en post ménopause et sans terrain d'hyperostrogénie. Il représente 10– 23% et inclus les carcinomes séreux et les carcinomes à cellules claires. Il survient sur un endomètre atrophique et la lésion précancéreuse est un carcinome intraépithélial séreux (SEIC). Les RH sont négatifs ou faiblement positifs. Le pronostic est défavorable avec un diagnostic fait au stade II–IV. Les altérations moléculaires sont dominées par la mutation de P53 et l'inactivation de la E-cadhérine (Tableau 1).

- Carcinomes mixtes : ce sont des cancers caractérisés par l'association de différents sous types histologiques dont au moins un est un carcinome de type II. La présence d'un contingent séreux assombrit le pronostic (un carcinome mixte avec un contingent séreux de plus de 25% a un pronostic identique au carcinome séreux pur).
- Carcinomes indifférenciés : tumeurs agressives distinguées en carcinome de type monomorphe exclusivement indifférencié sans aucune structure glandulaire et carcinome dédifférencié pouvant contenir un contingent de carcinome endométrioïde modérément différencié (5).
- Tumeurs neuroendocrines : Nouvelle entité, rare, classée comme leurs homologues gastro-intestinales en tumeur neuroendocrine bien différenciée de bas grade ou tumeur carcinoïde et carcinome neuroendocrine peu différencié de haut grade (4). Ce dernier se subdivise en carcinome neuroendocrine à petites cellules ayant des similarités avec les carcinomes à petites cellules du poumon et carcinome neuroendocrine à grande cellule. Comme toutes les tumeurs neuroendocrines, l'expression d'au moins un des marqueurs tumoraux neuroendocrines (Chromogranine A, Synaptophysine, Neuron Specific Enolase (NSE) et CD56) est caractéristique.

b. Les sarcomes

Les tumeurs mésoenchymateuses représentent 12 à 15% des CE et incluent les tumeurs du muscle lisse endométrial ou leiomyosarcome, les tumeurs du stroma endométrial ou sarcome endométrial et les sarcomes indifférenciés.

c. Les tumeurs mullériennes mixtes

Ce sont des tumeurs rares représentant 1,2-2% des CE, caractérisées par l'association de contingents épithélial et mésoenchymateux. Elles comprennent les carcinosarcomes, les adénosarcomes et les adénofibromes.

III. Mode d'extension

Le CE est diagnostiqué dans la majorité des cas à un stade précoce (1). Les métastases à distance représentent 5-10% des cas et varient en fonction du type histologique, du degré de différenciation et du siège de la tumeur primitive. L'extension peut se faire de proche en proche aux organes de voisinage dans le péritoine ou à distance à travers les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Malgré les progrès thérapeutiques, les récurrences locales et métastatiques après un traitement adjuvant du CE constituent un problème majeur chez les patientes à haut risque.

Table 1. Principales caractéristiques des carcinomes de l'endomètre Type I versus Type

II. EIN: Endometrial intraepithelial neoplasia. SEIC: Serous Endometrial

Intraepithelial Carcinoma, RE : Récepteurs aux oestrogènes, RP : Récepteurs aux

progestérones, MSI : MicroSatellite Instability.

| | Carcinome de l'endomètre Type I | Carcinome de l'endomètre Type II |
|--------------------------|---|--|
| Fréquence | 85–90% | 10–23% |
| Age | 55–65 ans | 65–75 ans |
| Hyperoestrogénie | OUI | NON |
| Sous-type histologique | Carcinome endométrioïde Carcinome mucineux | Carcinome séreux Carcinome à cellules claires |
| Endomètre sous-jacent | Hyperplasique | Atrophique |
| Lésion précancéreuse | EIN | SEIC |
| Stade I | 80% | 10% |
| Extension | | |
| - Myométriale | 30% | 70% |
| - Ganglionnaire | 10% | 30–70% |
| - Péritonéale | 10% | 60% |
| Pronostic | Favorable | Défavorable |
| Survie à 5 ans | >80% | 40% |
| RE/RP | + 90% | Rarement + |
| Altérations moléculaires | | |
| - Mutation TP53 | 90% | 10–20% grade 3 |
| - MSI | 25–30% sporadique | – |
| - Mutation PTEN | 40% | 11% |
| - Mutation KRAS | 20% | – |
| - Mutation Beta catenine | 25–38% | – |
| - E-cadhérine | – | Inactivée |
| - Amplification HER2 | 8% | 16–29% |
| - Mutation PIK3CA | 28%, exon 9 (cancers invasifs) | 21%, exon 20 |
| - P16 | – | Inactivé |

- Extension locale et régionale

La tumeur s'étend en surface aux cornes utérines et aux annexes, en bas vers l'isthme, l'orifice cervical et l'endocol. En profondeur, l'envahissement du myomètre et l'atteinte ou non de la séreuse constituent un facteur pronostic capital. L'envahissement du péritoine se fait en cas d'infiltration transmurale du myomètre, de la séreuse ou des trompes. L'envahissement peut se propager lentement vers le vagin, les paramètres, la vessie et le rectum.

- Extension lymphatique

L'extension ganglionnaire est d'autant plus fréquente que l'atteinte du myomètre est importante, que le grade est élevé et que le siège est cervico-isthmique. L'extension se fait vers les ganglions para-aortiques pour les tumeurs du fond utérin et des cornes utérines et vers les ganglions pelviens pour les tumeurs siégeant dans la partie moyenne de la cavité utérine, de l'isthme et de l'endocol.

- Extension générale

L'extension se fait par voie hématogène et ou lymphatique principalement vers le foie et les poumons et à une moindre fréquence vers les vertèbres, le système nerveux central (SNC) et les tissus mous.

- Récidive locale et à distance

La récidive est définie par la réapparition locale de la tumeur ou le développement d'une métastase six mois ou plus après la régression complète de la tumeur primitive. Le délai moyen de récidive est de 2 à 3 ans et dans 75-80% des cas elle est extrapelvienne (6, 7). La radiothérapie adjuvante a diminué le risque de récidive locale (6,8).

IV. Diagnostic

a. Circonstance de découverte

Le cancer de l'endomètre se manifeste le plus souvent par des métrorragies

post-ménopausiques spontanées, d'abondance variable. De ce fait, toute métrorragie post-ménopausique doit faire évoquer un cancer et conduire à une exploration endométriale. Il peut également se manifester par des leucorrhées (hydrorrhée, pyorrhée, leucopyorrhée) accompagnées ou non de pertes sanguines, des pesanteurs ou douleurs pelviennes et des signes de diffusion d'une infection endométriale. D'autres symptomatologies en rapport avec une extension de la maladie peuvent s'observer telles que, douleurs abdominales, ostéomusculaires, altération de l'état général, asthénie, anorexie, dyspnée, signes urinaires et rectaux, etc.

Plus rarement le diagnostic peut être fait de façon fortuite lors du suivi des femmes à haut risque (syndrome de Lynch, patiente sous Tamoxifène...) ou lors d'un bilan d'infertilité.

b. Examen clinique

L'interrogatoire recherchera les antécédents personnels et familiaux (recherche de syndrome de Lynch/HNPCC).

L'examen gynécologique recherche l'origine des métrorragies ou des leucorrhées, la présence de masses abdomino-pelviennes, apprécie le col utérin, le vagin et l'utérus. Le toucher rectal associé au toucher vaginal recherche un envahissement rectal ou paramétrial.

c. Examens paracliniques

- ✓ Echographie pelvienne, sus pubienne et endovaginale :

La stratégie diagnostique chez une patiente présentant des métrorragies post ménopausiques reste controversée (9). Les études récentes suggèrent que la 1^{ère} étape du bilan complémentaire doit être la mesure de l'épaisseur de l'endomètre en utilisant un cut-off de 3 ou 4 mm suivi d'un prélèvement endométrial. Pour un cut-off ≤ 4 mm et ≤ 3 mm, Timmerman *et al* ont trouvé respectivement une sensibilité de 95% et 98%

avec une spécificité respective de 47% et 35% (11). L'échographie est donc justifiée avec une recommandation d'utiliser un cut-off de 3 mm (10).

✓ Examen histologique

La méthode de référence était la Dilatation et le Curetage (DC). Depuis le report dans plusieurs publications d'un taux élevé de faux négatif de 10% (1), des techniques moins invasives sont utilisées telles que la biopsie endométriale par la pipelle, l'échographie endovaginale et l'hystéroskopie diagnostiques.

Les techniques de biopsie endométriale par Pipelle ou par un dispositif *Vabra* ont respectivement une sensibilité de 99,6% et 97,1% (1).

