

ABREVIATIONS

5-FU	: 5-Fluoro uracil.
ACR	: American college of radiology.
ADCC	: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ADP	: Adénopathie.
AI	: Aromatase inhibitors.
AJCC	: American Joint Committee on Cancer.
AMM	: Autorisation de mise sur marché.
Anti-VEGF	: Anti vascular endothelial growth factor.
ATCD	: Antécédents.
ATU	: Autorisation temporaire d'utilisation.
AVK	: Anti vitamine K.
BRCA 1	: Breast cancer 1.
CA 15.3	: Cancer antigen 15-3.
CCI	: Carcinome canalaire infiltrant.
CDK	: Cyclin-dependent kinase.
CHU	: Centre hospitalier universitaire.
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrants.
CMI	: Chaîne mammaire interne.
CT	: Chimiothérapie.
CYP3A4	: Cytochrome P450, famille 3, sous-famille A, polypeptide 4.
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor.
ERK	: Extracellular signal-regulated kinases.
FC	: Fréquence cardiaque.
FDA	: Food and drug administration.
FDR	: Facteurs de risque.
FISH	: Fluorescence in situ hybridization.
FR	: Fréquence respiratoire.
GLOBOCAN	: Global cancer observatory.
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2.
HR	: Hazard ratio.

HT	: Hormonothérapie.
HTA	: Hypertension artérielle.
IC	: Interval de confiance.
Ig	: Immunoglobuline.
IGF-1R	: Insulin-like growth factor 1 receptor.
IHC	: Immunohistochemistry.
IMC	: Indice de masse corporelle.
INO	: Institut national d'oncologie.
IP	: Indice du patient.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LH-RH	: Luteinizing hormone-releasing hormone.
MP	: Mastectomie partielle.
MT	: Mastectomie totale.
mTOR	: Mechanistic target of rapamycin.
n	: Nombre de cas.
ND	: Non disponible.
NSABP	: National surgical adjuvant breast and bowel project.
NSE	: Niveau socio-économique.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
p	: Prévalence.
PaI-1	: Plasminogen activator inhibitor-1.
PARP	: Polyadénosine diphosphate-ribose polymerase.
PCNA	: Proliferating cell nuclear antigen.
PET scanner	: Tomographie par Émission de Positrons.
PEV	: Poussée évolutive.
PI3K/AKT	: Phospho-inositide-3-kinase/proteine kinase B.
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog.
QIE	: Quadrant inféro-externe.
QII	: Quadrant inféro-interne.
QSE	: Quadrant supéro-externe.
QSI	: Quadrant supéro-interne.
RE	: Récepteurs aux œstrogènes.
RH	: Récepteurs hormonaux.
RO	: Réponse objective.

RP	: Récepteurs aux progestérones.
RR	: Risque relatif.
RT-PCR	: Reverse transcription polymerase Chain reaction.
SBR	: Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson.
SG	: Survie globale.
SSP	: Survie sans progression.
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.
T-DM1	: Trastuzumab emtansine.
TLR	: Traitement locorégional.
TNM	: Tumor, node, metastasis.
TP53	: Tumor protein 53.
TTP	: Time to tumor progression.
TTT	: Traitement.
UICC	: Union internationale contre le cancer.
uPA	: Urokinase plasminogen activator.
vs	: Versus.

PLAN

INTRODUCTION :	8
RAPPELS SUR LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE D'EMBLEE	12
1 Généralités :	13
1.1 Définitions :	13
1.2 Classifications :	17
1.2.1 Classification TNM :	17
1.2.2 Classifications moléculaires du cancer du sein:	19
2 Epidémiologie:	22
2.1 Dans le monde :	22
2.2 Afrique du nord :	24
2.3 Au Maroc :	25
3 Facteurs pronostiques en phase métastatique :	28
4 Traitement :	31
4.1 Traitement médical :	31
4.1.1 Hormonothérapie :	31
4.1.2 Chimiothérapie :	35
4.1.3 Thérapies ciblées :	41
4.1.4 Choix du traitement médical :	50
4.2 Traitement chirurgical :	53
4.3 Radiothérapie :	53
4.4 Soins palliatifs :	53
PATIENTES ET METHODES	54
1 Type, lieu et période de l'étude :	55
2 Population de l'étude :	55
2.1 Les critères d'inclusion :	55
2.2 Les critères d'exclusion :	56
3 Méthodes :	57
3.1 Recueil des données :	57
3.2 Saisie et analyse des données :	58
4 Considérations éthiques :	58
RESULTATS	67
1 Les caractéristiques épidémiologiques :	68
1.1 Fréquence :	68

1.2 Sexe :	68
1.3 Age :	68
1.4 Antécédents :	68
2 Les caractéristiques cliniques :	70
2.1 Circonstances de découverte/Motif de consultation :	70
2.2 Délai de consultation :	71
2.3 Examen clinique :	71
2.3.1 Inspection :	71
2.3.2 Palpation :	72
2.3.3 Indice de performance OMS:	72
3 Extension métastatique de la pathologie tumorale :	73
3.1 Bilan effectué :	73
3.2 Nombre et sites des métastases :	73
4 Marqueurs tumoraux :	75
5 Caractéristiques anatomopathologiques :	75
5.1 Etude histologique :	75
5.1.1 Type histologique :	75
5.1.2 Grade SBR :	76
5.1.3 Taille pT :	77
5.1.4 Curage ganglionnaire :	78
5.1.5 Emboles vasculaires :	78
5.1.6 Limites chirurgicales :	78
5.2 Le type moléculaire : IHC et FISH :	79
6 Prise en charge thérapeutique :	81
6.1 Traitement chirurgical :	81
6.1.1 Chirurgie de la tumeur primitive :	81
6.1.2 Chirurgie des métastases :	82
6.1.3 Curage ganglionnaire :	82
6.1.4 Oncoplastie :	83
6.2 Radiothérapie :	83
6.2.1 Radiothérapie locorégionale :	83
6.2.2 Radiothérapie de métastase :	83
6.3 Traitement médical systémique :	84

6.3.1	Chimiothérapie : -----	84
6.3.2	Hormonothérapie : -----	85
6.3.3	Thérapie ciblée : -----	86
6.3.4	Bi-phosphonates : -----	87
7	Surveillance et réponse thérapeutique : -----	88
7.1	Surveillance : -----	88
7.1.1	Mode de surveillance :-----	88
7.1.2	Moyens :-----	88
7.1.3	Adhérence au suivi : -----	88
7.2	Evaluation de la survie globale :-----	89
	DISCUSSION -----	90
1	Hypothèses physiopathologiques :-----	91
2	Faut-il opérer les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique ? -----	92
2.1	Les études rétrospectives :-----	92
2.2	Les études prospectives : -----	97
2.3	Notre étude : -----	98
3	Quel type de traitement chirurgical proposer ?-----	99
3.1	Chirurgie conservatrice versus radicale : -----	99
3.2	Geste axillaire : -----	100
3.3	Timing : -----	101
4	Place de la radiothérapie dans le traitement locorégional:-----	102
5	Place de la reconstruction mammaire : -----	103
	CONCLUSION -----	104
	RESUMES -----	106
	ANNEXES -----	115
	BIBLIOGRAPHIE -----	123

INTRODUCTION

Le cancer du sein métastatique reste pour la majorité des cas une maladie incurable avec une médiane de survie globale de l'ordre de deux ans. Néanmoins, le pronostic varie beaucoup en fonction de la présentation et des sous-types génomiques.

Deux formes de maladie métastatique sont décrites classiquement : le cancer du sein traité au stade précoce qui devient métastatique au cours du temps et plus rarement le cancer du sein métastatique d'emblée qui représente entre 3,5 et 6% des nouveaux cas [1,2].

Il s'agit d'une maladie hétérogène avec deux extrêmes : la maladie peut être à progression rapide avec de nombreuses localisations viscérales, résistantes à l'hormonothérapie et ou à la chimiothérapie avec une survie courte, ou bien la maladie est indolente, lente d'évolution avec métastases osseuses par exemple, sensibles à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie avec plusieurs années de survie.

La maladie métastatique entre dans le cadre de la multidisciplinarité et l'édition récente des guidelines montre tout l'intérêt d'une structuration des stratégies thérapeutiques dans le but d'une prise en charge optimale [1].

Les deux objectifs du traitement d'un cancer du sein métastatique sont de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie. La connaissance d'un taux de réponse à un traitement donné permet de déterminer la probabilité qu'a une maladie de répondre à ce traitement. Cette probabilité doit être mise en balance avec la toxicité potentielle du traitement envisagé [1].

Depuis ces dernières années, les progrès thérapeutiques, du fait des nouveaux traitements mais aussi de l'évaluation de nouvelles stratégies, montrent une amélioration significative de la survie. De plus, les soins de support et la prise en

charge psychologique ont modifié considérablement le contexte de cette maladie [1].

Les stratégies thérapeutiques, en particulier avec l'utilisation des thérapies ciblées, ont modifié la maladie avec des périodes plus longues de rémission. Si la survie à 5 ans dans les stades précoces est de 80 %, la médiane de survie, pour les stades métastatiques, est comprise entre 18 et 30 mois [3,4]. Actuellement, de nombreuses évolutions thérapeutiques ont vu le jour ces dernières années et on assiste à un allongement de la survie sans progression de façon significative [5]. Ainsi, une étude française rétrospective de 2004 retrouvait une survie à 3 ans de 27% pour les patientes traitées entre 1987 et 1993 et de 44 % pour la période 1994-2000 [6].

De nombreuses stratégies thérapeutiques ont leur place, qu'il s'agisse de chimiothérapie anticancéreuse, de thérapies ciblées, d'immunothérapie, ou d'hormonothérapie. Cependant la chirurgie de la tumeur primaire ne semblait pas apporter un quelconque bénéfice en termes de survie, une fois que les métastases étaient apparues. Cette approche était même considérée, pour certains, comme dangereuse, car parfois suivie d'une prolifération métastatique postopératoire.

La place de la chirurgie locale dans le traitement du cancer du sein précoce est bien établie. Pour les patientes métastatiques d'emblée, le rôle du traitement locorégional semblait jusqu'à présent limité à prévenir les complications locales telles que les ulcérations, les saignements ou les infections.

Toutefois, l'exérèse chirurgicale du site tumoral initial en cas de cancer métastatique d'emblée a été décrite pour de nombreux autres primitifs (rein, cancer colorectal, estomac, mélanome), et un bénéfice en termes de survie a été démontré dans plusieurs études [7-10].

Il est donc devenu légitime de s'interroger sur la place et le moment optimal du traitement locorégional dans le cancer du sein métastatique d'emblée, ainsi que le rôle respectif du chirurgien ou du radiothérapeute dans cette prise en charge multidisciplinaire.

