



ORIGINAL ARTICLE

Superiority of metronomic chemotherapy compared to conventional mode in elderly people with advanced breast neoplasia

Amina BOUGUETTAYA¹, Taha FILALI²

ABSTRACT

Introduction. Breast cancer is a serious disease with incidence steadily increasing with age. The evolution of its therapeutic management requires new strategies, including oral chemotherapy. **Objective.** To conduct a study in Eastern Algeria comparing two oral chemotherapy treatment regimens. **Materials and Methods.** Multicenter prospective study of 74 patients aged 65 years and older, treated and monitored for advanced breast cancer. **Results.** The onco-geriatric characteristics of the two groups were similar. Tolerance to metronomic chemotherapy was significantly better compared to conventional chemotherapy, as the proportion of grade 3-4 toxicities in the metronomic arm was low or absent. Regarding the impact of grade 3-4 toxicity on therapeutic management, we observed a significant decrease in the frequency of hospitalizations ($p=0.012$) and chemotherapy postponements ($p<0.0001$) in the group of patients who received the metronomic regimen compared to the group receiving the conventional regimen. The comparative study of objective response revealed significant superiority ($p=0.003$) of objective tumor response in the group of patients receiving metronomic chemotherapy compared to the other group (63.4% versus 54.5%). The study of overall survival and progression-free survival showed no significant difference between patients who received the conventional regimen and those who received the metronomic regimen. **Discussion.** Chronic administration of the metronomic regimen demonstrated significant superiority in objective tumor response and better tolerance compared to the conventional regimen without impairment of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). The durability of anti-tumor activity and negligible toxicity of this treatment suggest that this therapy constitutes an effective therapeutic option for elderly patients. **Conclusion.** Chronic administration of the metronomic oral regimen demonstrated significant superiority in objective tumor response and better tolerance compared to the conventional regimen without impaired survival. This approach, which targets angiogenesis, represents an effective specific treatment for elderly patients.

Keywords: Breast cancer, Oral chemotherapy, Classical, Metronomic, Grade 3/4 toxicity.

1. Université Badji Mokhtar Faculté de Médecine d'Annaba. 2. Université de Constantine 3 Faculté de Médecine de Constantine – Algérie.

Received: 16 Jun 2025

Accepted: 24 Jul 2025

Correspondance to: Amina BOUGUETTAYA
E-mail : bouguemania@yahoo.fr

1. INTRODUCTION

La prise en charge du cancer du sujet âgé est devenue un problème majeur de santé publique lié au vieillissement de la population et à l'augmentation du risque de cancer avec l'âge. Les personnes âgées sont largement sous-représentées dans les études cliniques et les modalités optimales de la chimiothérapie dans cette population sont mal codifiées. Grâce aux succès thérapeutiques, le cancer du sein tend à devenir une maladie chronique. C'est dans ce contexte que se sont développées les chimiothérapies par voie orale, constituant une véritable avancée dans le domaine de la cancérologie.

Objectifs

Évaluation de la tolérance de la chimiothérapie par voie orale chez des femmes âgées porteuses d'un cancer mammaire localement avancé et/ou métastatique par la comparaison des deux schémas thérapeutiques de chimiothérapie orale "classique et métronomique".

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Étude descriptive et analytique longitudinale d'une cohorte prospective. Ce travail est multicentrique à l'est algérien « service d'oncologie médicale du centre anticancer d'Annaba, Constantine et Sétif » comportant une population de 74 patientes âgées traitées et suivies pour un cancer du sein localement évolué et/ou métastatique des femmes ≥ 65 ans sur trois ans allant de janvier 2016 à décembre 2018. L'échantillon a été calculé en fonction de plusieurs paramètres ; la fréquence annuelle du cancer mammaire à l'est Algérien durant la période d'étude, la proportion des personnes âgées et surtout le pourcentage des formes évoluées de ce cancer par rapport à la population générale durant la même période). Un consentement libre et éclairé de chaque patiente a été recueilli avant de l'inclure dans l'étude.