L'hystéroskopie diagnostique avec biopsie dirigée peut être utilisée en dernière étape si les autres biopsies sont négatives. Plus sensible, elle permet une meilleure cartographie des lésions (11).

L'analyse anatomopathologique de la biopsie permet de confirmer la malignité, de préciser le grade et le type histologiques dont dépendront le pronostic et la prise en charge thérapeutique

d. Bilan d'extension (12)

- Bilan locorégional

L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) pelvienne reste l'examen de choix pour confirmer l'origine endométriale (exclure une origine endocervicale) et évaluer l'extension locorégionale : envahissement myométrial, cervical, paramétrial, extension aux organes de voisinage et exploration des aires ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques. Si contraindication à l'IRM ou non disponibilité, l'échographie endovaginale et ou scanner abdomino-pelvien peuvent être indiqués même s'ils sont moins performants que l'IRM.

- Bilan d'extension à distance

- Imagerie thoracique avec radiographie standard, si anormale un scanner

thoracique avec ou sans injection de produit de contraste peut être indiqué

- Le scanner thoraco–abdomino–pelvien (TAP) n’est recommandé que chez les patientes à haut risque : extension régionale, atteinte ovarienne, carcinome endométrioïde grade 3, les autres types histologiques.
 - TEP (Tomographie par Emission de Positron)–FDG ([18F]–2– Fluoro–2– Désoxy–D–Glucose) /TDM (TomoDensitoMétrie) peut être discutée si suspicion de métastases.
 - D’autres imageries peuvent être guidées par la symptomatologie clinique
- Bilan biologique pré–thérapeutique

L’hémogramme, bilan d’hémostase, fonction rénale, bilan hépatique, ionogramme sanguin sont faits à la recherche d’une anomalie ou tare associée pouvant contraindre un traitement chirurgical ou systémique.

- CA 125, marqueur tumoral non spécifique, peut être discuté chez les patientes ayant une maladie extrautérine.

V. Classification

Table 2. Classification FIGO 2009 et 1989 des cancers de l'endomètre

| FIGO (2009) ⁴⁴ | TNM (2009) ⁴⁵ | DESCRIPTION | FIGO (1989) |
|---------------------------|--------------------------|---|--------------|
| Stades I* | T1 | Tumeur limitée au corps utérin | Stades I |
| IA | T1a | Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre | IA-B |
| IB | T1b | Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre | IC |
| Stades II* | T2 | Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus | Stades IIA-B |
| Stades III* | T3 et/ou N1 | Extensions locales et/ou régionales comme suit : | Stades III |
| IIIA | T3a | Séreuse et/ou annexes** | IIIA |
| IIIB | T3b | Envahissement vaginal et/ou paramétrial** | IIIB |
| IIIC | N1 | Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux** | IIIC |
| IIIC1 | | Ganglions pelviens | |
| IIIC2 | | Ganglions lombo-aortiques +/- ganglions pelviens | |
| Stades IV* | T4 et/ou M1 | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance | Stades IV |
| IVA | T4 | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale | IVA |
| IVB | M1 | Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux | IVB |

* grades 1, 2 ou 3 ; ** les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

VI. Pronostic

Les CE ont généralement un bon pronostic du fait d'un diagnostic fait à un stade précoce. Nombreux facteurs ont été identifiés comme des facteurs pronostics :

- Type histologique : les types endométrioïdes ont une survie à 5 ans de 83% versus 62% pour les cellules claires et 53% pour les papillaires séreux (1).
- Grade histologique
- Invasion myométriale $\geq 50\%$
- Taille tumorale ≥ 2 cm
- Atteinte ganglionnaire
- Emboles lympho-vasculaires (ELV) : présents dans 25% des cas, leur présence réduit la survie à 5 ans à 64% versus 88% pour les tumeurs sans ELV(1).
- La présence des récepteurs hormonaux (RH) qui reste controversée.
- Stade FIGO : Sur la base de la classification FIGO 2009, la survie à 5 ans est de 90% pour les stades IA, 77,6% pour les IB, 60% pour les stades II, 57% pour

les IIIC1, 49% pour les stades IIIC2 et 20% pour les stades IV(1).

Les stades I peuvent être subdivisés en 3 catégories de risque de récurrence (Table 3).

Table 3. Risque de récurrence des stades I de la classification FIGO 2009

| RISQUE BAS | RISQUE INTERMÉDIAIRE | RISQUE ÉLEVÉ |
|---|---|--|
| Stades IA/T1a, grade 1 ou 2 (type 1 histologique) | Stade IA/T1a, grade 3 (type 1 histologique) Stade IB/T1b, grade 1 ou 2 (type 1 histologique) | Stade IB/T1b, grade 3 (type 1 histologique) Stade IA-B/T1 (type 2 histologique) Stade I/T1 présentant des embolies lymphatiques* |

VII. Traitement des formes avancées

Dans ce chapitre, nous discuterons du traitement systémique des cancers endométriaux métastatiques ou récidivants dont principalement la chimiothérapie et l'hormonothérapie. La chirurgie et la radiothérapie palliatives, les thérapies ciblées telles que les antiangiogéniques, les anti-EGFR, les inhibiteurs de la voie PI3K/PTEN/AKT/mTOR ne seront pas discutés.

A. But du traitement

Comme dans les formes évoluées de tout type de cancers, le but du traitement dans le CE métastatique ou récidivant est d'améliorer la survie et qualité de vie des patientes, de ralentir voire de stopper l'évolution de la maladie et d'obtenir dans de rares cas une rémission complète.

B. Moyens thérapeutiques

1. Hormonothérapie

Les cellules normales de l'endomètre prolifèrent sous l'effet des oestrogènes tandis que cette prolifération est inhibée par l'exposition à la progestérone, comme le montre le cycle menstruel. Les cellules cancéreuses, notamment dans les CE de type I, peuvent conserver cette hormonodépendance d'où l'intérêt de l'hormonothérapie (HT). La présence RH à la surface des cellules cancéreuses est un facteur prédictif de réponse à l'HT (13). Bien que des réponses tumorales aient été rapportées en absence d'expression des RH (14, 15), leur évaluation par immunohistochimie est recommandée avant l'initiation d'une HT. Les patientes avec un CE récidivant ou métastatique, se présentent généralement avec un mauvais Performance Status (PS) de l'OMS et ou de multiples comorbidités rendant difficile un traitement standard par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie. Ainsi, l' HT devient un traitement de choix chez ces types de patiente notamment lorsque la maladie est d'évolution lente (15,16). Il existe de nombreuses variétés d' HT utilisées dans les CE soit en monothérapie, soit

en association avec d'autres types d' HT ou la chimiothérapie (14, 17–26) :

- Les progestatifs : les plus utilisés sont Medroxyprogestérone et l'Acétate de Megestrol.
- Les Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) : Tamoxifène
- Les Selective Estrogen Receptor Degradar (SERD): Fulvestrant
- Les analogues de la Gonadotropin– Releasing Hormone (Gn–RH) : Gosérelina, Triptoréline, Leuprolide.
- Les inhibiteurs de l'aromatase : non stéroïdiens (Letrozole et anastrozole) et stéroïdien (Exemestane).

Le taux de réponse globale de l'hormonothérapie varie de 9 à 55% (17, 18, 23–25). Le profil de tolérance est favorable avec comme effets secondaires les thromboses veineuses sous progestatifs et SERM (17, 21), la prise de poids, la diminution de la libido, un syndrome dépressif.

2. Chimiothérapie

a. Chimiothérapie conventionnelle

Basée sur les données d'études récentes, la polychimiothérapie (PCT) est le traitement de choix dans les CE métastatiques ou récidivants, de haut risque chez les patientes de bon état général qui peuvent la tolérer. En cas de contreindication à la PCT, la monochimiothérapie (MCT) est indiquée. Les molécules utilisées en poly ou monothérapie sont les Anthracyclines (Adriamycine, Adriamycine liposomal), les sels de platine (Cisplatine et Carboplatine), le 5-Fluoro-uracile, le Topotécan, les Taxanes (Paclitaxel et Docetaxel), CPD (27–38).

- Polychimiothérapie

L'essai randomisé de phase III GOG 177 a comparé une trithérapie par Paclitaxel, Doxorubicine et Cisplatine (TAP) sous couvert de facteurs de croissance versus une bithérapie par Cisplatine et Doxorubicine (AP) chez 273 patientes atteintes d'un CE

avancé, métastatique ou récidivant. Le TAP était supérieur à l'AP avec une survie de 15 versus (vs) 12 mois, p: 0.04, un taux de réponse (TR) à 57% vs 33% mais était associé à une toxicité grade 3 et 4 plus importante (Neuropathie > 35% et Hématotoxicité >40%) (29).