Notre étude a pour but d'évaluer l'intérêt du traitement locorégional chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique d'emblée, et son impact sur la survie globale. C'est une étude rétrospective étalée sur une période de 6ans (depuis janvier 2011 jusqu'à décembre 2016) menée au sein des services d'oncologie médicale et de gynécologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès.

RAPPELS SUR LE CANCER
DU SEIN METASTATIQUE
D'EMBLEE

1 Généralités :

1.1 Définitions :

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) tumeur maligne formée à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique (anomalies cytogénétiques), d'une cellule initialement normale (Figure 1).

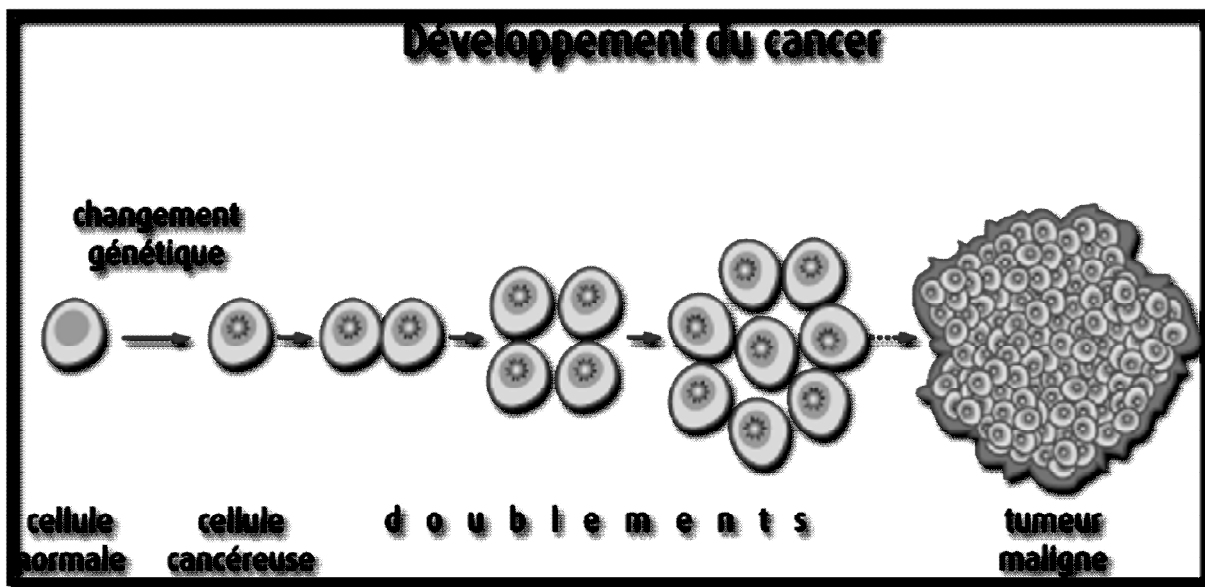


Figure 1 : développement du cancer à partir de cellule initialement normale [11].

La transformation cellulaire tumorale se traduit notamment par une perte de contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose, et des anomalies de la réparation de l'ADN. Les cancers sont alors classés selon le type de la cellule dans laquelle s'est produite la première transformation (lymphomes, carcinomes, sarcomes) ; cette première cellule maligne s'étant ensuite divisée, formant la tumeur primaire constituée de cellules clonales [12].

Le cancer du sein est une tumeur développée, le plus souvent, aux dépens des cellules glandulaires mammaires (adénocarcinome) : soit à partir des canaux (cancers canaux) ou des lobules (cancers lobulaires) de la glande mammaire [13] (Figure 2).

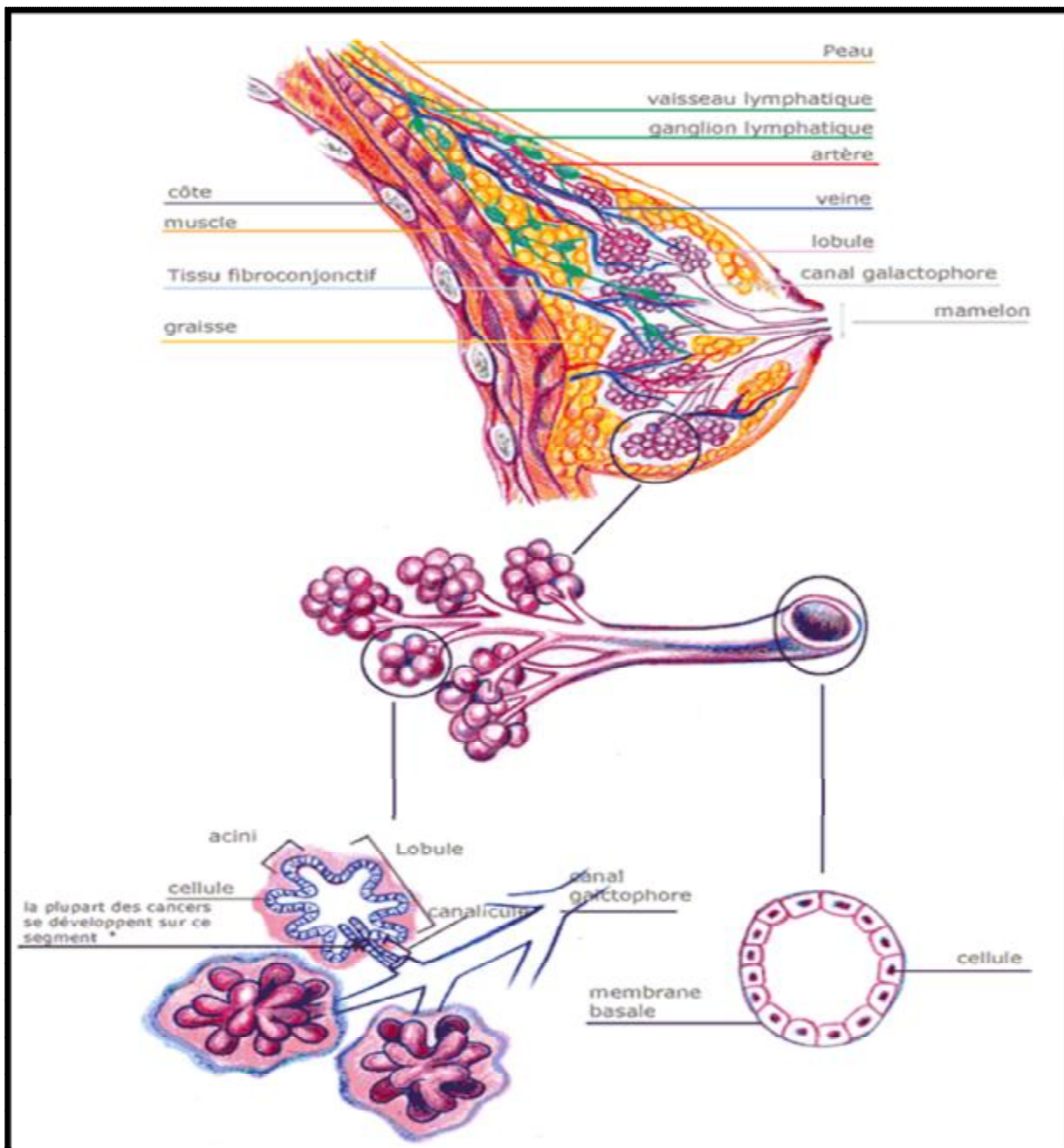


Figure 2 : structure de la glande mammaire et unité fonctionnelle [14].

Certaines tumeurs restent dans leur tissu d'origine sans infiltrer les tissus voisins : on parle alors d'un cancer « in situ ». Tandis que d'autres ont tendance à franchir la membrane basale, à migrer et envahir les tissus voisins : on parle de cancer « infiltrant » (Figure 3).

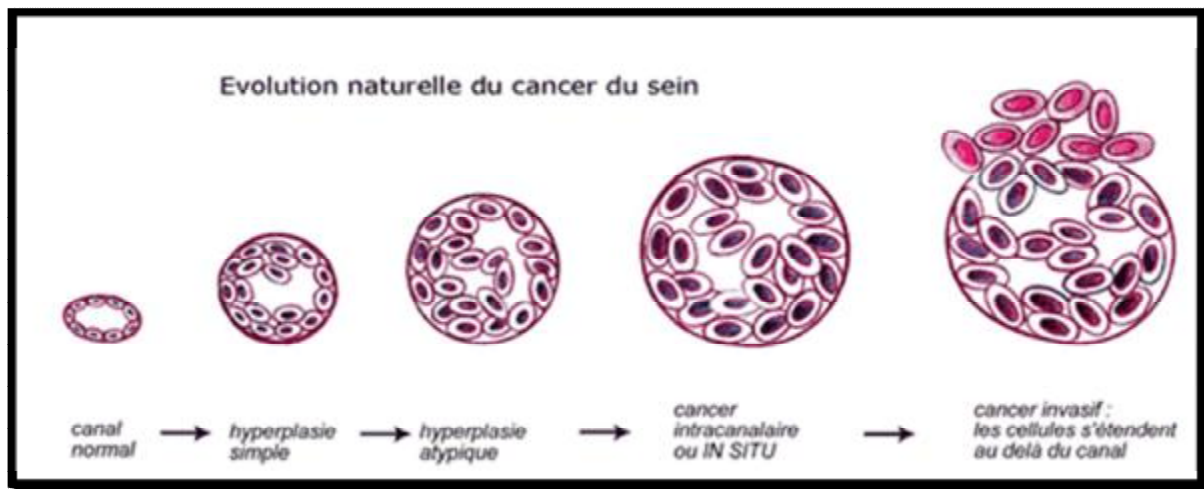


Figure 3 : évolution naturelle du cancer du sein [14].

Dans ce dernier cas, les cellules malignes se propagent éventuellement dans les ganglions axillaires et dans l'organisme avec développement de métastases : on dit dans ce cas que le cancer est métastatique. Cette dissémination peut se faire par voie hématogène ou lymphatique [15] (Figure 4).