Les Critères d'inclusion étaient : âge supérieur ou égal à 65 ans, cancer mammaire primitif prouvé histologiquement, cancer mammaire localement avancé et/ou métastatique, tumeur maligne avec récepteurs hormonaux négatifs ou récepteurs hormonaux positifs + atteinte ganglionnaire ou autre facteur de mauvais pronostic ou récepteurs hormonaux positifs en échappement hormonal, malades avec cancer mammaire chimio naïves ou antécédent du traitement par chimiothérapie conventionnelle +/- une thérapie ciblée, maladie mesurable ou évaluable selon les critères RECIST, le statut de performance (PS) ≤ 2 . Les critères de non-inclusion :

Les patientes présentant un seul des critères suivants seront exclues de l'étude : type histologique du cancer mammaire autre qu'un carcinome, cancer mammaire localisé (stade I, II, IIIA opérable), cancer du sein luminal type A, les patientes atteintes d'une maladie psychiatrique aiguë ou chronique sévère.

3. RÉSULTATS

Caractéristiques onco-gériatriques

Tableau 1. Étude comparative selon les variations onco-gériatriques.

Paramètres	Groupe 1 : population ayant reçu la chimiothérapie classique N=44	Groupe 2 : population ayant reçu la chimiothérapie métronomique N= 30
Age ≥ 75 ans	38, 6%	50%
Age < 75ans	61,4%	50%
Niveau intellectuel élevé	22,7%	20%
Variétés histologiques : CCI	78%	76,6%
CLI	08%	06,6%
Autre	14%	16,8%
Grade SBR: II	77,2%	80%
III	22,8%	20%
EIHC:	61, 3%	66,6%
RH positives RH	38 ,7%	33,4%
négatifs	9%	7%
Her positif Her	91%	93%
négatif		
Stade de la maladie : III	20,5%	30%
IV	79,5%	70%
PS : 0	43,2%	30%
1	50%	63,3%
2	6,8%	6,7%
Dependance : ADL<6	72,7%	66,7%
IADL<4	84%	76,6%
G8: ≤ 14	61,4%	70%
>14	38,6%	30%
Type de CT: Néoadjuvante	24,2%	33,4%
Palliative	75,8%	66,6%

Pour une meilleure évaluation de la tolérance de la chimiothérapie de nos patientes gériatriques présentant un cancer mammaire avancé et pour améliorer la qualité de vie de cette population fragile ; nous avons décidé de comparer les deux schémas thérapeutiques (métronomique : « Navelbine 40mg/J J1J3J5 associé au Capécitabine 3 cp/J en continu » et classique : « Navelbine 60mg/J1J8 si bonne tolérance 80 mg associé au capécitabine schéma ordinaire de 14 jours ; Rythme de 21 jours).

La chimiothérapie métronomique a été développée comme un moyen de prolonger le contrôle de la maladie tout en minimisant les effets secondaires de la chimiothérapie à dose standard, elle se compose de faibles doses répétées du même médicament ; administrées à long terme sans pauses [29].

Les toxicités grade 3/4

D’abord, il est important de souligner que la sélection des malades dans les deux groupes décrits précédemment a été basée sur l’évaluation gériatrique qui nous a permis de bien classer ces patientes selon leurs états de santé dans l’un des protocoles thérapeutiques dans leurs formes « monothérapie ou bithérapie ». Les deux groupes de patientes ont présenté les mêmes caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et gériatriques (Tableau 1). Les résultats de l’étude comparative des différents types des toxicités grade 3/4 selon le schéma thérapeutique étaient représentés dans la figure 1.

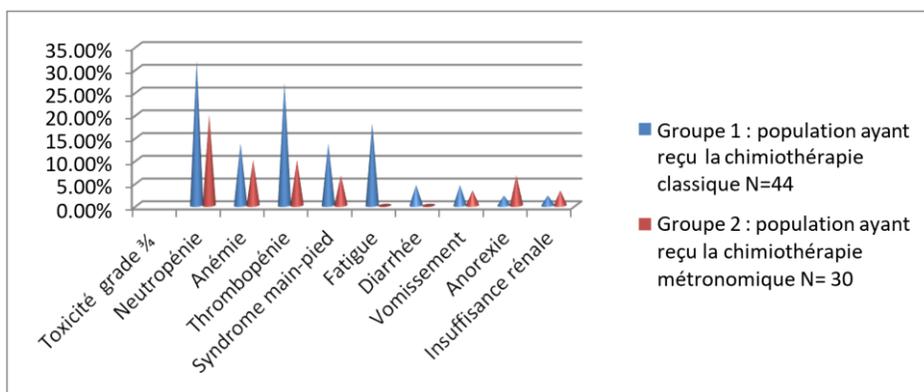


Figure 1. Répartition des toxicités grade 3/4 dans la population comparative.