L'association Paclitaxel et Carboplatine (TC) est devenue le nouveau standard en raison de sa bonne tolérance, d'un TR de 40 à 62% et d'une survie globale (SG) de 13–29 mois (27, 30, 31). L'essai de phase III GOG 209 a montré une non-infériorité du TC au TAP avec un meilleur profil de tolérance du TC (30). En cas de contraindication au Paclitaxel, le Docetaxel peut être associé au Carboplatine (32).

D'autres auteurs rapportent des TR de 31–82% pour les associations d'Anthracyclines, Cisplatine ou Paclitaxel avec une courte durée de réponse et une SG médiane d'un an (27, 33, 34).

- **Monochimiothérapie**

Le TR des molécules sus citées en monothérapie est d'environ 21 à 36% en 1^{ère} ligne et 4 à 27% en seconde ligne. Le Paclitaxel et le Doxorubicine semblent être les molécules les plus actives en monothérapie avec un TR autour de 26% (27, 35, 36). Le Doxorubicine Liposomal est de plus en plus utilisé car moins toxique que le Doxorubicine avec un TR d'environ 10% (37).

- b. Chimiothérapie métronomique**

La chimiothérapie métronomique (CM) est l'administration continue ou répétée d'agents de chimiothérapie sans un *break* prolongé, permettant une efficacité thérapeutique et une faible toxicité. La CM contrôle la croissance et la prolifération tumorales (Figure 1) par la combinaison de différents mécanismes d'action (39):

- Effet anti-angiogénique : la CM diminue l'expression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et réduit la prolifération et le potentiel angiogénique des cellules endothéliales tumorales. Elle augmente

l'expression de la thrombospondine ou THBS-1, une glycoprotéine d'adhésion inhibant la néovascularisation et la tumorigénèse. Elle inhibe les cellules endothéliales circulantes (CECs), bloque les cellules endothéliales progénitrices (EPC), normalise les vaisseaux et augmente la perfusion tumorale.

- Modulation de la réponse immunitaire : cet effet est important compte tenu du fait que la réponse immune antitumorale est cruciale pour un contrôle à long terme du cancer. La CM favorise la maturation des cellules dendritiques (DC), augmente l'immunogénicité des cellules cancéreuses, la présentation d'antigène et la cytotoxicité des cellules effectrices, entraîne une déplétion des cellules T régulatrices (Tregs) et module les Myeloid Derived-Suppressor Cells (MDSC) qui sont des immunosuppresseurs favorisant la progression tumorale.
- Effet antitumoral direct : par réduction des « *tumor-initiating cells* » et inhibition de HIF-1 α .

Le choix des molécules, la dose optimale et le schéma d'administration de la CM restent un véritable challenge par manque d'étude randomisée de phase III pouvant permettre des recommandations standardisées. De nombreux cytotoxiques sont utilisés en monothérapie ou en combinaison tels que le Cyclophosphamide (CPD), la Capecitabine (CAPE), le Methotrexate (MTX), la Vinorelbine, la Gemcitabine, Paclitaxel... La molécule la plus largement utilisée est le CPD avec une dose quotidienne de 5-10% de la dose conventionnelle recommandée dans les études de phase II soit 25 à 100 mg par jour (40, 41). La CM est généralement indiquée dans les cancers de stade avancé et multitraités. Elle peut être indiquée en 1^{ère} ligne chez des patientes fragiles ne pouvant tolérer une chimiothérapie à la dose conventionnelle.

VIII. But de l'étude

Comme déjà sus-décrit, le CE survient le plus souvent chez des patientes âgées, « *unfit* », présentant de nombreuses comorbidités, chez qui l'indication d'une chimiothérapie conventionnelle est très limitée. Le but du traitement dans les stades avancés étant l'amélioration de la qualité de vie, il est inacceptable d'instaurer un traitement avec une tolérance médiocre dont le TR n'excède pourtant pas 30%. Dans ces conditions, l'hormonothérapie est un choix raisonnable. Elle est d'autant plus efficace que les cellules tumorales sont bien différenciées, expriment les RH et que le CE est d'évolution lente. Mais du fait de l'existence d'une hormonorésistance, de la rareté des RH dans les CE de type II et de maladies d'évolution souvent rapide, la CM devient alors une alternative thérapeutique.

Dans cette étude rétrospective, nous avons comparé l'efficacité de l'hormonothérapie (HT) par rapport à la chimiothérapie métronomique (CM) dans les CE avancés, d'emblée métastatiques ou récidivants. Notre objectif primaire était la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Dans un second temps nous avons rapporté leur profil de tolérance.

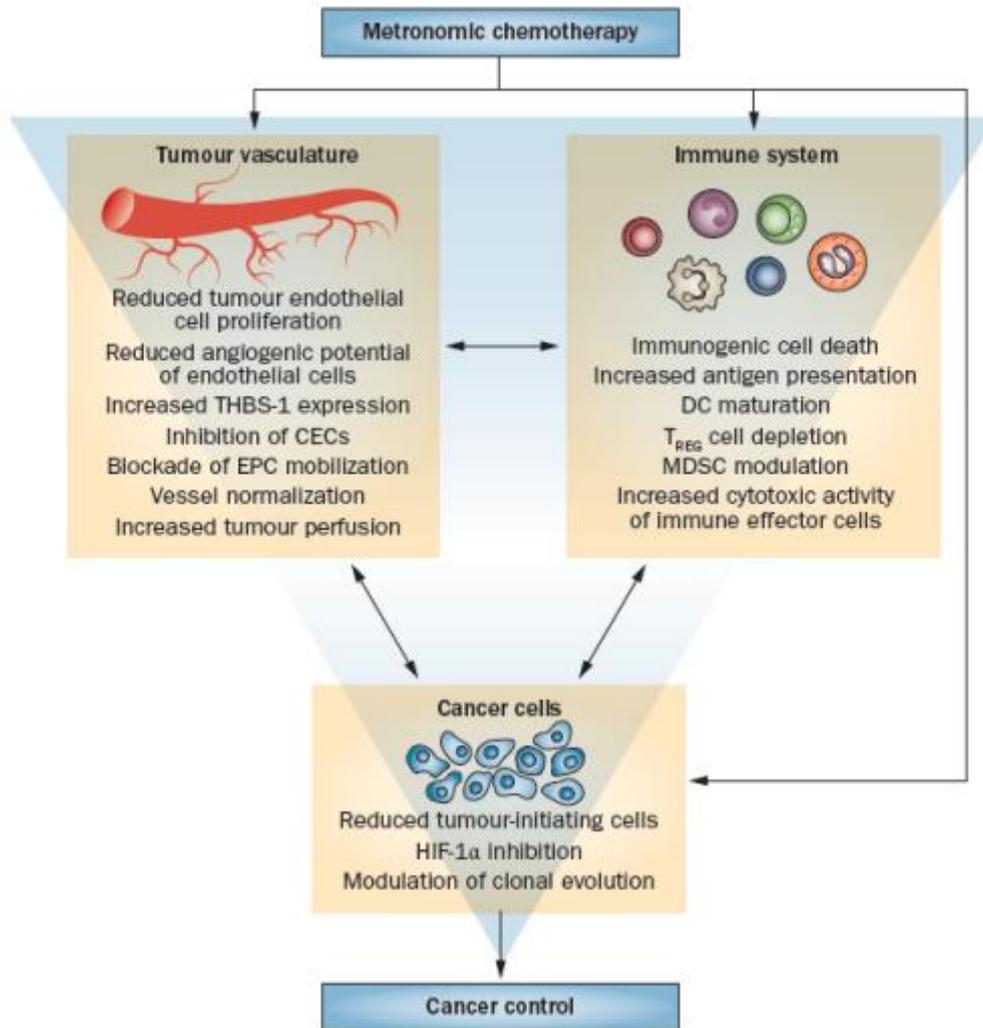


Figure 1 Mécanisme d'action de la chimiothérapie métronomique

PATIENTES ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective ayant porté sur 46 patientes suivies entre 2004 et 2016 et traitée par une HT ou une CM dans le service d'Oncologie médicale du Centre Hospitalier Lyon Sud pour un CE diagnostiqué au stade IVB de la FIGO ou ayant présenté une récurrence locorégionale inopérable ou métastatique après un traitement initial.