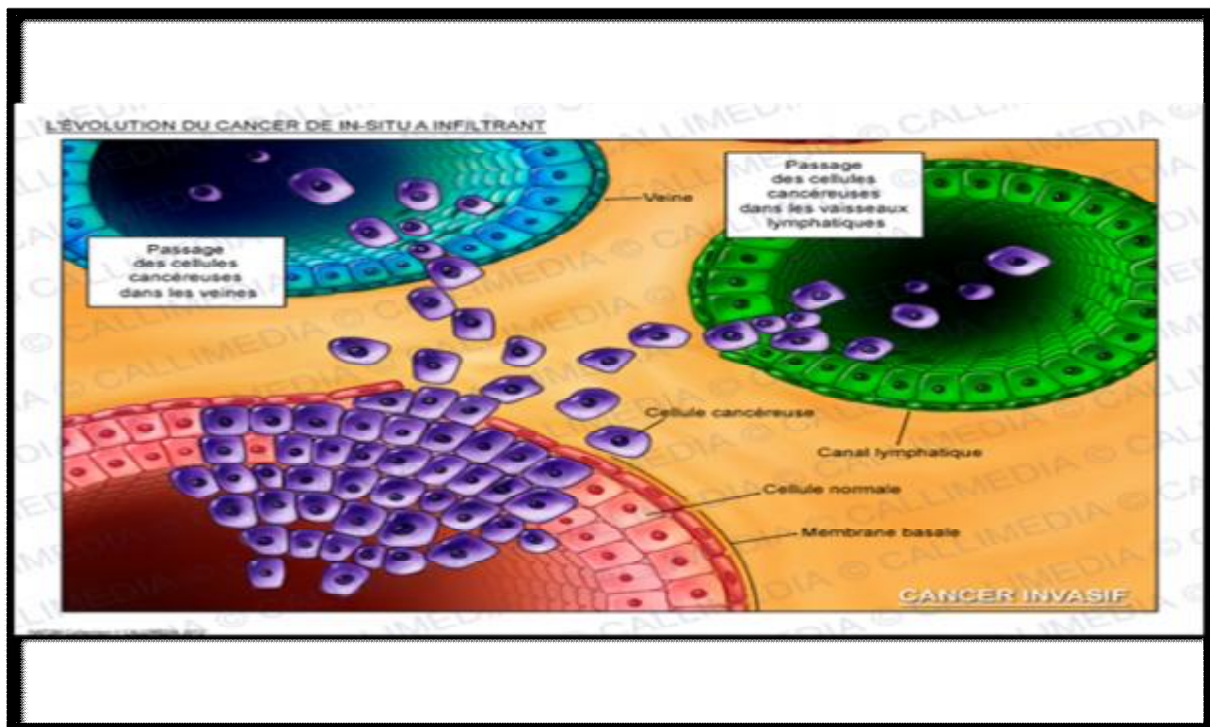


Figure 4 : Dissémination du cancer du sein par voie lymphatique et hématique [16].

Ces métastases peuvent s'installer d'emblée et donc être diagnostiquées en même temps que le cancer du sein primitif : on parle alors d'un cancer du sein métastatique d'emblée.

Les organes où s'installent le plus souvent les métastases du cancer du sein sont les os, suivis par le foie, les poumons, la plèvre et le cerveau, mais parfois aussi la peau et les ganglions [17].

1.2 Classifications :

1.2.1 Classification TNM (Annexe 1):

Pour évaluer l'étendue d'un cancer du sein, trois critères sont pris en considération : la taille et l'infiltration de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, et la présence ou non de métastases. Ces 3 critères permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), 7ème édition (Figure 5). Il faut distinguer le stade clinique pré-thérapeutique « cTNM » du stade anatomopathologique post-chirurgical « pTNM » (HAS b, 2010). Le stade des cancers du sein au moment du diagnostic est exprimé par un chiffre romain allant de 0 (is) à IV.

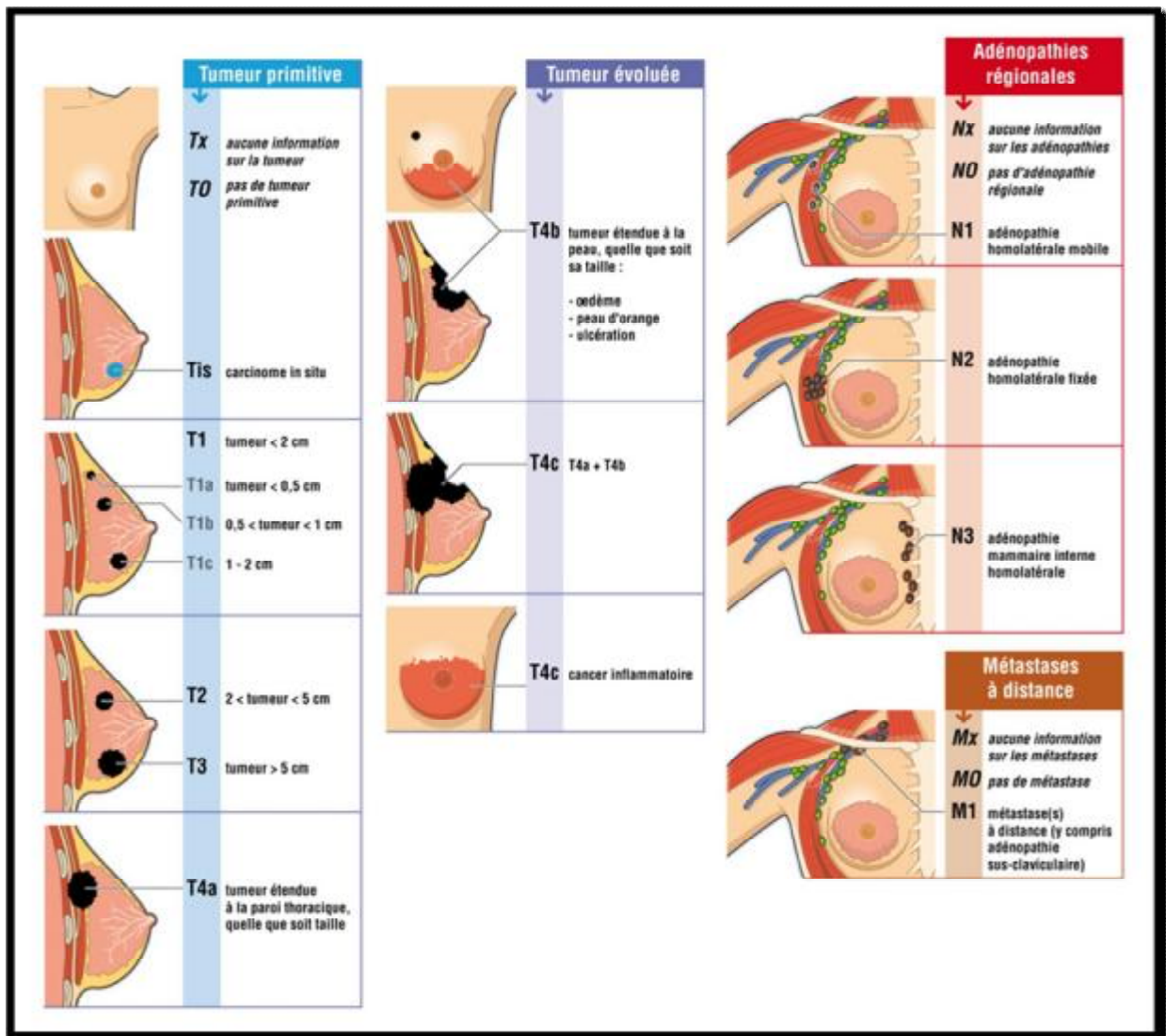


Figure 5 : classification TNM du cancer du sein (université Paris Diderot, 2012) [18].

1.2.2 Classifications moléculaires du cancer du sein [19, 20,21] :

Jusqu'à la fin des années 1990, seules les données histologiques et cliniques permettaient de classer les différents types de cancer du sein. Plus récemment, l'utilisation de techniques génomiques à haut débit comme les puces à ADN a permis d'y ajouter une caractérisation moléculaire. Les premières études d'expression génique des cancers du sein ont montré au niveau moléculaire l'hétérogénéité de la maladie, déjà suspectée au vu des données cliniques et histologiques.

Cette classification a ensuite été validée par plusieurs plateformes d'analyse transcriptionnelle, pour différentes populations de patientes et sur différentes formes anatomocliniques de la maladie. Elle permet de dégager des groupes de pronostic différent. Combinée à la classification histoclinique classique (Birnbaum et coll., 2004; Charafe-Jauffret et coll., 2005), elle représente une base nosologique, et confirme l'intérêt de l'analyse transcriptionnelle.

Quatre sous-types majeurs exclusifs de cancers du sein ont été identifiés sur la base de l'expression transcriptionnelle d'environ 500 gènes (Sorlie et coll., 2003) : luminal A, luminal B, HER2 et basal like.

- le sous-type luminal A : correspond à des cancers généralement de bas grade, exprimant des récepteurs hormonaux et d'évolution plutôt favorable. Les gènes exprimés dans ces cancers sont associés au récepteur aux œstrogènes (RE) et à la différenciation luminale (GATA3).
- Le sous-type luminal B : regrouperait des cas lumineux moins différenciés et plus prolifératifs.
- le groupe HER2-like : caractérisé par la surexpression de HER2 et des gènes de l'unité d'amplification sur le chromosome 17q12.

- les tumeurs basal-like : qui n'expriment ni les récepteurs hormonaux (RE-/RP-), ni HER2, appelées aussi « triple négatifs ». Ils expriment un certain nombre de gènes des cellules basales de l'épithélium codant pour des régulateurs du cycle (cyclines, CDK...) et présentent fréquemment des mutations de TP53. Contrairement aux cancers luminaux, ils sont de haut grade, très prolifératifs, et de mauvais pronostic, avec un délai de survenue des métastases qui semble être plus court.

Les sous-types luminaux A et basaux sont les plus affirmés et sont très différents l'un de l'autre (environ 20 % de gènes différentiellement exprimés). Ceci exige leur reconnaissance en routine et un traitement approprié. Ces sous-types peuvent être également reconnus au niveau protéique. Des études d'expression par immunohistochimie sur « tissue microarray » (micro-réseaux tissulaires) ont permis d'identifier les sous-types luminaux et basaux ainsi que des marqueurs protéiques de sous-types, comme P-cadhérine, moésine et CD44 pour les cancers basaux (Nielsen et coll., 2004 ; Abd El-Rehim et coll., 2005 ; Jacquemier et coll., 2005 ; Dolled-Filhart et coll., 2006).

Différentes formes histocliniques de cancer du sein ont été étudiées. Les cancers du sein inflammatoires contiennent les cinq sous-types (Bertucci et coll., 2005), avec une prédominance de cancers basaux et HER2 (Van Laere et coll., 2006). Les cancers du sein médullaires sont des cancers exclusivement basaux, de même que les cancers héréditaires associés à une mutation de BRCA1 ou BRCA2 (Turner et Reis-Filho, 2006). Les cancers du sein lobulaires seraient de deux types, luminal et normal (Korkola et coll., 2003 ; Zhao et coll., 2004). La possibilité d'intégrer ainsi progressivement la classification histo-clinique et la classification moléculaire (Charafe-Jauffret et coll., 2005) devrait permettre une meilleure approche des traitements.