Répercussion de la toxicité grade 3/4

Il est important de noter qu’il n’y avait pas d’adaptation de dose dans le groupe recevant la chimiothérapie métronomique. Concernant la répercussion de la toxicité grade 3/4 sur la prise en charge thérapeutique : nous avons constaté une diminution significative (p significatif selon le test chi2) de la fréquence des hospitalisations et du report de la chimiothérapie dans le groupe de malades ayant reçu le schéma métronomique comparativement au groupe des malades sous schéma classique (Figure 2).

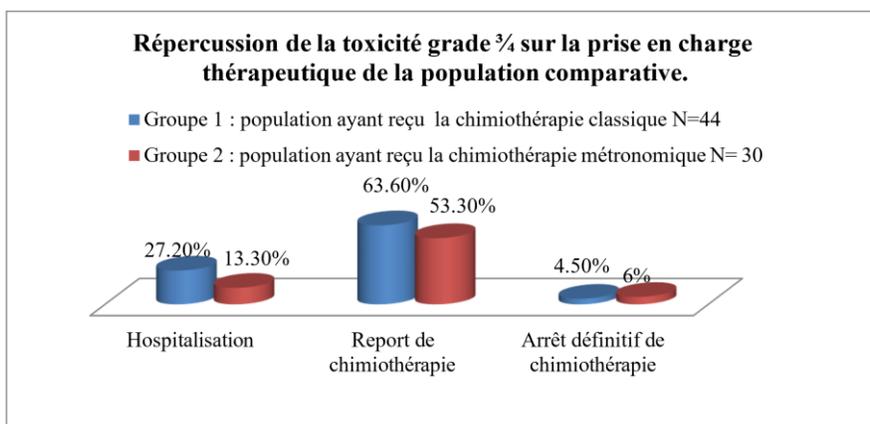


Figure 2. Répercussion de la toxicité grade 3/4 sur la prise en charge thérapeutique de la population comparative.

La réponse tumorale

L'étude comparative selon la réponse objective (partielle et complète) a révélé une supériorité significative avec un p de 0,003 (Tableau 3) dans le groupe de patientes recevant la chimiothérapie métronomique comparativement à l'autre groupe (schéma classique) (63,4 % versus 54,5 %). En ce qui concerne les réponses négatives, on avait plus de progression de la maladie dans le groupe des patientes recevant la chimiothérapie classique. Par contre, en ce qui concerne les décès toxiques ; on a eu un nombre presque identique de décès iatrogènes dans les deux bras (Figure 3).

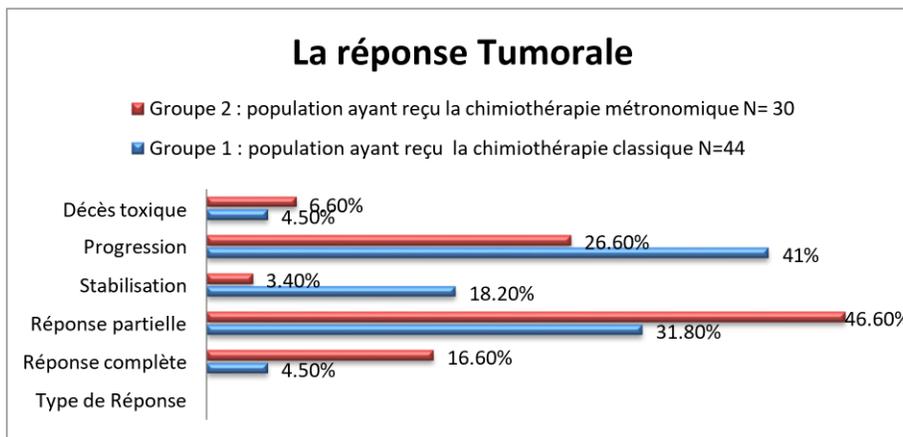


Figure 3. Répartition de la population selon la réponse tumorale.