Les données démographiques, clinico-pathologiques et de suivi ont été renseignés à partir des dossiers individuels de chaque patiente. Un consentement éclairé des patientes n'a pas été nécessaire puisque l'étude n'interférait en rien ni au traitement ni au suivi des patientes.

Les indications d'HT ou de CM ont été prises de façon collégiale pour chaque patiente lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Après initiation du traitement systémique, les patientes étaient revues un mois après pour évaluer la tolérance des différentes molécules. Par la suite, un OK de la CM était donné à distance sur la base de la biologie sanguine toutes les 3 semaines.

Chez les patientes présentant des facteurs de risque ou des antécédents de maladie thrombo-emboliques, une anticoagulation préventive était associée au traitement lorsque l'indication de progestatif ou de tamoxifène était retenue. Chaque patiente était éduquée sur l'observance et sur les effets secondaires des médicaments et pouvait contacter le service d'oncologie ou consulter en urgence en cas de survenue de ces effets.

Durant l'évolution de la maladie, les patientes étaient évaluées tous les 03 mois par un examen clinique et un bilan biologique et radiologique avec un TEP-scanner au 18 FDG ou un scanner TAP. Le scanner cérébral et la scintigraphie osseuse étaient réalisés chez les patientes présentant des métastases cérébrales et osseuses ou des symptômes faisant évoquer ces métastases.

Le marqueur tumoral CA 125 n'a pas été pris en compte pour évaluer la réponse

au traitement vu qu'il était initialement élevé que chez 5% des patientes. Le délai de 03 mois pouvaient être réduits si survenue d'une dégradation clinique et ou biologique.

L'efficacité thérapeutique radiologique était définie par les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) version 1.1 :

- La progression radiologique de la maladie (PD : progression disease) était définie par l'augmentation d'au moins 20% des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée sur l'imagerie de « *baseline* » ou augmentation indiscutable des lésions non-cibles ou apparition de nouvelles lésions.
- Réponse partielle (RP) : diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres par rapport à la somme initiale des diamètres des lésions cibles ou persistance d'au moins une lésion non-cible
- Réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions cibles et non-cibles avec tous les ganglions lymphatiques devenant inférieurs à 10 mm dans leur plus petit axe.
- La stabilité (SD : stable disease) : Ni RC, ni RP ni PD

Le décès sous traitement était également considéré comme une progression.

La date de dernière « *follow-up* » était définie soit par la date du décès, soit par la date de dernière venue de la patiente lorsqu'elle était encore en vie ou perdue de vue.

La médiane de « *follow-up* » était de 72 mois.

Analyse statistique

Les données démographiques et clinico-pathologiques ont été rapportées pour la population générale puis subdivisées en sous groupe d'HT et de CM. La SSP a été calculée par la différence entre la date du diagnostic de récurrence ou de métastase et celle de la progression tandis que la SG était la différence entre la date de diagnostic de récurrence ou de métastase et la date de décès. Les patientes en vie lors du dernier contact ou perdues de vue étaient censurées du calcul de la SG. La SSP et la SG ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance (IC) à 95%. L'analyse statistique était réalisée en utilisant le programme R pour Windows version 3.3.0. Les résultats étaient considérés significatifs pour une p-value < 0,05.

RESULTATS

Caractéristiques de la population générale :

L'âge moyen au diagnostic de la récurrence ou de la métastase des 46 patientes incluses dans cette étude rétrospective était de 67 ans (43–83 ans), 95% étaient ménopausées, 82% avaient un PS selon l'OMS entre 0–1 et 18% ≥ 2 . Les Comorbidités étaient représentées par l'HTA dans 35% des cas, une hypercholestérolémie dans 12,5%, l'obésité morbide dans 10%, le diabète dans 12,5%, la maladie thrombo-embolique dans 2,5% et l'ostéoporose dans 7,5% des cas. Seulement 10% des patientes avaient un antécédent familial de cancer du spectre du syndrome de Lynch/HNPCC et 17,5% avaient un antécédent personnel de cancer. Les circonstances de découverte étaient représentées par les métrorragies dans 65% des cas, par la douleur dans 15%, par des signes généraux (Amaigrissement, troubles du transit, altération de l'état général) dans 10% et de découverte fortuite lors d'un bilan de surveillance dans 10%.

Les types histologiques étaient représentés par un adénocarcinome endométrioïde dans 47,5% des cas avec 21% de grade 1, 42% de grade 2, 16% de grade 3 et 21% de grade indéterminé. Les carcinosarcomes représentaient 7,5%, le type séreux 12,5%, le mucineux et le sarcome indifférencié 2,5% chacun et le mixte 5%.

Les RE étaient positifs dans 42,5%, indéterminés dans 30% et négatifs dans 27,5%. Les RP étaient positifs dans 30%.

Le statut MS (microsatellite) a été déterminé dans seulement 4 cas dont 3 étaient MSS et un cas MSI.

Les métastases étaient synchrones à la tumeur primitive dans 27,5% et métachrones dans 72,5% des cas avec un délai moyen de survenue entre la métastase et le cancer primitif de 51 mois (06 à 264 mois).

Les localisations secondaires étaient ganglionnaires dans 47,5% des cas, hépatiques dans 22,5%, péritonéales dans 55%, pulmonaires dans 47,5%, osseuses dans 27,5%, cérébrale dans 10% et autres (pelviennes, cutanées, musculaires,

méningées, spléniques et médiastinales) dans 45% des cas.

L'hystérectomie totale non conservatrice était réalisée chez 82,5% des patientes, et le curage ganglionnaire iliaque bilatéral et lombo-aortique chez 77,5%. La radiothérapie adjuvante a été réalisée chez 60%, la curiethérapie chez 45% et la chimiothérapie adjuvante chez seulement 15% des patientes.

Une chimiothérapie conventionnelle a été administrée avant ou après l'HT et la CM chez 80% des patientes avec en moyenne 2 lignes reçues (1-6). Les molécules utilisées étaient représentées par les associations carboplatine/ paclitaxel, carboplatine /doxorubicine pegylée, taxotere/epirubicine/CPD, gemcitabine/oxaliplatine, gemcitabine/taxotere, ou les monochimiothérapies avec paclitaxel, carboplatine, alkeran, adriamycine, doxorubicine pegylée, gemcitabine et navelbine.

Trente quatre patientes (74%) ont reçu l'HT tandis que 12 patientes (26%) ont eu la CM. Les molécules d'HT ont été utilisées aux doses standards avec l'acétate de megestrol 160 mg/j chez 65%, les anti-aromatases (Letrozole 2,5 mg/j ou Anastrozole 1 mg/j ou Aromasine 25 mg/j) chez 23%, le tamoxifène 20 mg/j chez 6% et les analogues de la LHRH (Triptoréline 11,25 mg/ 03 mois ou leuproléine 11,25 mg/03 mois) chez 6% des patientes.

Pour la CM, le CPD a été administré à une dose quotidienne de 50 mg/j chez 11 patientes sur les 12 soit 92% et la CAPE chez une seule patiente (8%) à la dose de 1500 mg par jour.

Caractéristiques des patientes ayant reçu une HT versus CM :

Les patientes ont été subdivisées en deux sous groupes selon qu'elles aient reçu l'HT ou la CM et leurs caractéristiques clinico-pathologiques et les autres types de traitements sont reportés dans les tableaux 4 et 5. Dans le groupe HT vs CM, l'âge moyen des patientes était de 66 vs 69 ans ($p = 0.53$), 82% étaient PS 0-1 vs 83% ($p = 1$). Le taux d'obésité et de diabète était respectivement de 9% et 12% vs 1% et 8%. Les autres FR cardiovasculaires (HTA, Hypercholestérolémie) étaient de 44% vs 33%. Pour le sous type histologique, 65% étaient de type 1 dans le groupe HT tandis que 67% étaient de type 2 dans le groupe CM. Les RE étaient positifs dans 47% vs 33%. Les métastases étaient métachrones dans 74% vs 58% ($p = 0.72$) avec un délai moyen d'apparition entre primitif et métastase de 25 mois vs 31 mois. Le site métastatique le plus fréquent était le péritoine (59%) dans le groupe HT et le poumon (58%) dans le groupe CM.

L'hystérectomie totale non conservatrice et le curage ganglionnaire étaient réalisées respectivement chez 85% et 79% dans le groupe HT vs 75% et 75% dans le groupe CM. Un traitement adjuvant était fait par radiothérapie Chez 62% vs 50%, curiethérapie chez 50% vs 33% et chimiothérapie 15% vs 8%.

La chimiothérapie conventionnelle au stade métastatique ou récidive était administré chez 82% avec une moyenne de 2 lignes (38%) dans le groupe HT vs 75% avec une moyenne de 3 lignes ou plus (50%) dans le groupe CM.