Les sous-types histologiques influent, également, sur les localisations métastatiques avec d'avantage de métastases osseuses et des parties molles (cutanées et ganglionnaires) pour les tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux (RH+), alors que les tumeurs de haut grade (RH-) ont plus de métastases hépatiques et pleuro-pulmonaires. Les carcinomes lobulaires, qui représente 15% des cancers du sein, ont un profil d'évolution particulier avec notamment des métastases ovariennes, péritonéales, rétropéritonéales, méningées mais aussi de sites rares (gastriques, vésicales, vulvaires). Les cellules de ces tumeurs ont un pouvoir de migration particulier lié à l'absence d'expression de l'E-cadhérine, une protéine impliquée dans l'adhésion cellulaire. Les atteintes neuro-méningées sont en règle tardives après plusieurs mois ou années d'évolution et surtout le fait des tumeurs HER2+ et les triples négatives.

2 Epidémiologie [22, 23, 24, 25]:

2.1 Dans le monde :

Le cancer du sein représente un réel problème de santé publique au niveau mondial. C'est le deuxième cancer en terme de fréquence dans le monde (après le cancer du poumon), touchant 1.7 millions de cas en 2012 ce qui représente 11.9% du total des cancers.

Il est de loin le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez la femme dans 140 des 184 pays couverts par GLOBOCAN dans le monde (Figure 6). Il représente maintenant 25% des cancers de la femme. Au cours de sa vie, une femme sur 11 présentera un cancer du sein. 75 % des cas sont diagnostiqués après 50 ans.

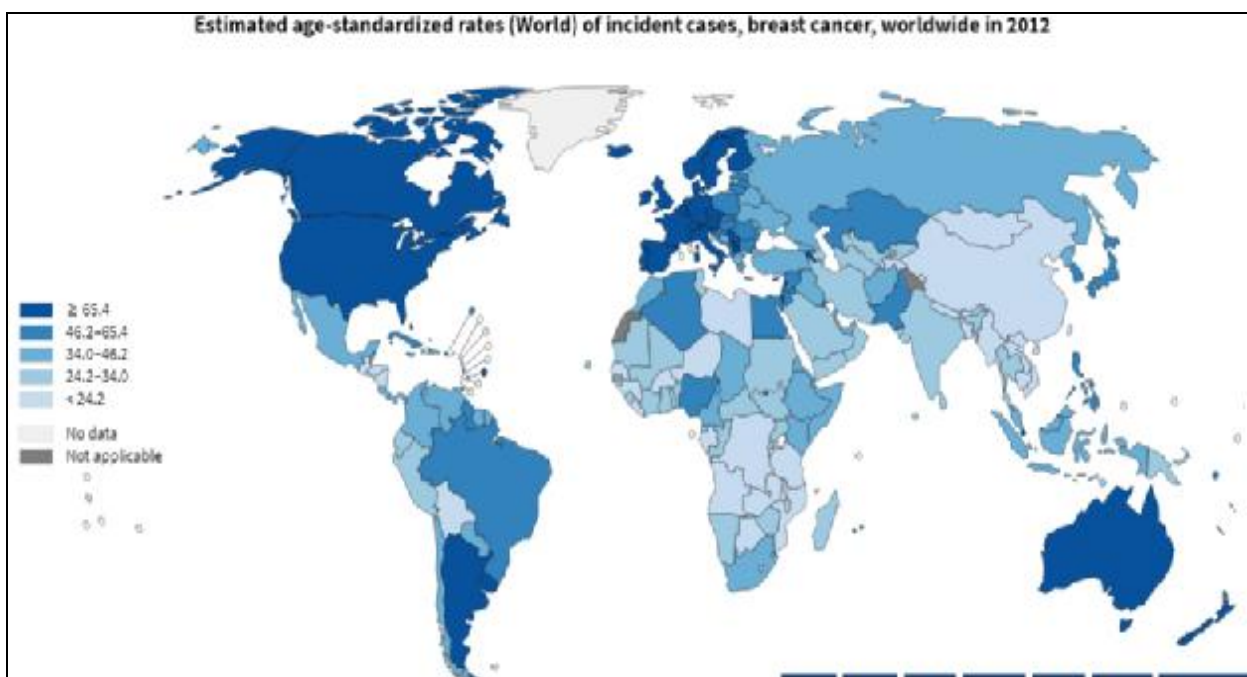


Figure 6 : l'incidence du cancer du sein dans le monde en 2012 [22].

L'incidence de ce cancer est en augmentation dans la plupart des régions du monde (une augmentation de plus de 20% depuis 2008), avec une énorme inégalité entre les pays riches (90 nouveaux cas pour 100000 par an en Europe occidentale) et les pays pauvres (30 nouveaux cas pour 100000 en Afrique de l'est). Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, avec

tendance à la croissance de ces taux dans les pays en développement et en transition sociétale et économique rapide vers un mode de vie typique des pays industrialisés.

Le total de décès par ce cancer est de 522000 décès en 2012, le rendant ainsi la cause la plus fréquente de décès par cancer chez la femme dans le monde avec un pourcentage de 15%.

La variation des taux de mortalité dans les régions du monde est inférieure à la variation des taux d'incidence, en raison d'une meilleure survie dans les régions développées (à forte incidence) et faute de détection précoce et d'accès aux traitements dans les régions pauvres, avec des taux en 2012 de 324000 décès dans les régions les moins développées et un pourcentage de 14,3%, contre 198000 décès dans les régions les plus développées et un pourcentage de 15,4% (Figure 7).

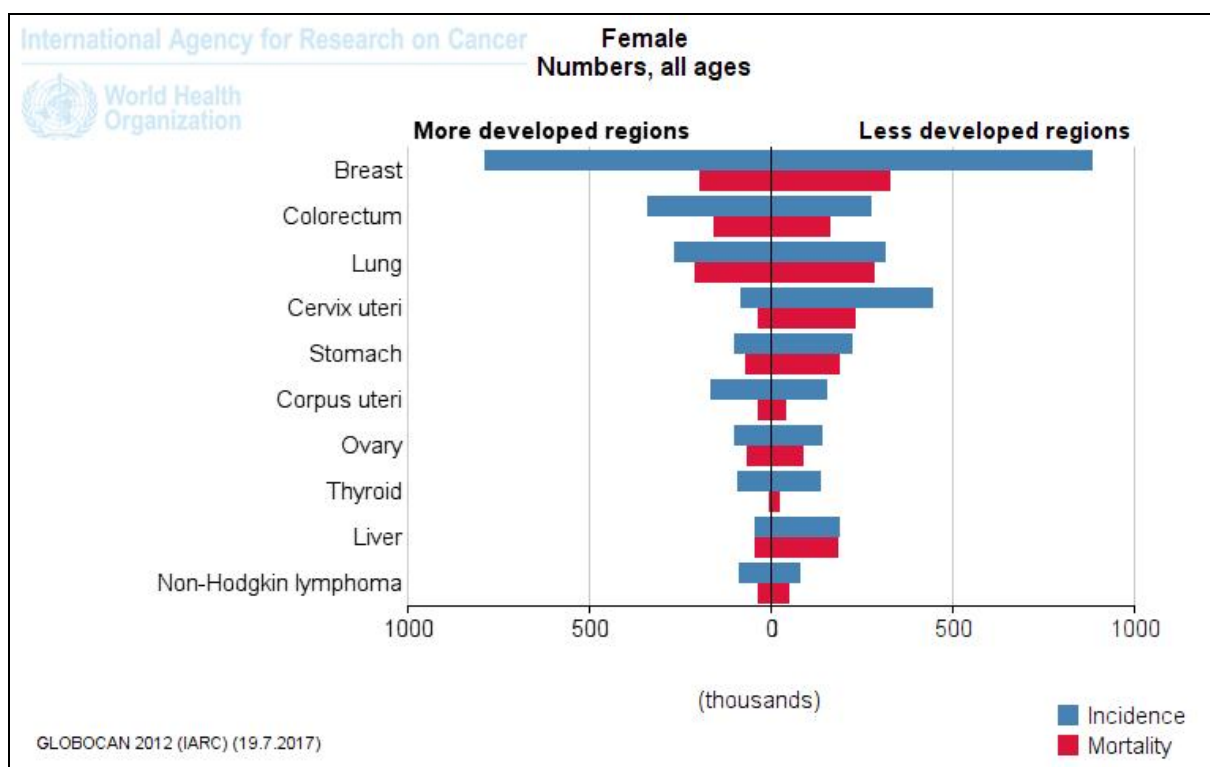


Figure 7 : Incidence et mortalité du cancer du sein dans les pays développés et les pays non développés [22].

Cependant, 5 à 6% des cancers du sein présentent des métastases au primo diagnostic, avec une incidence en France de 2500 nouveaux cas de cancer du sein métastatique d'emblée par an. Le cancer du sein métastatique d'emblée est considérée comme maladie incurable avec une survie globale à 5 ans < 20% et une médiane de survie de 16 -29 mois [26].

2.2 Afrique du nord :

L'incidence du cancer du sein en Afrique du nord en 2012 est de 34% avec un total de 39 512 cas, il est ainsi le 1^{er} cancer chez la femme en Afrique du nord.

Tandis que la mortalité par ce cancer est de 23% en 2012 avec un total de 15577 décès, il est la 1^{ere} cause de décès par cancer chez la femme en Afrique du nord.

-Algérie : 1^{er} cancer de la femme, son incidence en 2012 est de 38% avec un total de 8177 cas, tandis que la mortalité est de 26% avec un total de 2839 décès.

-Tunisie : 1^{er} cancer de la femme, son incidence en 2012 est de 34% avec un total de 1826 cas, tandis que la mortalité est de 22% avec un total de 624 décès.

-Lybie : 1^{er} cancer de la femme, son incidence en 2012 est de 23% avec un total de 679 cas, tandis que la mortalité est de 15% avec un total de 223 décès.

-Mauritanie : le cancer du sein est le 2^{eme} cancer de la femme après le cancer du col utérin, son incidence est de 28% en 2012 avec un total de 323 cas, il est aussi la 2^{eme} cause de décès après le cancer du col utérin avec une mortalité de 22% et un total de 163 décès.

2.3 Au Maroc :

L'incidence du cancer du sein au Maroc en 2012 est de 37% avec un total de 6 650 cas, il est ainsi le 1er cancer chez la femme marocaine. Tandis que la mortalité par ce cancer est de 28% en 2012 avec un total de 2878 décès, il est la 1ère cause de décès par cancer chez la femme marocaine.

- Le registre du CHU Hassan II de Fès :

Entre 2004 et 2012, 1358 cas de cancers du sein ont été enregistrés représentant 14,39% de l'ensemble des cancers, et occupant de ce fait le deuxième rang des cancers, après les cancers cutanés. Il représente également le premier cancer de la femme, comptant pour 28% de l'ensemble des cancers féminins.

Les femmes sont les plus touchées par le cancer du sein et représentent 98,3% de l'ensemble des cas. Seulement 23 cas ont été enregistrés chez des patients de sexe masculin, représentant 1,7% de l'ensemble des cas.