La durée de réponse : dans notre étude ; la médiane de la durée de réponse dans les deux bras « métronomique et classique » était identique (25 semaines).

Tableau 2. Comparaison de la réponse tumorale selon le test chi2.

Khi² (Valeur observée)	14,752
Valeur critique	9,318
DDL	1
p-value	0,003
Alpha	0,05

L'observance du traitement

Concernant l'observance de la chimiothérapie orale dans les deux bras « classique et métronomique », on n'a pas remarqué de différence de la compliance au traitement.

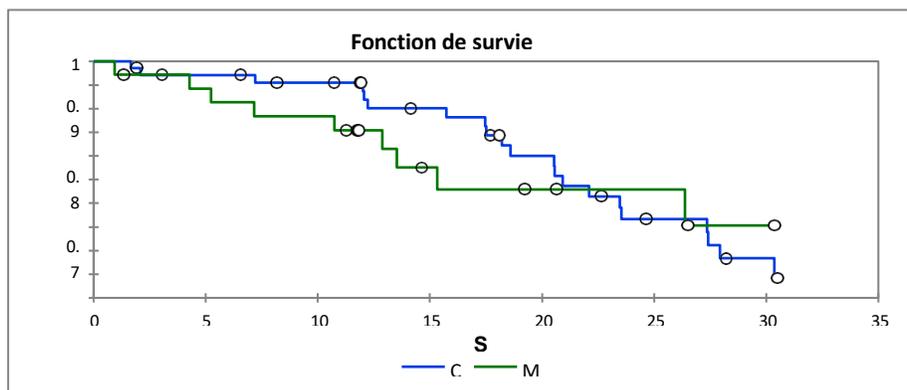


Figure 4. Comparaison des courbes de survie globale en fonction du schéma thérapeutique.

Étude comparative de la survie globale et la survie sans progression dans les deux groupes

Le calcul de la survie chez les 74 patientes incluses dans notre étude à partir de la date du début de traitement au décès ; nous a permis d'obtenir les résultats suivants : la médiane de survie globale de la population était de 15,8 mois et la moyenne était de 19,7 mois ; la comparaison des médianes de survie globale selon le schéma thérapeutique, il a semblé qu'elles étaient légèrement différentes ; 18,1 mois. (C) versus 12,3 mois (M) mais sans différence significative (Tableau 4). La comparaison des courbes de survie globale de toute la population d'étude selon le schéma thérapeutique par le test chi2 est illustrée par le graphe ci-dessous (Figure 4).

La médiane de survie sans progression (SSP) de la population générale était de 12,6 mois et la moyenne était de 17,3 mois. La médiane de survie sans progression des deux groupes était respectivement 11 mois pour le bras métronomique contre 13,6 mois pour le bras classique.

Tableau 4. Test d'égalité des fonctions de survie cumulées (DDL = 1).

Statistique	Valeur observée	Valeur critique	p-value	Alpha
Log-rank	0,236	3,841	0,627	0,050
Wilcoxon	1,928	3,841	0,165	0,050
Tarone-Ware	1,119	3,841	0,290	0,050

4. DISCUSSION

Concernant la tolérance de la chimiothérapie orale ; nous avons observé que la chimiothérapie métronomique était nettement meilleure comparativement à la chimiothérapie classique, car la proportion des toxicités grade 3/4 du groupe de patientes recevant le schéma métronomique était faible voire absente (pas de fatigue ni diarrhée) mais sans différence significative (p=0,455 après comparaison des toxicités grades 3/4 dans les deux bras par le test chi2). Par contre ; en comparant l'administration standard de la monothérapie ou la combinaison de Vinorelbine et Capécitabine, nous avons observé une différence significative ; incidence plus faible des événements de grade 3-4 du bras métronomique; cela pourrait être expliqué par le calendrier d'administration métronomique. Ce genre d'administration justifie la délivrance d'intensité de dose similaire, sinon supérieure. On pourrait soutenir que la dose de Capécitabine délivré dans le calendrier métronomique est en dessous de la norme dose acceptée, mais certaines données [31] suggèrent que des taux plus faibles des doses de Capécitabine pourraient avoir un effet thérapeutique plus favorable dans le cancer du sein métastatique en raison d'une incidence moindre de suspension ou de retard. Les résultats de notre étude étaient proches (Tableau N°5) de ceux obtenus de l'étude Cazzaniga 2014 [32], Addeo 2010 [33], ainsi que l'étude Sakhri 2019 [37].