Dans le groupe HT, 2 patientes ont eu une RC (6%), 8 une RP (23,5%), 7 une SD (20,5%) et 17 une PD (50%).

Dans le groupe CM, 4 patientes ont eu une SD (34%) et 8 une PD (66%). Aucune RP et RC n'ont été observées.

La médiane de SSP selon la méthode de Kaplan-Meier n'était pas significative dans les 2 groupes et était de 05 mois dans le groupe HT (95% IC, 3,4-17,3 mois)

versus 4.1 mois (95% IC, 1,1–NA) dans celui de la CM, $p = 0.2$ (Figure 2). En dépit de l'absence de différence statistiquement significative, une tendance à l'amélioration de la SSP dans le groupe HT était observée.

La médiane de survie globale (SG) était 26.7 mois dans le groupe HT (95% IC, 14–54,5 mois) versus 4.1 mois (95% IC, 1,5– NA) dans celui de la CM, $p 0.011$.

Toxicité :

Les différents types d'HT et de CM reçus par nos patientes étaient globalement bien tolérés. Aucune toxicité grade 4 selon le système de Grading du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 n'a été observée dans notre cohorte de patientes. Dans le groupe de CM les toxicités hématologiques étaient représentées par deux cas d'anémie grade 3, un cas de neutropénie grade 1, un cas de thrombopénie grade 1. Une patiente a présenté une asthénie grade 2 et une autre un zona thoracique.

Dans le groupe de l'HT ont été observés un cas de dépression, 3 cas prise de poids supérieur à 10% du poids, un cas de douleur articulaire, un cas de TVP, un cas d'hyperglycémie grade 2 et deux cas d'hirsutisme. Aucun autre type de toxicité n'a été observé.

Table 4 caractéristiques clinico-pathologiques des patientes traitées par Hormonothérapie versus Chimiothérapie Métronomique. PS : Performance Status OMS, RE+ : Récepteur Oestrogénique positif, RP+ : Récepteur Progestéronique positif. CVD : Cardiovascular Disease. FR : Factor Risk

| Variable | | Treatment type | | P |
|--|--------------|----------------|-----------------|-------|
| | | HT n= 34 (74%) | CM n = 12 (26%) | |
| Age | | 66 (43–83 Y) | 69 (61–83Y) | 0.53 |
| PS | 0–1 | 28 (82%) | 10 (83%) | 1 |
| | ≥2 | 6 (18%) | 2 (17%) | |
| Comorbidity | Tobacco | 4 (12%) | 0 (0%) | |
| | Diabetes | 4 (12%) | 1 (8%) | |
| | Obesity | 3 (9%) | 2 (17%) | |
| | Other CVD RF | 15 (44%) | 4 (33%) | |
| Pathological subtype | Type 1 | 22 (65%) | 4 (33%) | 0.091 |
| | Type 2 | 12 (35%) | 8 (67%) | |
| | RE+ | 16 (47%) | 4 (33%) | |
| | RP+ | 11 (32%) | 3 (25%) | |
| Synchronous metastasis | | 9 (26%) | 5 (42%) | |
| Metachronous metastasis | | 25 (74%) | 7 (58%) | 0.72 |
| Delay between primary tumor and metastasis | | 25 (06–264) | 31 (06–175) | |
| Metastasis site | Liver | 8 (24%) | 2 (17%) | 1 |
| | Bone | 9 (26%) | 5 (42%) | 0.47 |
| | Lung | 15 (44%) | 7 (58%) | 0.51 |
| | Peritoneal | 20 (59%) | 5 (42%) | 0.34 |
| | Brain | 2 (6%) | 2 (17%) | 0.28 |

Table 5 Traitement local et systémique selon le sous groupe hormonothérapie versus chimiothérapie métronomique. HSO: Hysterectomy Salpingo-Oophorectomy

| Variable | Treatment type | | P |
|---------------------------------|----------------|----------------|--------|
| | HT n=34 (74%) | CM n = 12(26%) | |
| Previous HSO | 29 (85%) | 9 (75%) | |
| Previous lymphadenectomy | 27 (79%) | 9 (75%) | |
| Previous adjuvant brachytherapy | 17 (50%) | 4 (33%) | |
| Previous adjuvant Radiotherapy | 21 (62%) | 6 (50%) | |
| Previous adjuvant chemotherapy | 5 (15%) | 1 (8%) | 1 |
| Conventional chemotherapy | 28 (82%) | 9 (75%) | |
| Treatment line | | | |
| 1 | 6 (18%) | 0 (0%) | 0.0031 |
| 2 | 13 (38%) | 3(25%) | |
| ≥3 | 9 (26%) | 6 (50%) | |

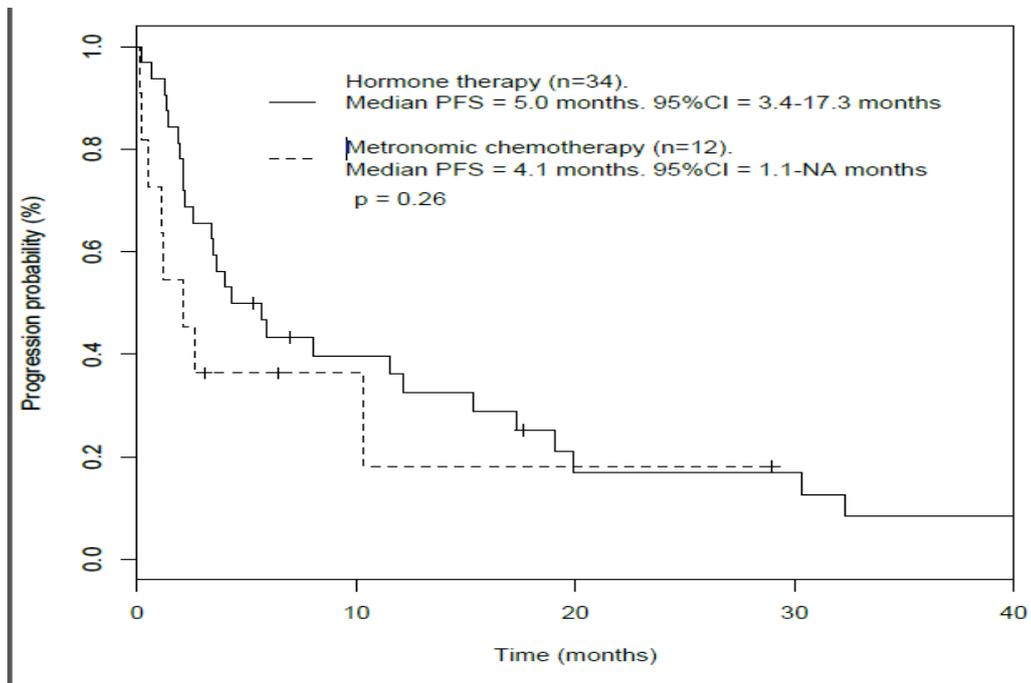


Figure 2. Courbe de survie sans progression selon la méthode de Kaplan– Meier

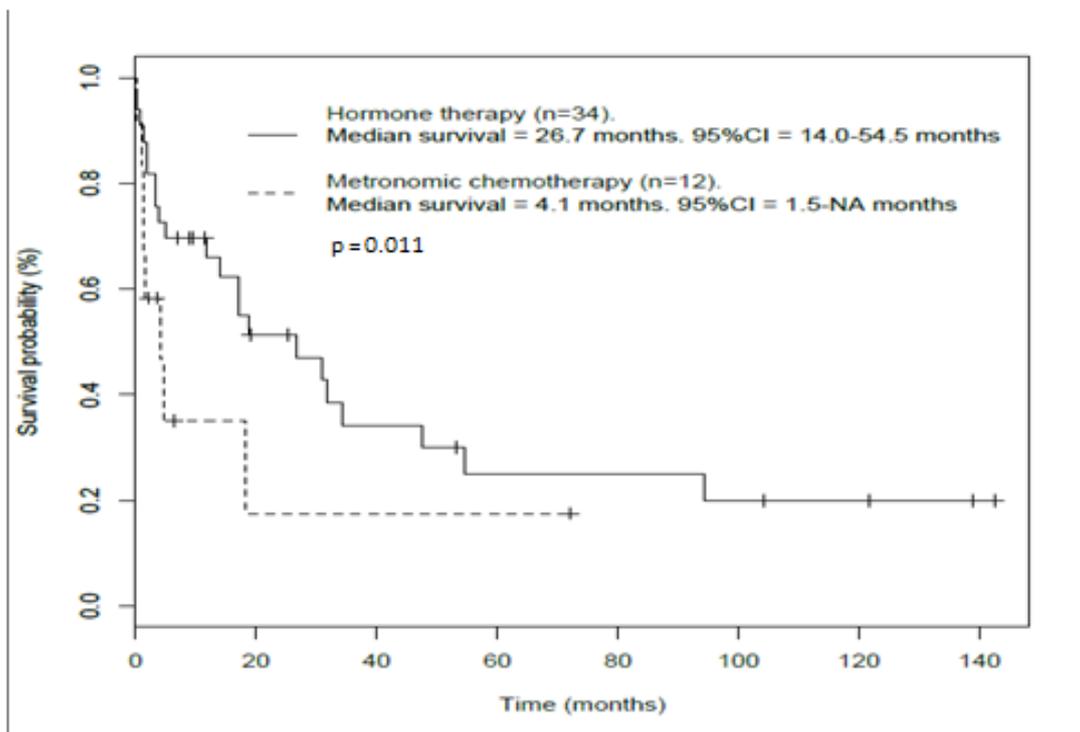


Figure 3 Courbe de survie globale selon la méthode de Kaplan–Meier.