Son incidence augmente avec l'âge pour atteindre un maximum entre 40 et 50 ans (473 cas), avec un âge moyen de 47,76 ans et une médiane d'âge de 46 ans. Les extrêmes d'âge sont de 13 et de 100ans.

Le recrutement des cas augmentait d'année en année, atteignant 450 cas en 2012 soit 34% du nombre total des cas (Figure 8).

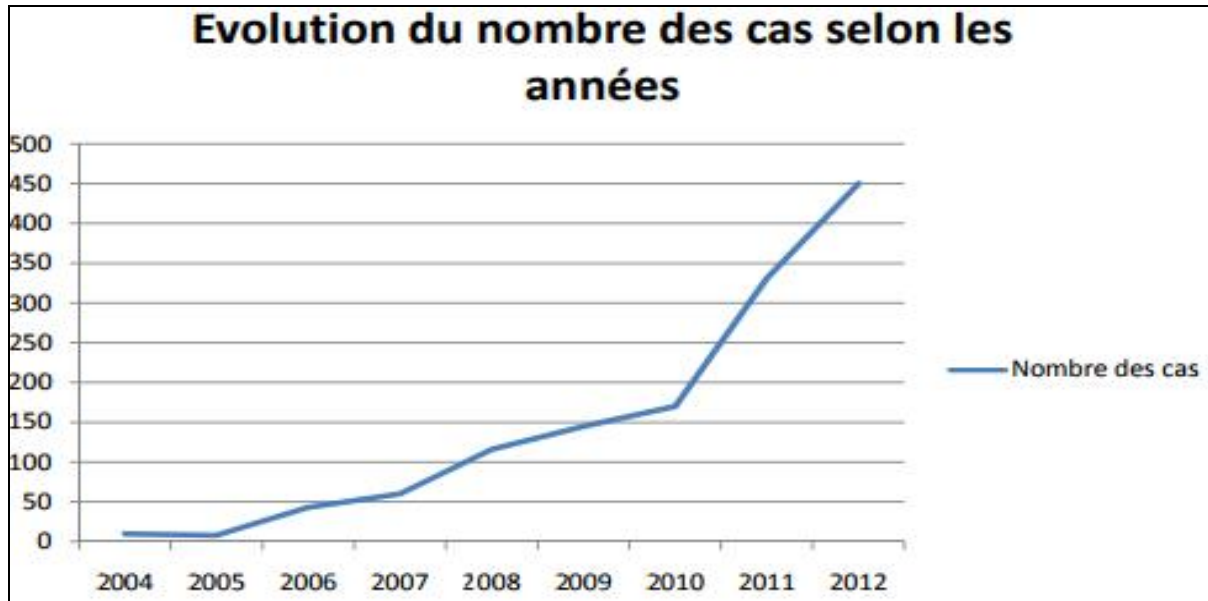


Figure 8 : Evolution du nombre des cas de cancer du sein entre 2004 et 2012 au sein du CHU Hassan II de Fès [23].

Le cancer du sein métastatique au moment du diagnostic constitue 34 % de l'ensemble des cancers du sein.

- Le registre des cancers du grand Casablanca :

La localisation la plus fréquente était le cancer du sein qui occupait le premier rang et représentait 20% de tous les cancers enregistrés chez les deux sexes avec un total de 4839 nouveaux cas, et 35,8% des cas enregistrés chez les femmes avec un total de 4794 nouveaux cas entre 2008 et 2012. La quasi-totalité des patients atteints par ce cancer étaient de sexe féminin avec une proportion de 99,1% des cas. Le sexe masculin représentait moins de 1% des cas enregistrés.

L'incidence brute chez les femmes était de 47 pour 100 000 femmes et le taux standardisé sur la population mondiale était de 49,5 pour 100 000 femmes.

La classe d'âge ayant enregistré le plus grand nombre de cas chez les femmes était représentée par celle comprise entre 45 et 49 ans suivie de la classe allant de 40 à 44 ans puis celle allant de 50 à 54 ans. Ainsi ces trois classes représentaient 50,5% de l'ensemble des cas de sexe féminin. L'incidence du cancer du sein chez les

femmes augmentait de manière continue avec l'âge. Un pic a été enregistré pour la classe d'âge de 55 - 59 ans atteignant 197,3 pour 100 000 femmes.

Le nombre total des cas de cancer du sein a connu une augmentation entre l'année 2004 et 2012. Il est passé de 662 en 2004 à 920 cas en 2012. En termes d'incidence brute, le taux du cancer du sein est passé de 35 pour 100 000 en 2004 à 43,5 pour 100 000 en 2012.

La survie à 5 ans des cas de cancer du sein suivis était de 79% à 5 ans et de 65% à 7 ans.

- Le registre des cancers de Rabat à l'institut National d'Oncologie (INO).

Entre 2005 et 2008, 628 nouveaux cas de cancer du sein ont été enregistrés, ce qui représente une fréquence de 37,7% de tous les cancers diagnostiqués chez les femmes durant cette période, représentant ainsi le cancer, de loin le plus fréquent chez la femme.

L'incidence brute moyenne annuelle de 2005 à 2008 était de 46,6 pour 100000 habitants et l'incidence standardisée sur la population mondiale était de 41,5 pour 100000 habitants.

La moyenne d'âge était de $51,1 \pm 11,2$ ans.

3 Facteurs pronostiques en phase métastatique [1] :

Ø Le type de métastase [27, 28, 29] :

Classiquement, on distingue deux grands types de métastases : les métastases *viscérales* et les *autres*, en particulier les métastases osseuses ou cutanées. L'urgence thérapeutique sera en fonction du type de la localisation métastatique en particulier hépatique, pulmonaire et séreuse. L'existence de métastases cérébrales est une entité à prendre en compte de façon particulière. Il existe une relation entre le site de la métastase et les caractéristiques de la tumeur primitive : les métastases localisées au niveau cutané ou des parties molles et osseuses sont plus fréquentes dans des tumeurs mieux différenciées de grade SBR I ou II et surviennent plus tardivement (annexe 2), le plus souvent pour les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs, alors que les métastases hépatiques pulmonaires et cérébrales et les sites métastatiques multiples s'observeront le plus souvent dans les cas de tumeurs de grade III avec des récepteurs d'œstrogène et de progestérone négatifs. Les métastases hépatiques et cérébrales seraient plus fréquentes pour les tumeurs de type « basal-like » définies par le profil (RE- RP- HER2-).

Après métastase osseuse, la dissémination viscérale secondaire est un facteur pronostique discuté dans la littérature, péjoratif pour certains et sans influence pour d'autres. La survenue de localisation osseuse après une métastase viscérale initiale a un meilleur pronostic que les métastases viscérales exclusives.

L'atteinte viscérale traduit une évolution plus agressive, en particulier l'atteinte du foie surtout lorsqu'elle est associée à des perturbations du bilan hépatique. Ces altérations biologiques peuvent contre-indiquer l'emploi de produits majeurs comme les anthracyclines.

Ø Nombre de métastases [30] :

Le nombre est un facteur péjoratif : plus le nombre de sites ou le nombre de métastases dans un site est grand, plus le pronostic est aggravé.

Ø Facteurs liés à la tumeur primitive [31, 32] :

Ceux-ci ont un poids pronostique moins important que les caractéristiques propres de la métastase. Plus l'envahissement ganglionnaire est élevé, plus la survie en phase métastatique est courte. Plus la taille tumorale histologique est importante, moins bon sera le pronostic. Le pronostic de la maladie métastatique est plus mauvais pour les grades SBR III par rapport aux grades I et II.

Pour les formes lobulaires, les sites métastatiques sont plus volontiers abdominaux mais le type histologique n'influence pas la survie en phase métastatique.

L'existence de récepteurs hormonaux et du statut HER2 sur la tumeur initiale et/ou sur la métastase est à prendre en compte.

Ø Éléments propres à la patiente [33, 34] :

L'âge réel physiologique et l'espérance de vie sont des éléments importants à prendre en compte: les patientes les plus âgées pouvant avoir une évolution plus rapidement péjorative selon certains mais des formes plus agressives sont observées chez les plus jeunes.

Le fait que la patiente soit ménopausée ou pas est un élément qui intervient dans la décision thérapeutique.

Le *performance status* (annexe 3) intervient dans le pronostic, plus celui-ci est mauvais moins bon est le pronostic.

L'état général et les comorbidités sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

Ø Existence d'un traitement adjuvant :

Le délai entre le traitement initial et l'apparition de la première métastase est un élément à prendre en compte [35, 36]. Plus l'intervalle libre entre la tumeur initiale et la survenue de la maladie métastatique est long, meilleur sera le pronostic et cela quel que soit le type de métastases (cutanées, osseuses ou viscérales). Pour certains auteurs, la valeur pronostique diminue ou disparaît s'il y a eu une chimiothérapie adjuvante et surtout si celle-ci n'a pas été associée à une hormonothérapie. L'intervalle libre défini est en général inférieur à 6 mois, entre 6 mois et un an, et supérieur à 1 an.

Le type de traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) [37, 38] a son importance mais l'étude de la littérature est difficile à interpréter car deux éléments sont intriqués : l'existence d'une résistance au traitement et le fait de sélectionner les patientes car celles qui ont une tumeur plus agressive reçoivent une chimiothérapie. Pour l'hormonothérapie, on manque de recul par rapport aux anti-aromatases. Une évolution sous hormonothérapie serait péjorative, mais dans certaines études l'état des récepteurs hormonaux était inconnu.

Ø Cas particuliers des métastases d'emblée [39] :

Les facteurs pronostiques sont le nombre de métastases, leur localisation, l'envahissement ganglionnaire et les récepteurs hormonaux. Il n'y a pas d'études comparant de façon directe la survie des formes métastatiques d'emblée et des formes métastatiques secondaires, mais la survie est meilleure en cas de métastases osseuses initiales d'emblée, c'est une situation qui est cependant rare (Tableau 5)

Tableau 1 : Les principaux facteurs pronostiques retrouvés en phase métastatique [40].

Facteur pronostique	Favorable	Défavorable
Etat général	Bon	Mauvais
Sites métastatiques	Os, tissus mous	Atteinte viscérale
Nombre de sites métastatiques	Peu	Multiplés
Intervalle libre	>2ans	<2ans
Antécédent de traitement adjuvant	Non	Oui
Traitement antérieur pour métastase	Non	Oui

4 Traitement :

Au stade métastatique, le traitement du cancer du sein vise à prolonger la vie des malades tout en réduisant les symptômes liés à l'évolution. A cette phase encore dite "phase avancée", les traitements systémiques sont prépondérants. Ces derniers doivent répondre à une double exigence d'efficacité maximum et de toxicité minimum. Dans ce but une réunion de concertation pluridisciplinaire est d'un grand intérêt afin de poser l'indication de chaque moyen thérapeutique selon le cas de chaque patiente.