Tableaux 5. Tolérance de la chimiothérapie orale en métronomique.
 VICTOR-1 : Phase II Toxicité de grade 3-4 de VRL avec capécitabine en metronomique.

Effet secondaire	Par patient (N=22)	Par cycle
Événements grade 3		
Neutropénie	1	2
Thrombocytopenie	1	1
Leucopénie		
Neutropénie	1	2
Syndrome main-pied	1	1
Augmentation Gamma GT	1	1
Total	5	7
Événements grade 4		
Neutropénie	1	1
Neutropénie fébrile	1	1
Leucopénie	2	2
Total	4	4

Tolérance de la VRL orale en métronomique en 1^{ère} ligne de chimiothérapie

Dose : 70 mg/m2 par semaine, fractionnée : J1, J3, and J5 ; 3 semaines sur/1 semaine libre(maximum 12 cycles). Durée : maximum 12 cycles (tableau 6)

Tableau 6. Tolérance de la VRL orale en métronomique.

Adverse event	By patient (N=34) (%)				By cycle (N=186) (%)			
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Overall	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Overall
Haematological								
Neutropenia	16 (47)	3 (9)	0	19 (57)	27 (15)	8 (4)	0	35 (19)
Anaemia	7 (29)	3 (9)	0	9 (26)	22 (12)	7 (4)	0	60 (16)
Thrombocytopenia	4 (12)	1 (3)	0	5 (15)	16 (9)	3 (2)	0	19 (10)
Febrile neutropenia	–	1 (3)	0	1 (3)	7 (4)	2 (1)	0	9 (5)
Non-haematological								
Febrile infection	7 (21)	2 (6)	0	9 (26)	7 (4)	6 (3)	0	13 (7)
Diarrhoea	6 (18)	1 (3)	0	7 (21)	7 (4)	1 (5)	0	8 (4)
Nausea	14 (41)	1 (3)	0	15 (44)	24 (13)	5 (3)	0	29 (16)
Vomiting	6 (17)	1 (3)	0	7 (21)	15 (8)	3 (2)	0	18 (10)
Stomatitis	4 (12)	1 (3)	0	5 (15)	9 (5)	0	0	9 (5)
Fatigue	4 (12)	0	0	4 (12)	7 (4)	0	0	7 (4)
Constipation	4 (12)	0	0	4 (12)	7 (4)	0	0	7 (4)
Neuromotor/sensory	2 (6)	0	0	2 (6)	3 (2)	0	0	3 (2)
Alopecia	27 (79)	0	0	27 (79)	NA	0	0	NA

Dans notre étude ; nous avons noté 10,5% de décès « causes diverses » dont 5,4% de nos malades ont malheureusement succombé, suite à des décès iatrogènes Quel que soit le schéma thérapeutique administré ; ce qui est concordant avec les données de la littérature. Les patientes gériatriques présentant un cancer mammaire avancé ne meurent pas forcément de leurs cancers, il y a d'autres paramètres tels que les comorbidités [34] ; Concernant les autres causes de décès, nous avons eu aussi l'embolie pulmonaire qui est survenue chez une patiente. D'après les données de la littérature ; la maladie thromboembolique est la 2^e cause de décès chez les malades cancéreux après le cancer lui-même [35].

Nous avons remarqué que 9 malades sur 10 étaient décédées en leur domicile, ce qui témoigne la hantise des patientes vis-à-vis de la perspective du décès en milieu hospitalier, loin de son environnement familial. L'étude comparative des courbes de survie globale en fonction du schéma thérapeutique n'a pas objectivé de différence significative (p non significatif) (Tableau N°4). La chimiothérapie métronomique n'altère en rien la survie globale au profit d'une bonne tolérance, ce qui concordant avec les données de la littérature [32, 33].