DISCUSSION

Le CE, cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés est diagnostiqué dans la majorité des cas à un stade précoce. Malgré un traitement initial optimal, les récurrences locorégionales ou métastatiques restent non négligeables. Les patientes atteintes d'un CE récidivant et ou métastatique ont un mauvais pronostic avec une survie à 5 ans de 17% (3). La pierre angulaire du traitement systémique à ce stade est le maintien de la qualité de vie. Parmi les différents types de traitements systémiques validés dans la prise en charge des CE récidivants et ou métastatiques, on compte la chimiothérapie et l'HT. Le TR globale de l'HT est de 9 à 55% (17, 18, 23–25). Chez les patientes présentant une tumeur de grade 1 ou 2, traitées par HT en 1^{ère} ligne, le TR des progestatifs est de 11–56% et la SSP de 2.5–14 mois (13). Bien que quelques minorités de patientes avec des cellules cancéreuses n'exprimant pas les RH répondent à l'HT, les facteurs prédictifs de réponse à l'HT sont : le bas grade histologique, la bonne différenciation, l'expression des RH, une maladie d'évolution lente (le délai long entre le primitif et la récurrence), la localisation extrapelvienne avec un faible volume tumoral (42, 43). En absence de ces facteurs, la chimiothérapie devient le traitement de choix surtout chez des patientes en bon état général (PS 0–1). Le schéma de chimiothérapie de 1^{ère} intention est l'association TC en raison de sa tolérance et sa non infériorité au TAP (30–32). Lorsque les patientes ont un PS \geq 2, de nombreuses comorbidités ou progressent sous TC, l'HT ou une monochimiothérapie peut être indiquée avec des drogues ayant un TR en moyenne de 20% (Taxanes, anthracyclines, topotecan, CPD etc.). Une autre option de plus en plus utilisée est la CM mieux tolérée que les chimiothérapies conventionnelles.

Dans cette étude rétrospective, nous avons comparé l'efficacité de la CM par rapport à l'HT, deux options thérapeutiques tolérées et indiquées dans la majorité des cas dans le CE avancé, peu ou pas agressive chez des patientes ayant des comorbidités ou un PS \geq 2. Nous avons inclus 46 patientes suivies pour CE d'emblée ou en récurrence

métastatique et traitées par HT ou CM.

Contrairement aux autres choix thérapeutiques sus cités, il n'existe pas dans la littérature d'étude randomisée en faveur de l'utilisation de la CM dans les CE. Gagliano et al rapportent dans un *case report* une RP chez une patiente de 64 ans suivie pour un carcinosarcome métastatique et traitée en nième ligne par CPD 50 mg/j (40).

L'utilisation de la CM dans les CE est donc extrapolée des résultats de cases reports dans les CE et des données de la CM dans d'autres tumeurs solides. Elle est également justifiée par les principaux mécanismes d'action de la CM : l'immunomodulation et le blocage de l'angiogénèse (39–41).

L'angiogénèse est un processus indispensable à la croissance, prolifération et progression tumorales. La production par les cellules tumorales du VEGF, facteur de croissance des cellules endothéliales, est associée à l'activation de l'angiogénèse dans de nombreux cancers humains incluant les cancers gynécologiques et particulièrement les CE (40, 44).

La CM a été décrite pour la 1ère fois par Hanahan et al dont l'idée était de venir à bout de la résistance aux chimiothérapies conventionnelles en entraînant de façon continue l'altération de l'angiogénèse des cellules tumorales(45). Par la suite, l'efficacité et la tolérance de la CM ont été rapportées dans de nombreux cancers tels que les cancers mammaires, ovariens, nasopharyngéaux, pulmonaires, colorectaux, prostatiques, les sarcomes, les mélanomes, les tumeurs solides pédiatriques et les hémopathies malignes (39–41, 46–67). Le CPD était la drogue la plus utilisée en monothérapie ou associée à d'autres cytotoxiques ou thérapies ciblées avec un TR de 5–60% et un temps jusqu'à progression de 1.8–7.2 mois (39–41, 47).

La plupart de ces études retrouvées dans la littérature concernant l'indication de la CM au stade avancé et métastatique sont des études non contrôlées rétrospectives ou de phase I ou II, expliquant le manque de niveau de preuve 1.

Pramanik et *a/* ont mené un essai randomisé contrôlé en double aveugle comparant une CM en 3^{ème} ligne avec Celecoxib et Thalidomide en alternance avec CPD et Etoposide versus Best Supportive Care (BSC) chez des enfants atteints de tumeurs solides extracraniales. L'objectif primaire qui était la SSP à 06 mois n'était pas atteint. La CM n'améliorait pas la SSP à 06 mois comparé au placebo, par contre un bénéfice était observé chez les patients non atteints de sarcome osseux et ayant toléré plus de 3 cures (46).

Dans l'étude de Lee et *a/*, le TR du CPD oral au delà de la 2^{ème} ligne chez des patients suivis pour cancer nasopharyngéal indifférencié était de 8,9% avec un taux de contrôle de la maladie à 57,1%, une SSP à 4,47 mois et une SG à 9,20 mois. La SSP et la SG étaient meilleures chez les patients de PS 1 et ayant une maladie locorégionale. Les toxicités grade ≥ 3 de type malaise, fièvre, hématologique, gastrointestinal et hémorragique étaient observées chez 28,6% des patients (47). En plus de son efficacité et de sa tolérance, le moindre coût de la CM par rapport à la chimiothérapie conventionnelle et aux thérapies ciblées est également attractif.

Dans les cancers du sein la faisabilité, l'efficacité et la tolérance de la CM ont été étudiées dans plusieurs études en situation métastatique, en maintenance mais aussi en situation (néo) adjuvante (48–60).

Liu et *a/* rapportent dans leur méta-analyse évaluant la CM dans les cancers du sein métastatique une efficacité et une tolérance favorables de la CM avec TR à 34%, une SSP à 06 mois à 56.8% et une SG à 06 mois et 12 mois respectives de 70.3% et 40%. La CM était mieux tolérée en monothérapie qu'en association avec d'autres thérapies (49).

Deux essais de phase II ont comparé la CAPE en maintenance à la dose de 500 mg x2/J et 650 mgx2/J pendant 06 mois dans les cancers du sein triple négatif (TN) de haut risque après un traitement adjuvant. La CM par CAPE était bien tolérée avec une

survie médiane sans maladie (DFS) de 41,7 mois pour la dose biquotidienne de 650 mg et de 42.4 pour celle de 500 mg avec une SG de 44,34 mois (52, 53). Les essais de phase III SYSUCC –001 et MACRO sont en cours pour confirmer ces résultats.

D'autres essais de phase III ont testé en maintenance CPD plus MTX dans les cancers du sein localisés (55–57). Dans l'essai IBCSG 22–00 le CPD 50 mg/j plus MTX 2.5 mg X2 /J 2 jours/semaine pendant 1 an a été comparé au placebo (PCB) dans les cancers du sein localisés après un traitement adjuvant. La CM diminuait par rapport au PCB le risque relatif (RR) de rechute de façon non significative de 16% pour les cancers ER/PR– et de 20% pour les TN avec un plus grand bénéfice dans les cohortes de TN présentant un haut score de *Tumor-Infiltrating Lymphocytes* (56, 57).