4.1 Traitement médical [41, 42] :

4.1.1 Hormonothérapie :

à Moyens :

Certaines tumeurs du sein ont pour caractéristique d'être hormono-sensibles, ce qui signifie que les hormones féminines (œstrogènes, progestérone), naturellement produites par l'organisme, stimulent leur croissance. L'hormonothérapie est un traitement qui consiste à empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses.

En raison de ses effets toxiques minimes, une hormonothérapie doit être considérée chez toute patiente métastatique avec une tumeur (RH+) et ne nécessitant pas une action anti-tumorale rapide.

Les thérapies hormonales envisageables sont multiples:

- La castration ovarienne: chirurgicale, par radiothérapie ou médicamenteuse (agoniste du LHRH), est une option chez les femmes non ménopausées.

- les anti-œstrogènes :

ü Le tamoxifène : chef de file des anti-œstrogènes, le plus ancien et le plus connu, possède à la fois une activité anti-ostrogénique et ostrogénique. La posologie habituelle est de 20mg par jour en une à deux prises ; dans les formes évoluées, elle peut être augmentée à 40mg par jour. La durée de prescription maximale est de cinq ans. Il a été rapporté que le bénéfice du tamoxifène est d'autant plus important que le taux de récepteurs est élevé. Les principaux effets indésirables rencontrés sont des nausées et vomissements, des bouffées de chaleur (40 %), des œdèmes périphériques et des accidents thromboemboliques, et une augmentation du risque de cancer de l'endomètre. Associé aux anticoagulants oraux et plus particulièrement aux anti-vitamines K (AVK), il entraîne une augmentation du risque hémorragique par réduction de leur métabolisme.

ü Le torémifène : est un antagoniste compétitif des récepteurs aux estrogènes indiqué dans le cancer du sein métastatique hormono-sensible chez la femme ménopausée. Il est administré à raison de 60mg par jour en une prise. Il est contre-indiqué en cas de troubles du rythme cardiaque, d'insuffisance cardiaque gauche ou d'allongement de l'espace QT (les associations médicamenteuses responsables de ce trouble sont déconseillées). Les principaux effets indésirables rencontrés sont des

nausées et vomissements, des bouffées de chaleur, de la fatigue, des œdèmes des membres, des étourdissements et des vertiges.

ù Le fulvestrant : premier anti-œstrogène antagoniste total qui présente également la capacité d'inhiber leur expression. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des (RE+), en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogène. Il n'a pas pour le moment d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en première intention. La posologie recommandée actuellement est de 500mg/mois (en 2 injections intramusculaires) avec une dose supplémentaire 2 semaines après l'initiation depuis les données de l'étude CONFIRM (736 patientes randomisées entre 500mg et 250mg) montrant une diminution de 20% du risque de progression sans amélioration significative de la survie globale ni modification du profil de tolérance. Il est contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement. Les principaux effets indésirables sont des bouffées de chaleur, nausées et vomissements, accidents thromboemboliques, éruptions cutanées et des réactions au point d'injection.

- Les inhibiteurs de l'aromatase : ne sont utilisés que chez les femmes ménopausées.

ù Le létrozole : est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. La posologie recommandée est de 2,5mg en une prise quotidienne pendant cinq ans. Ses principaux effets indésirables sont des bouffées de chaleur, céphalées, fatigue, nausées et vomissements.

ü L'anastrozole : est un puissant inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, hautement sélectif. Chez la femme ménopausée, une dose quotidienne de 1 mg permet de diminuer de 80 % la production de l'œstradiol. Il doit être pris durant cinq ans. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale et hépatique. Ses principaux effets indésirables sont des nausées et vomissements, bouffées de chaleur, céphalées, douleurs, fatigue, œdèmes périphériques, l'hypercholestérolémie et un risque accru d'ostéoporose.

ü L'exémestane : c'est un inhibiteur stéroïdien irréversible et sélectif de l'aromatase dit "de troisième génération". Il est utilisé en seconde intention, après traitement et/ou échec du tamoxifène, à la dose de 25mg par jour durant cinq ans. Il convient d'éviter l'association avec des inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine ou le phénobarbital. Ses principaux effets indésirables sont des bouffées de chaleur, excès de transpiration, œdèmes des membres, arthralgies et céphalées, fatigue, insomnies, vertiges, éruptions cutanées, nausées, vomissements, diarrhées ou constipation, ainsi qu'un risque accru d'ostéoporose.

- Les progestatifs : représentés par l'acétate de mégestrol, ne sont utilisés qu'après échec du tamoxifène et des inhibiteurs de l'aromatase.

à Indications:

Le choix du traitement hormonal en situation métastatique dépend du statut hormonal de la patiente (pré- ou post-ménopause) et du moment de la survenue des métastases par rapport à un éventuel traitement adjuvant par tamoxifène (à distance, pendant le traitement adjuvant de tamoxifène ou moins d'un an après l'arrêt du tamoxifène).

Pour les femmes pré-ménopausées qui n'ont jamais reçu de traitement hormonal, l'ablation de la fonction ovarienne est le traitement de choix, le

tamoxifène est une deuxième alternative. Certaines études ont montré un bénéfice de l'association d'agoniste du LH-RH et du tamoxifène. Les inhibiteurs de l'aromatase dans cette situation ne sont pas actifs en raison des taux élevés d'œstrogènes produits par les ovaires. L'acétate de mégestrol constitue l'hormonothérapie de troisième ligne.

Chez les patientes post-ménopausées, le tamoxifène reste l'hormonothérapie de première ligne avec, comme alternative possible, le torémifène. Les inhibiteurs de l'aromatase sont en passe d'être considérés en première ligne. Des études ont montré que leur efficacité comme hormonothérapie de première ligne en situation métastatique était supérieure à celle du tamoxifène, sans bénéfice de survie globale cependant. Leur utilisation, de préférence au tamoxifène, doit être considérée chez les patientes à haut risque thromboembolique. Il n'y a pas d'indication à utiliser des combinaisons concomitantes d'anti-œstrogènes et d'AI.

Lorsqu'une patiente a répondu à un premier traitement hormonal ou a bénéficié d'une longue période de stabilité de sa maladie métastatique, les chances d'efficacité d'une autre hormonothérapie sont tout à fait raisonnables, bien qu'elles diminuent pour chaque nouvelle thérapie hormonale.

4.1.2 Chimiothérapie :

à Moyens :

Parmi les très nombreux médicaments de chimiothérapie disponibles, une douzaine, alliant une bonne efficacité (20 à 40% de taux de réponse globale) et une tolérance acceptable sont d'utilisation courante, on cite:

- Anthracyclines et taxanes : cytotoxiques de référence.

- ü Les anthracyclines : sont des molécules qui présentent une double activité en induisant des coupures de l'ADN suite à une inhibition de l'activité des topo-isomérases II mais aussi en s'intercalant entre deux paires de l'ADN

afin de stabiliser les complexes ADN/topo-isomérase II. Elles sont contre-indiquées en cas de pathologies cardiaques. Les principaux effets indésirables des anthracyclines sont des effets hématologiques, des troubles digestifs, des mucites et une alopécie. La doxorubicine est indiquée, en association, dans les formes métastatiques de cancer du sein. Elle colore les urines en rouge pendant 24 à 48 heures, ce dont il convient d'informer la patiente et peut être responsable d'hémorragies digestives ou de toxicité cutanée (érythème, brûlure).

ü Les taxanes : se lient à la tubuline, favorisant sa polymérisation en microtubules. Cette fixation stabilise les microtubules et inhibe leur capacité de dépolymérisation, ce qui conduit à l'interruption de la mitose et de la réplication cellulaire. Ces médicaments sont contre indiqués en cas de grossesse, d'allaitement, d'insuffisance hépatique sévère et de neutropénie. Piccart a publié en 2008 une synthèse des essais de première ligne utilisant un taxane seul ou combiné avec une anthracycline. Parmi les nouveaux taxanes, le nab-paclitaxel a montré, dans l'étude pivot de phase III ABI-007 le comparant au paclitaxel seul (554 patientes), un taux de réponse significativement supérieur (33% versus 19%), un TTP de 23 semaines versus 16 semaines avec un meilleur profil de tolérance (moins de neutropénie grade 4). Cependant, le paclitaxel a montré également des résultats favorables par rapport au docétaxel.

- Autres cytotoxiques :

- ü Capecitabine : est une prodrogue précurseur du 5-FU. Elle est produite au niveau tumoral sous l'action de la thymidilate phosphorylase. Cette molécule présente le double avantage d'être utilisable par voie orale (prise deux fois par jour dans les 30 minutes suivant le petit déjeuner et le dîner durant 14 jours suivis et pause de sept jours) et de présenter une spécificité d'action intratumorale limitant les effets secondaires (anémie, diarrhées, nausées/vomissements, syndrome main-pied, fatigue). L'addition de capécitabine à une combinaison de taxane et d'anthracycline n'améliore pas le pronostic dans une étude randomisée (287 patientes) comparant ET (épirubicine, docétaxel) à TEX (docétaxel, épirubicine, capécitabine) en première ligne.

- ü Gemcitabine : La gemcitabine est un analogue de la dé-oxy-cytidine. C'est un anti-métabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire aboutissant à une inhibition complète de la synthèse de l'ADN et à une apoptose cellulaire tumorale. Hormis les toxicités hématologiques, la gemcitabine est généralement bien tolérée. Cytotoxique classique, il peut être utilisé seul ou en association avec la vinorelbine.

- ü Vinorelbine : est un vinca-alcaloïde appartenant à la famille des poisons du fuseau, inhibiteur de la polymérisation de la tubuline qui bloque la division mitotique en phase G2/M et induit la mort cellulaire. Elle est administrée en prise unique à la fin d'un repas léger. Elle est contre-indiquée en cas de grossesse/allaitement, insuffisance hépatique sévère. Parmi les principaux effets secondaires, il est rapporté une leucopénie, des troubles digestifs et des paresthésies. Cependant l'analyse de 31 études incluant plus de 1000 patientes évaluant la Vinorelbine orale a confirmé son efficacité et sa bonne

tolérance. La combinaison de Vinorelbine et de capécitabine permet d'obtenir un taux de réponse de 76%, avec une médiane de SSP de 8,2 mois et une survie globale de 32,4 mois en première ligne dans une série récente.

ü Les sels de platine : provoquent des liaisons covalentes entre les deux chaînes de l'ADN, induisant ainsi l'inhibition de la réplication et la transcription. La toxicité est corrélée au nombre de ponts inter-brins observés, les principaux effets indésirables sont la néphro-toxicité, neuro-toxicité, oto-toxicité, nausées et vomissements. Les sels de platine ont été utilisés dans les tumeurs triples négatives avec des résultats assez décevants. Dans une étude rétrospective de 143 patientes, les médianes de survie globale et SSP étaient respectivement de 11 et 5 mois. Chez 101 patientes traitées par ifosfamide/cisplatine, le taux de RO était de 33%.