Contrairement aux résultats de l'étude de Jididi [18] « la moyenne de la survie globale était de 38,7 mois et celle de la survie sans récurrence a été de 34 mois », ceci est expliqué par le fait que notre étude est effectuée seulement sur le cancer mammaire avancé (stade III et IV) qui est de mauvais pronostic et dont l'espérance de vie est courte comparativement aux autres stades localisés (I, II, III). L'étude de la SSP en fonction du schéma thérapeutique à son tour n'a pas montré une autre fois une différence significative en termes de survie.

5. CONCLUSION

L'administration chronique de la chimiothérapie métronomique, avec trois fois par semaine, est réalisable à des doses allant jusqu'à 50 mg de Vinorelbine et à 3 cp/j en continu de la Capécitabine. L'émergence de la voie orale est venue bouleverser chaque maillon de la chaîne des soins en oncologie. L'administration chronique de la chimiothérapie métronomique est justifiée et possible. La durabilité de l'activité antitumorale et la toxicité négligeable de ce traitement, suggèrent que cette thérapie constitue une nouvelle arme ciblée sur l'angiogenèse. Ceci mérite des études cliniques ultérieures.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

1. Jones A, O'Brien M, Sommer H, Nowara E, Welt A, Pienkowski T, et al. Phase II study of oral vinorelbine in combination with capecitabine as second-line chemotherapy in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010 Mar;65(4):755–63. doi: 10.1007/s00280-009-1081-y
2. Bondarenko M. Chimiothérapie métronomique : stratégie thérapeutique prometteuse de prise en charge de l'hétérogénéité intratumorale [thèse]. Marseille: université; 2021. Disponible sur: theses.fr
3. Rivera P. Chimiothérapie orale et cancer du sein métastatique. *La Lettre du Sénologue*. 2007;(36 avril-mai-juin).
4. Braun T, Spano J-P, Morère J-F. Chimiothérapie orale : actualités et perspectives. *La Lettre du Cancérologue*. 2002;XI(2 mars-avril).
5. Romero A, Rabinovich M-G, Vallejo C-T, Perez Je, Rodriguez R, Cuevas MA, Machiavelli M, Lacava J-A, Langhi M, Romero L, Grupo Oncologico Cooperativo del Sur. Vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1994;12:336–41.
6. Hess D, Thurlimann B, Pagani O, et al. CAPE and VRB as first-line treatment in elderly patients with metastatic breast cancer. *Oncology*. 2008;73(3–4):228–37.
7. Lorusso V, Cinieri S, Giampaglia M, et al. Intravenous versus oral vinorelbine plus capecitabine as second-line treatment in advanced breast cancer patients—a retrospective comparison of two consecutive phase II studies. *Breast*. 2010;19(3):214–18.
8. Nolè F, Crivellari D, Mattioli R, et al. Phase II study of an all-oral combination of vinorelbine with capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2009;64(4):673–80.
9. Tubiana-Mathieu N, Bougnoux P, Becquart D, Chan A, Conte PF, Majois F, et al. All-oral combination of oral vinorelbine and capecitabine as first-line chemotherapy in HER2-negative metastatic breast cancer: an international phase II trial. *Br J Cancer*. 2009 Jul 21;101(2):232–7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605156
10. Lorusso V, Spada M, Giampaglia M, et al. Oral vinorelbine plus capecitabine (Oral VINCAP) combination in patients with advanced breast cancer (ABC): a phase II study of the GOIM (Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale). *Ann Oncol*. 2006;17(suppl 7):vii15–17.
11. Nolè F, Catania C, Sanna G, et al. Dose-finding and pharmacokinetic study of an all-oral combination regimen of oral vinorelbine and capecitabine for patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2006;17(2):322–9.
12. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(6):423–6.
13. Briasoulis E, Pappas P, Puozzo C, et al. Dose-ranging study of metronomic oral vinorelbine in patients with advanced refractory cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(20):6454–61.
14. Saridaki Z, Malamos N, Kourakos P, et al. A phase I trial of oral metronomic vinorelbine plus capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(1):35–42.
15. Boutana M, Boumaza Y. Observance des chimiothérapies orales des malades pris en charge au CAC de Sétif : rôle du pharmacien [mémoire Pharmacie]. Sétif: université; 2016.
16. Robert J, Kenn MC. Clinical aspect of cancer in the elderly. *Cancer*. 1994;74:2107–11.
17. Housni Alaoui I. Le cancer du sein chez la femme âgée [thèse]. Marrakech: université; n° 136.
18. Jididi J. Le cancer du sein chez la femme âgée [thèse]. Sfax: université.
19. Law, T.M., Hesketh, P.J., Porter, K.A., Lawn-Tsao, L., McAnaw, R., and Lopez, M.J. 1996. Breast cancer in elderly women: presentation, survival, and treatment options. *Surg. Clin. North Am*.76: 289–308
20. Sonja E, Singletary MD, Shallenberger MP, et al. Breast cancer in the elderly. *Ann Surg*. 1993;218:667–71.
21. Ghebriou D. Évaluation du patient âgé atteint de cancer. In *FROG*, 2e éd. mars 2018. p. 23.
22. Louwman WJ, Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, et al. Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patients with comorbidity: a population-based study. *Eur J Cancer*. 2005;41:779–85.
23. Lesur-Shwander A, Rios M. Épidémiologie descriptive du cancer du sein de la femme de plus de 70 ans. In: 19èmes journées nationales de la SFSPM. Paris: Arnette; 1997. p. 23–33.
24. Jaquemier J. Anatomie pathologique et cancers du sein des femmes de plus de 70 ans. In: 19èmes journées nationales de la SFSPM. Paris: Arnette; 1997. p. 97–100.
25. Bergman L, Dekker M, Flora E, et al. The effect of age on treatment choice and survival in elderly breast cancer patients. *Cancer*. 1991;67:2227–33.
26. Nicole H, Brisson J, Latreille J, Blanchette C, Deschênes L. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early-stage breast carcinoma in elderly women. *Cancer*. 1999;85:1104–13.
27. Pierga JY, Girre V, Laurence V, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast*. 2004 Oct;13(5):369-75. doi: 10.1016/j.breast.2004.04.012.
28. Delozier T*, et al. Thérapeutique orale dans les cancers du sein : le ressenti des patientes. Journées de la SFSPM, Lyon, novembre 2009.
29. Saridaki Z, Malamos N, Kourakos P, et al. A phase I trial of oral metronomic vinorelbine plus capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;69(1):35–42.
30. Curry MA, Chineke I, Redelico T, et al. Adherence to Oral Anticancer Medications After Implementation of an Ambulatory Adherence Program at a Large Urban Academic Hospital. *JCO Oncol Pract*. 2020 Apr;16(4):e350-e356. doi: 10.1200/JOP.19.00167.
31. Hennessy BT, Gauthier AM, Michaud LB, Hortobagyi G, Valero V. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast

- cancer: retrospective analysis... *Ann Oncol.* 2005;16(8):1289–96.
32. Cazzaniga ME, et al. Efficacy and safety of the all-oral schedule of metronomic vinorelbine and capecitabine in locally advanced or metastatic breast cancer patients: the phase I–II VICTOR-1 study. *Int J Breast Cancer.* 2014:Article ID 769790. doi: 10.1155/2014/769790
 33. Addeo R, Sgambato A, Cennamo G, et al. Phase II study of first-line treatment in 34 patients. *Clin Breast Cancer.* 2010;10:301–6.
 34. **Gauthier AM, Michaud LB, Hortobagyi G, Valero V, Hennessy BT.** Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of toxicity. *Ann Oncol.* 2005 Aug;16(8):1289–96. doi: 10.1093/annonc/mdi253
 35. Elalamy I, Verdy E, Gerotziafas G, Hatmi M. Physiopathogénie de la maladie thromboembolique veineuse au cours du cancer [Pathogenesis of venous thromboembolic disease in cancer]. *Pathol Biol (Paris).* 2008 Jun;56(4):184-94. French. doi: 10.1016/j.patbio.2008.03.003.
 36. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2144-9. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5374.
 37. Shakhri S. Chimiothérapie métronomique dans le cancer du sein métastatique. Journées SFSPM, Marseille, nov. 2019.
 38. Wildiers H et al *Lancet Oncol.* Cancer du sein : la chimiothérapie métronomique ajoute un bénéfice en termes de SSP à la thérapie ciblée chez les personnes âgées. Univadis ; clinical summary 19 Fév.2018.