Les différents essais cliniques de la CM conduits en situation (néo)adjuvante des cancers du sein localisé n'ont pas montré de bénéfice clair (48, 58–60), bien que l'ESMO indique dans ces recommandations l'utilisation des CM chez les patientes âgées et fragiles (67).

Dans les cancers ovariens, l'efficacité de la CM a été également démontrée. Garcia et *a/* ont montré dans leur étude de phase II un taux de RP de 24%, une durée médiane de progression de 7.2 mois et une survie de 16.9 mois dans les récurrences des cancers ovariens après un traitement contenant des sels de platine.

Dans le cancer de la prostate résistant à la castration et au Docetaxel, Gebbia et *a/* rapportent chez 58 patients traités par CM avec CPD plus MTX un taux de 18% de RP, 24% de SD et 59% de PD. La tolérance de la CM était bonne et le PSA (Prostate Specific Antigen) avait diminué de plus de 50% par rapport à la valeur initiale chez 24% des patients (62).

Le CPD à la dose métronomique s'est avérée également bien tolérée dans le mélanome métastatique chez des sujets âgés avec un taux de contrôle de la maladie à 46% (63).

En dehors du CPD et du MTX, d'autres molécules administrées selon un schéma métronomique se sont montrées aussi efficace et bien tolérées. Dans l'étude pilote de phase II, l'association Paclitaxel 80 mg hebdomadaire, Gemcitabine 300 mg/semaine (S) pendant 3 S/4 et Bevacizumab 10 mg/2S en 1^{ère} ligne dans les cancers du poumon non à petite cellule n'entraînait pas de toxicité myelosuppressive, gastrointestinale et neurologique significative. Le TR objective était de 56% avec une SSP médiane de 8.5 mois et une SG médiane de 25.5 mois (64).

Le Tegafur- uracil administré Per-os en maintenance à la dose métronomique améliorait la SG à 5 ans à 86.8% vs 68.5% sans maintenance (p 0.01) dans les cancers du colon stade III après résection R0 et chimiothérapie adjuvante par Folfox (65).

Après une revue de la littérature, nous n'avons pas trouvé d'études ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la CM dans les CE sur une large cohorte. Nous n'avons pas trouvé non plus d'études similaires ayant comparé l'HT vs CM dans les CE de stade évolué.

Notre étude rétrospective est donc la 1^{ère} s'intéressant à comparer la CM de plus en plus utilisée à l'HT dans les CE récidivants ou métastatiques. Nous avons comparé l'efficacité de la CM à l'HT par estimation de la SSP et de la SG médianes dans chaque groupe d'une cohorte de 46 patientes (34 dans le bras HT et 12 dans le bras CM) ayant eu un suivi moyen estimé à 72 mois. Dans un second temps nous avons évalué le profil de tolérance de chacune de ces options thérapeutiques.

La médiane de SSP n'était pas statistiquement significative dans les 2 groupes et a été estimée à 05 mois dans le groupe HT (95% IC, 3,4-17,3 mois) versus 4.1 mois (95% IC, 1,1-NA) dans celui de la CM, p = 0.2 (Figure 2).

L'HT améliorait la SG par rapport à la CM, soit une médiane de SG 26.7 mois dans le groupe HT (95% IC, 14-54,5 mois) versus 4.1 mois dans celui de la CM, p 0.011).

Le TR était estimé à 50% dans le groupe HT (6% RC, 23,5% RP et 20, 5% SD) vs 34% dans le groupe CM avec seulement des SD.

Au vu de ces résultats, il en ressort une meilleure efficacité de l'HT par rapport à la CM. Mais ce résultat peut être expliqué par la présence d'une maladie plus agressive dans le groupe de CM par rapport à l'HT. En effet, dans le groupe CM, 67% des patientes avaient un CE de type II connu pour être de mauvais pronostic, exprimant rarement les RH et ayant une plus grande tendance à donner des métastases extra pelviennes. Cette agressivité était confirmée par l'existence de métastases pulmonaires dans plus de la moitié des cas (59%) et par l'administration de plusieurs lignes de chimiothérapie conventionnelle soit 3 lignes de cytotoxique en moyenne (1 à 6 lignes).

Les patientes du groupe HT étaient de bon pronostic avec 65% de CE de type I exprimant dans 47% des RH et présentant dans la majorité des cas des métastases limitées au péritoine.

Il faut ainsi signaler qu'en pratique clinique, l'indication de la chimiothérapie qu'elle soit conventionnelle ou métronomique est posée dans les maladies agressives lorsque l'oncologue estime qu'il y a moins de chance d'obtenir une réponse sous HT.

Le profil de tolérance de l'HT et de la CM étaient satisfaisantes chez nos patientes. Aucune toxicité sévère de grade 4 pouvant faire interrompre le traitement n'a été observée. Dans le groupe de la CM, les toxicités étaient d'ordre hématologique avec les toxicités grade 3 représentées par les seuls 2 cas d'anémie et une toxicité grade 2 à type d'asthénie.

La toxicité du groupe HT était d'ordre classique avec 3 cas de prise de poids supérieur à 10% du poids, un cas de douleur articulaire, un cas de TVP, un cas d'hyperglycémie grade 2 et deux cas d'hirsutisme.

Au terme de ces analyses, nous pouvons émettre l'hypothèse que la CM n'est

pas supérieure à l'HT mais leurs indications peuvent être différentes. La CM devient une bonne indication chez les patientes ayant progressé ou présentant des comorbidités contraindiquant la chimiothérapie conventionnelle dans les CE métastatiques ou récidivants de très mauvais pronostic (Type II, maladie d'évolution rapide, absence ou faible expression des RH, volume tumoral important, présence de métastases extrapelviennes). L'HT quand à elle, reste réservée aux cancers moins agressifs de bon pronostic.

Notre étude est critiquable du fait qu'elle soit rétrospective et qu'elle comporte un faible effectif de patientes surtout dans le groupe CM.

CONCLUSION

La CM est de plus en plus indiquée dans différents types de cancer avec un TR variable de 5–60%. L'absence d'études randomisées contrôlées, l'hétérogénéité des molécules, des doses, des schémas d'administration de la CM dans les différentes publications à ce jour ne permettent pas d'établir une recommandation standardisée avec un haut niveau de preuve. Mais en plus de son efficacité, sa tolérance, son faible coût (faible coût des drogues utilisées, diminution de la fréquence des hospitalisations) en font une option thérapeutique intéressante surtout chez des patients âgés ou fragiles non éligibles ou refusant une chimiothérapie conventionnelle plus toxique. Ces types de patients représentent la majorité des patientes suivies pour un CE en récurrence ou métastatique (âge avancé > 60 ans, multiples comorbidités, PS \geq 2) d'où notre but d'évaluer son efficacité en la comparant à un autre traitement toléré qui est l'HT. Le faible nombre de patientes de notre étude rend difficile l'interprétation des résultats. Mais l'obtention d'une stabilité de la maladie dans 34% des cas alors que la majorité des patientes présentaient un cancer agressif de type II avec des métastases extrapelviennes est en faveur de l'efficacité de la CM. Une étude incluant plus de patientes est donc indispensable pour confirmer l'efficacité de la CM dans les CE en récurrence ou métastatique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Colombo N, Preti E, Landoni F et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24 (6): vi33-vi38.
2. <http://globocan.iarc.fr>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29
4. Lax SF. New features in the 2014 WHO classification of uterine neoplasms. *Pathologie*. 2016; 37(6): 500-511.
5. Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, Malpica A. Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma: a new type of dedifferentiated carcinoma? *Int J Gynecol Pathol*.2006;25(1):52-8.
6. Kurra V, Krajewski KM, Jagannathan J, Giardino A, Berlin S, Ramaiya N. Typical and atypical metastatic sites of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer Imaging*. 2013;13 (1):113-122.
7. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium. A clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol*. 1984;17:85-103.
8. Elliott P, Green D, Coates A et al. The efficacy of postoperative vaginal irradiation in preventing vaginal recurrence in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 1994;4:84-90
9. Vergote I, Amant F, Timmerman D. Should we screen for endometrial cancer? *Lancet Oncol* 2011; 12: 4-5

10. Timmerman A, Opmeer BC, Khan KS et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 160–167.
11. Clark TJ, Volt D, Gupta JK et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 1610–1621.
12. Haldorsen IS, Salvesen HB. What is the best preoperative imaging for endometrial cancer? *Curr Oncol Rep*. 2016;18(4):25.
13. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2007;17(5):964–78.
14. Kauppila A. Progestin therapy of endometrial, breast and ovarian carcinoma. A review of clinical observations. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 1984;63(5):441–50.
15. Temkin SM, Fleming G. Current treatment of metastatic endometrial cancer. *Cancer Control* 2009;16(1):38–45.
16. Santin AD, Bellone S, O'Brien TJ, Pecorelli S, Cannon MJ, Roman JJ. Current treatment options for endometrial cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2004;4(4):679–89.
17. F Kokka, E Brockbank, D Oram, C Gallagher, A Bryant. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. 2010;
18. Asbury RF, Brunetto VL, Lee RB, Reid G, Rocereto TF. Goserelin acetate as treatment for recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *American Journal of Clinical Oncology* 2002;25(6):557–60.