ü Eribuline : est un nouvel inhibiteur des microtubules, extrait naturel d'une éponge marine, améliore en troisième ligne et plus (après anthracycline et taxane), dans la large étude de phase III EMBRACE (750 patientes), la survie globale de 2,6 mois par rapport à un traitement laissé au choix de l'oncologue. Elle s'utilise en perfusion courte à la dose de 1,4mg/m² J1, J8/21 jours.

ü Ixabépilone : son développement a été arrêté.

à Indications :

- En première ligne après une chimiothérapie adjuvante ayant utilisé des anthracyclines :

Le seul standard avec une évidence de niveau 1 est l'emploi de taxanes.

- Mono-chimiothérapie séquentielle :

Pour la majorité des patientes, la survie avec une mono-chimiothérapie séquentielle est équivalente à la survie avec des combinaisons de chimiothérapies.

- Les associations :

Dans le but d'obtenir un meilleur index thérapeutique, les cytotoxiques sont souvent administrés en association (Tableau 6). Ceci permet d'obtenir des taux de rémission plus élevés, atteignant les 70 à 80% en première ligne, d'une durée de 10 à 14 mois, et souvent une meilleure palliation. Il convient de favoriser les associations évaluées de manière prospective, que ce soit avec un autre cytotoxique ou un traitement ciblé, qui produisent les taux de rémissions les plus élevés avec des effets secondaires minimaux et si possible une amélioration de la qualité de vie. La durée de la chimiothérapie d'induction est limitée en règle générale par les toxicités cumulatives.

Tableau 2 : agents cytotoxiques seuls ou en combinaisons.

Agents recommandés employés seuls	Principales combinaisons recommandées
<ul style="list-style-type: none"> - anthracyclines : doxorubicine, épirubicine, doxorubicine liposomale pégylée. - taxanes : paclitaxel, docétaxel, nab-paclitaxel (paclitaxel lié à l'albumine). - anti-métabolites : capécitabine, gemcitabine, 5-FU. (en perfusion continue) - vinca-alcaloïdes : vinorelbine. - autres inhibiteurs de microtubules : ixabépilone, éribuline. - alkylants : cyclophosphamide oral, cisplatine. - inhibiteurs de la topo-isomérase II : étoposide oral 	<ul style="list-style-type: none"> - FAC (5-FU, doxorubicine, cyclophosphamide) - FEC (5-FU, épirubicine, cyclophosphamide) - AC (doxorubicine, cyclophosphamide) - EC (épirubicine, cyclophosphamide) - AT (doxorubicine, docétaxel ou paclitaxel) - ET (épirubicine, docétaxel) - TC (taxotère, cyclophosphamide) - CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU) - docétaxel/capécitabine. - GT (gemcitabine, paclitaxel)

Dans une étude de phase III, les résultats de l'association doxorubicine/docétaxel et doxorubicine/paclitaxel se sont révélés comparables.

Chez des patientes prétraitées par anthracyclines en adjuvant, l'association docétaxel/doxorubicine liposomale non pégylée, dans l'étude Myotax, donne un taux de RO de 79% avec médiane de SSP de 11,3mois.

L'étude de phase III comparant gemcitabine plus docétaxel versus capécitabine plus docétaxel chez des patientes prétraitées par anthracyclines n'a pas montré de différence en termes de SSP (8 mois), de RO (32%) et de survie globale.

L'obtention d'une réponse complète avec une chimiothérapie à base d'anthracycline semble être un facteur pronostique indépendant avec une survie à 5 ans de 35%, à 10 ans de 15% et une survie médiane de 43 mois contre 5 mois lors de maladie progressive.

Le bénéfice d'une chimiothérapie est maximal en 1re ligne. Les taux de rémission en 2e ligne sont plus bas et leur durée plus courte. Après échec des anthracyclines, des rémissions sont possibles avec les taxanes ou la vinorelbine. L'indication à des traitements de 3e ou Xe ligne doit être évaluée avec précaution et discutée avec chaque patiente, des rémissions de bonne qualité sont rarement obtenues. Les traitements d'entretien, tout en prolongeant la durée jusqu'à la rechute n'influencent pas la survie.

4.1.3 Thérapies ciblées :

i. Traitements ciblant HER2 :

Le gène HER2 (Human Epidermal Growth factor Receptor-2) est un proto-oncogène impliqué dans la synthèse d'une protéine de surface HER2 qui est un récepteur à activité tyrosine kinase. Ce récepteur intervient dans la régulation de la croissance, de la division et de la différenciation cellulaire. Surexprimé dans certaines formes de cancer du sein, il est la cible d'inhibiteurs extracellulaires (trastuzumab) ou intracellulaires (lapatinib).

- Le trastuzumab :

Le trastuzumab (Herceptin[®]) est un anticorps monoclonal humanisé à 95%, de type immunoglobulines G1 (Ig G1), spécifique d'HER2. Il agit à la fois en inhibant la transduction du signal dépendante du récepteur en favorisant l'internalisation et la dégradation d'HER2 mais probablement aussi par le biais d'une réponse immune de type ADCC (anti body dependant cellular cytotoxicity). Les conséquences cellulaires de l'activité du trastuzumab sur la cible sont en aval un blocage des voies de signalisation phospho-inositide-3-kinase/proteine kinase B (PI3K/AKT) et extra-cellular signal-regulated kinase (ERK). La potentialisation de l'effet des cytotoxiques est vraisemblablement liée à la répression des signaux de survie dépendant de ces voies.

Dans l'étude H0 650g rapportée par Vogel, 35% des patientes IHC 3+ (immunohistochemistry score) (annexe 4), traitées par trastuzumab seul en première ligne métastatique, répondaient contre 0% des patientes sur-exprimant HER2 en IHC mais FISH négatives (fluorescence in situ hybridization).

Les mécanismes potentiels de résistance au trastuzumab peuvent être multiples. La présence d'un récepteur HER2 tronqué, la perte de fonction de

phosphatase and tensin homolog (PTEN), l'activation de voie parallèle (surexpression d'insulin-like Growth factor 1-receptor [IGF-1R]) sont les plus classiques.

Le schéma d'administration actuel utilise une administration intraveineuse toutes les trois semaines (6mg/kg) vu la demi-vie prolongée, après une dose de charge (8mg/kg).

Le trastuzumab a obtenu son AMM en première ligne de cancer du sein métastatique en association avec le taxol suite à l'amélioration de la survie globale obtenue dans l'essai pivot de phase III (25,1 mois versus 20,3 mois, P=0,01).

Cette étude a révélé la cardio-toxicité de la combinaison avec les anthracyclines (27% dans le bras avec adriamycine) contre-indiquant cette association. Cette toxicité cardiaque doit être prévenue par une surveillance régulière de la fraction d'éjection.

L'étude randomisée publiée par Marty a permis de démontrer l'intérêt d'une utilisation précoce du trastuzumab par rapport à une utilisation différée et conduit à l'enregistrement de l'association avec le docétaxel en montrant sa supériorité par rapport au docétaxel en termes de taux de RO (61% versus 34%, p=0,0002), de TTP (11,7 versus 6,1 mois, p=0,0001) et de médiane de survie globale (31,2 versus 22,7 mois, p=0,03).

Rajouter du carboplatine n'augmente pas l'efficacité du TH (docetaxel, trastuzumab). Dans une étude de phase III avec 263 patientes randomisées entre docetaxel plus trastuzumab +/- carboplatine (TCH), il n'a pas été retrouvé de différence significative entre TH et TCH.

Depuis, de très nombreuses études ont confirmé le bénéfice de la combinaison avec d'autres cytotoxiques, notamment le vinorelbine, la capécitabine, la gemcitabine.

Pour les tumeurs RH+, l'association de l'anastrozole au trastuzumab entraîne une amélioration modeste de la SSP dans l'étude TANDEM (4,8 mois versus 2,4mois, $p=0,0016$).

- Le lapatinib :

Cette petite molécule disponible par voie orale est un double inhibiteur de l'EGFR (Epidermal Growth factor receptor) et d'HER2. Il est métabolisé par les cytochromes P450 (CYP3A4) justifiant de faire attention aux co-médications susceptibles d'interagir avec ces enzymes. Les effets secondaires les plus fréquents sont la diarrhée et les rashes cutanés. Il n'y a pas de toxicité cardiaque. Il a obtenu son AMM en combinaison avec la capécitabine.

- Le pertuzumab :

C'est un anticorps monoclonal ciblant HER2 qui inhibe la dimérisation de celui-ci. Ce mécanisme d'action est complémentaire de celui du trastuzumab, ce qui permet de réaliser un double blocage du récepteur. Il est utilisé à dose fixe (840mg en dose de charge, puis 420mg tous les 21 jours). L'efficacité anti-tumorale du pertuzumab associé au trastuzumab et à une chimiothérapie a été démontrée dans l'étude de phase III randomisée, en double aveugle contre placebo CLEOPATRA. Cette étude comparait, chez 808 patientes, les combinaisons docétaxel-trastuzumab-pertuzumab et docétaxel-trastuzumab-placebo en première ligne dans le cancer du sein métastatique HER2+. L'analyse finale a été prévue lorsque qu'au moins 385 décès auraient été rapportés.

A ce stade, le suivi moyen était de 50 mois (0 à 70 mois) et la survie globale était augmentée dans le groupe pertuzumab + trastuzumab + chimiothérapie (RR= 0,68, IC 95% 0,56 à 0,84 ; $p=0,0002$). Les patientes recevant la trithérapie vivaient en moyenne 15,7 mois plus longtemps que celles qui recevaient le traitement standard (survie globale médiane 56,7 vs 40,8 mois). En parallèle, le gain en survie

sans progression était de 6,3 mois (18,7 vs 12,4 mois ; $p < 0,0001$). Pour expliquer cet écart entre le gain de près de 16 mois en survie globale et celui de 6 mois en survie sans progression.

- Le T-DM1 :

Il couple le trastuzumab au DM1, dérivé thiolé de la maytansine, un agent mitotique très puissant inhibant la polymérisation de la tubuline. L'étude de phase III internationale EMILIA comparait, chez des patientes en rechute et préalablement traitées par trastuzumab et taxane, le T-DM1 au standard dans cette situation, l'association capécitabine + lapatinib. Cette étude avait un double objectif principal de bénéfice en SG et en SSP. Près de 1 000 patientes ont été incluses. Le taux de réponse était plus élevé avec le T-DM1 (43,6 versus 30,8 %), et la durée de la réponse était significativement plus longue. Le bénéfice était très net en SSP (9,6 versus 6,4 mois; $p < 0,0001$) et en SG, celle-ci passant de 25 à 31 mois ($p = 0,0006$). Les effets indésirables de l'association capécitabine + lapatinib étaient ceux attendus: il s'agissait de diarrhées, de syndromes mains-pieds, de nausées et de vomissements modérés. La principale toxicité du T-DM1 était la thrombopénie, avec 10,4 % de cas de grade 3 et 2,4 % de cas de grade 4 (28 %, tous grades confondus). La tolérance était par ailleurs excellente. Ces résultats positifs en SSP et SG font du T-DM1 le traitement de référence après progression sous trastuzumab.