19. Covens A, Thomas G, Shaw P, Ackerman I, Osborne R, Lukka H. A phase II study of leuprolide in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 1997;64(1):126–9.
20. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2007;17(5):964–78.
21. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2004;92(1):10–4.
22. Gallagher CJ, Oliver RT, Oram DH, Fowler CG, Blake PR, Mantell BS. A new treatment for endometrial cancer with gonadotrophin releasing–hormone analogue. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991;98(10):1037–41.
23. Ma BB, Oza A, Eisenhauer E, Stanimir G, Carey M, Chapman W. The activity of letrozole in patients with advanced or recurrent endometrial cancer and correlation with biological markers – a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2004;14(4):650–8.
24. Piver S, Lele S, Patsner B, Emrich L. Melphalan, 5–fluorouracil, and medroxyprogesterone acetate in metastatic endometrial carcinoma. *Obstetrics and Gynecology* 1986;67(2):261–4.
25. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD, Decker DG, Jefferies JA, Edmonson JH. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstetrics and Gynecology* 1985;66(1):106–10.

26. Quinn MA, Campbell JJ. Tamoxifen therapy in advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1989;32(1):1–3.
27. National Comprehensive Cancer Network. Uterine Neoplasm. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 1.2017; Nov 2016. NCCN.org.
28. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8): CD003915.
29. Fleming GF, Brunetto GL, Cella D et al. Phase III trial of Doxorubicin plus Cisplatin with or without Paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncologic Group Study. *J Clin Oncol*. 2004;22:2159–66.
30. Miller D, Filiaci V, Fleming G et al. Randomized Phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncologic Group Study (Abstract). *Gynecologic Oncologic*. 2012;125:771.
31. Sovak MA, Dupont J, Hansley ML, et al. Paclitaxel and Carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a large retrospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17:197–203.
32. Nomura H, Aoki D, Takahashi F, et al. Randomized Phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. Japanese Gynecologic Oncologic Group Study (JGOG2041). *Ann Oncol* 2011;22:636–642.
33. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP, et al. Chemotherapy in advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane Collaboration. *Ann Oncol* 2007;18:409–420

34. Ray M, Fleming G. Management of advanced-stage and recurrent endometrial cancer. *Semin Oncol*. 2009;36:145–154.
35. Dellinger TH, Monk BJ. Systemic therapy for recurrent endometrial cancer: A review of North American Trials; *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9:905–916.
36. Moxley KM, McMeekin DS. Endometrial carcinoma: a review of chemotherapy, drug resistance and the search of new agent. *Oncologist* 2010;15:1026–1033.
37. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the Pegylated Liposomal Doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer. A Gynecologic Oncologic Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20:2360–2364.
38. Miller DS, Blessing JA, Lentz SS, Waggoner SE. A phase II trial of Topotecan in patients with advanced, persistent or recurrent endometrial carcinoma. Gynecologic Oncologic Group Study. *Gynecol Oncol* 2002;87:247–251.
39. HA Perroud, OG Scharovsky, VR Rozados, CM Alasino. Clinical response in patients with ovarian cancer treated with metronomic chemotherapy. *Ecancelmedicalscience*. 2017; 11/723.
40. Gagliato DM, Marques Linck RD, Franca Bezzera RO et al. An uncommon response to metronomic therapy in a heavily pretreated patient with metastatic carcinosarcoma: a case report. *J Med Case Report*. 2016; 10:60.
41. Penel N, Adenis A, Bocci G. Cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy: after 10 years of experience, where do we stand and where are we going? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(1):40–50. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.04.009.
42. Mountzios G, Pectasides D, Bournakis E et al. Developments in the systemic treatment of endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:278–292.

43. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ et al. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2007;106:325–333.
44. Papa A, Zaccarelli E, Caruso D et al. Targeting angiogenesis in endometrial cancer–new agents for tailored treatments. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(1):31–49
45. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2007;105:1045–7.
46. Pramanik R, Agarwala S, Gupta YK et al. Metronomic Chemotherapy vs Best Supportive Care in Progressive Pediatric Solid Malignant Tumors: A Randomized Clinical Trial. *Jama Oncol*.2017.0324.
47. Lee VHF, Kwong DLW, Lam KO et al. Metronomic oral cyclophosphamide as third–line systemic treatment or beyond in patients with inoperable locoregionally advanced recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(15): e6518.
48. Banys–Paluchowski M, Ruckhaberle E, Schutz F et al. Metronomic chemotherapy for primary Non–metastatic breast cancer– A systematic review of the literature. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2017 Feb; 77(2): 142–148.
49. Liu Y, Gu F, Liang J et al. The efficacy and toxicity profile of metronomic chemotherapy for metastatic breast cancer: A meta–analysis. *PloS One*. 2017; 12(3): e0173693.
50. Maur M, Omarini C, Piacentini F et al. Metronomic Capecitabine Effectively Blocks Leptomeningeal Carcinomatosis From Breast Cancer: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2017; 18: 208–211.

51. Mutlu H, Musri FY, Artaç M, et al. Metronomic oral chemotherapy with old agents in patients with heavily treated metastatic breast cancer. *J Cancer Res Ther* 2015;11:287-90.
52. Alagizy H A, Shehata M A, Hashem T A. Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2015;8:22-27.
53. Shawky H, Galal S. Preliminary results of capecitabine metronomic chemotherapy in operable triple-negative breast cancer after standard adjuvant therapy-a single-arm phase II study. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2014;26:195-202.
54. Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:631-644.
55. Colleoni M, Gray K P, Gelber S. Low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate maintenance for hormone receptor-negative early breast cancer: International Breast Cancer Study Group trial 22-00. *J Clin Oncol.* 2016;34:3400-3408.
56. Pruneri G, Gray K P, Vingiani A. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial 22-00. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;158:323-331.
57. Nasr K E, Osman M A, Elkady M S. Metronomic methotrexate and cyclophosphamide after carboplatin included adjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: a phase III study. *Ann Transl Med.* 2015;3:284.

58. Dellapasqua S, Mazza M, Rosa D. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with low-dose metronomic cyclophosphamide as preoperative treatment for patients with locally advanced breast cancer. *Breast*. 2011;20:319–323.
59. Bottini A, Generali D, Brizzi M P. Randomized phase II trial of letrozole and letrozole plus low-dose metronomic oral cyclophosphamide as primary systemic treatment in elderly breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:3623–3628.
60. Crivellari D, Gray K P, Dellapasqua S. Adjuvant pegylated liposomal doxorubicin for older women with endocrine nonresponsive breast cancer who are NOT suitable for a “standard chemotherapy regimen”: the CASA randomized trial. *Breast*. 2013;22:130–137.
61. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 2008;26:76–82.
62. Gebbia V, Serretta V, Borsellino N, et al. GSTU Foundation Salvage therapy with oral metronomic cyclophosphamide and methotrexate for castration-refractory metastatic adenocarcinoma of the prostate resistant to docetaxel. *Urology* 2011;78:1125–30.
63. Borne E, Desmedt E, Duhamel A, et al. Oral metronomic cyclophosphamide in elderly with metastatic melanoma. *Invest New Drugs* 2010;28:684–9.
64. Jones BS, Jerome MS, Miley D et al. Pilot phase II study of metronomic chemotherapy in combination with bevacizumab in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017 Apr;106:125–130.

65. Huang WY, Ho CL, Lee CC et al. Oral tegafur–uracil as metronomic therapy following intravenous FOLFOX for stage III colon cancer. *PloS One*. 2017; 12(3): e0174280.
66. Kelley RK, Hwang J, Magbanua MJ, et al. A phase 1 trial of imatinib, bevacizumab, and metronomic cyclophosphamide in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;109:1725–34.
67. Liu Y, Fan L, Zhao H et al. Metronomic regimen as an effective treatment for aggressive T-LGL leukemia with central nervous system infiltration : clinical experience and review of literature. *Oncotarget*. 2017; 15762.
68. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 05:v8–v30.