- ii. Anti-angiogéniques :

Les anti-angiogéniques sont des molécules qui s'opposent à l'angiogenèse (formation de néo-vaisseaux à partir du réseau vasculaire préexistant), essentielle pour approvisionner la tumeur en oxygène et nutriments.

- Bévacicumab :

C'est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF (anti vascular endothelial Growth factor).

Un bénéfice en SSP a été confirmé en première ligne métastatique dans deux essais randomisés (E2100 et AVADO) avec un taxane (paclitaxel hebdomadaire et docétaxel).

Dans l'étude E2100, la médiane de SSP augmentait de 5,8mois à 11,4mois sans avantage en survie globale (24,8mois versus 26,5mois avec le bévacizumab). Les principaux effets secondaires sont une HTA, protéinurie, sans augmentation du risque de complications thromboemboliques.

Dans l'étude AVADO (trois bras avec deux doses différentes de bévacizumab, 7,5mg ou 15mg/kg/21jours), les médianes de SSP étaient de 9 mois dans le bras 7,5 mg, 10,1mois dans le bras 15mg, et 8,2mois pour docétaxel seul. Les médianes de survie globale étaient d'environ 30 mois pour les trois bras.

L'étude ATHENA (2251 patientes), avec une chimiothérapie à base de taxane en première ligne, a confirmé ces données en termes de TTP (médiane=9,5 mois) et tolérance (4,4% HTA, 1,7% protéinurie, 1,4% hémorragies grade > 3).

La méta-analyse des trois essais de première ligne (3841 patientes) n'a pas permis de mettre en évidence d'amélioration de la survie globale (26,4 et 26,7 mois) avec un suivi médian de 23-35mois.

Le bévacizumab a montré un bénéfice avec la capécitabine :

- En deuxième ligne dans l'essai de phase III comparant capécitabine +/- bevacizumab.
- En première ligne dans l'essai RIBBON-1 (1237 patientes), après une chimiothérapie adjuvante antérieure, le choix de la chimiothérapie étant laissé à l'investigateur capécitabine, taxane/anthracycline. Avec la capécitabine, il a été rapporté une amélioration de la SSP de 5,7 mois à 8,6 mois.

Dans l'essai randomisé RIBBON-2 avec ou sans bévacizumab en deuxième ligne, le choix de la chimiothérapie pouvait se faire entre taxane, gemcitabine,

capécitabine ou vinorelbine. L'objectif qui était de montrer une amélioration significative de la SSP a été atteint avec une réduction de 22% du risque de progression.

La place de bévacizumab est actuellement controversée avec la remise en cause de son AMM par la FDA alors que l'Agence européenne le maintient.

Le problème actuel est de savoir si le bénéfice constaté en termes de SSP sans amélioration de la survie globale remet en cause son intérêt, vu l'absence de facteur prédictif d'efficacité retrouvé, son coût et sa morbidité.

L'association bévacizumab-docétaxel n'est plus autorisée.

- Sunitinib :

Les études en première ligne avec le docetaxel et en consolidation n'ont pas montré de bénéfice en termes de SSP.

- Sorafénib :

Quatre études n'ont pas montré de bénéfice à combiner le sorafénib avec la chimiothérapie.

iii. Inhibiteurs de la poly-adénosine di-phosphate (ADP)-ribose polymérase:

L'inhibition de la PARP est une stratégie potentiellement létale pour le traitement des cancers présentant des déficits de la réparation de l'ADN comme ceux des porteuses de mutations de BRCA1 et BRCA2.

- Olaparib (AZD2281) :

C'est un nouvel et puissant inhibiteur de PARP, disponible par voie orale. Dans l'étude de phase I, conduite dans une population de 60 patientes dont 22 étaient porteuses de mutation de BRCA1 ou BRCA2, des régressions tumorales ont été observées dans les cancers du sein, de l'ovaire, de la prostate uniquement chez les patientes mutés.

- Iniparib :

Les résultats de l'étude de phase III de l'iniparib (BSI) n'ont pas confirmé les premières données encourageantes de l'étude de phase II (123 patients) comparant l'efficacité et la tolérance de l'association gemcitabine/carboplatine avec ou sans iniparib. Ces résultats sont probablement expliqués par le fait que l'iniparib a été utilisé dans une population globale de patientes triples négatives, population probablement trop hétérogène ; de plus, d'après des données précliniques plus récentes, l'iniparib ne serait pas un vrai inhibiteur de PARP, aux doses utilisées notamment dans l'étude.

- Autres inhibiteurs de PARP :

Ils sont en cours de développement.

iv. Inhibiteurs de mTOR : évérolimus :

L'étude de phase III BOLERO-2 a comparé, en double aveugle, évérolimus (10 mg) + exemestane (25 mg) à exemestane (25 mg) + placebo chez 724 patientes présentant une progression sous traitement adjuvant et/ou métastatique par un IA non stéroïdien. La randomisation était effectuée selon un rapport 2/1 en faveur de l'évérolimus. Les facteurs de stratification étaient l'existence de métastases viscérales et la résistance à l'hormonothérapie. Le critère principal était la SSP évaluée localement, mais avec relecture secondaire par un comité indépendant. Les critères secondaires incluaient la SG, le taux de RO, le taux de bénéfice clinique, la tolérance et les études de qualité de vie. L'analyse finale a confirmé la supériorité de l'association, avec :

- En analyse locale, une prolongation de la médiane de SSP de 4,6 mois (3,2 versus 7,8 mois dans les bras exemestane + placebo et évérolimus + exemestane), soit une diminution de risque de progression de 55 % (HR = 0,45 ; $p < 0,0001$);

- ▶ En revue centralisée, une prolongation de la médiane de SSP de 6,9 mois (4,1 versus 11,0 mois respectivement), soit une diminution de risque de progression de 62 % (HR = 0,38 ; p < 0,0001);
- ▶ Ce bénéfice s'observe dans tous les sous-groupes, notamment qu'il y ait ou non des métastases viscérales;

L'évérolimus a été approuvé en association avec l'exémestane chez les patientes ménopausées présentant une tumeur du sein avancée avec RH+, HER2-, et sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un IA non stéroïdien.

v. Inhibiteurs des kinases dépendantes de cyclines (CDK) :

•Globalement :

Les CDKs apparaissent donc comme une cible thérapeutique intéressante du fait de leur rôle essentiel dans le cycle cellulaire. Les inhibiteurs de CDK de première génération étaient des pan-inhibiteurs car relativement peu sélectifs. Leur développement a été stoppé pour des raisons à la fois d'efficacité et de tolérance. Les inhibiteurs de CDK de 2ème génération dont des inhibiteurs réversibles qui agissent à de faibles concentrations nano-molaires.

•Le palbociclib (ibrance™) :

Le palbociclib est une molécule, active par voie orale, qui cible une famille des protéines, les CDK4 et 6 du cycle cellulaire. Ces enzymes, des kinases, sont impliquées dans le cycle de division cellulaire. Leur blocage empêche la croissance des cellules tumorales mammaires en synergie avec un traitement antihormonal (anti- œstrogène ou inhibiteur de l'aromatase). Il est homologué aux États-Unis pour le traitement, en association avec le létrozole à titre de traitement endocrinien initial des cancers du sein métastatique chez les femmes ménopausées lorsque la tumeur présente des récepteurs d'estrogènes et l'absence du récepteur 2 du facteur

de croissance épidermique humain (RE+/HER2-) au stade avancé. En France, ce médicament bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte, en association au fulvestrant pour le traitement du cancer du sein localement avancé/métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2-).

La dose recommandée de palbociclib est d'une gélule à 125 mg administrée par voie orale une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis par sept jours sans traitement (schéma 3/1), constituant un cycle complet de 28 jours.

- Le ribociclib :

C'est un inhibiteur de kinase cycline-dépendante (CDK4/6). Il agit sur la réplication des cellules tumorales. Associé au létrozole, un inhibiteur de l'aromatase, il augmente significativement la survie sans progression des femmes ménopausées présentant un cancer du sein avancé hormono-sensible. Il vient d'être homologué aux États-Unis en association avec le létrozole comme traitement de première ligne des cancers du sein exprimant des récepteurs hormonaux (HR+) et HER2-.

- L'abemaciclib :

C'est un inhibiteur CDK4/6 en cours d'évaluation pour le traitement de certains cancers du sein en association avec une hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase. Les résultats des premières études sont positifs mais demandent à être confirmés par d'autres essais.

vi. Ciblage osseux : acide zolédronique, dénosumab :

En présence de métastases osseuses, un traitement inhibant la résorption osseuse par un bi-phosphonate (clodronate, pamidronate, zolédronate ou ibandronate) ou récemment le dénosumab est recommandé pour diminuer la fréquence et la gravité des événements osseux (fracture, compression médullaire, radiothérapie ou chirurgie, hypercalcémie).

Dans une étude randomisée, une perfusion de pamidronate 90mg toutes les 4 semaines montre un bénéfice persistant au moins jusqu'à deux ans.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal IgG2 totalement humanisé qui inhibe la formation, l'activation et la survie des ostéoclastes. Le résultat obtenu est une réduction du nombre et de la fonction des ostéoclastes et en conséquence une diminution de la résorption osseuse.

4.1.4 Choix du traitement médical [43]:

à RH positifs, HER2 négatif :

L'hormonothérapie est l'option préférentielle pour les maladies à RH+, même en cas d'atteinte métastatique viscérale, à moins que l'on ne craigne ou que l'on ait la preuve d'une résistance à l'HT, ou que l'on recherche une réponse tumorale rapide.

- Le choix de l'hormonothérapie se fait selon les lignes antérieures administrées.
- Evaluation tous les 3 à 4 mois.
 - Stabilité / Réponse objective: poursuite de l'hormonothérapie.
 - Progression : 3 lignes d'hormonothérapie seront proposées en cas de maladie non agressive. Une chimiothérapie sera indiquée dès lors que la maladie devient agressive.

à HER2 positif :

- Première ligne :
 - Standard : Trastuzumab+ Taxanes (en l'absence de Pertuzumab).
 - Durée du traitement par trastuzumab : jusqu'à progression ou toxicité.
 - Dose : 8 mg/kg lors de la 1ère perfusion puis 6 mg/kg.

- Deuxième ligne :

Options :

- Trastuzumab+ chimiothérapie (vinorelbine ...).
- Lapatinib + capécitabine.
- Trastuzumab+ Lapatinib.
- Trastuzumab+ hormonothérapie.
- Lapatinib + hormonothérapie.

à HER 2 négatif :

- HER 2 négatif, RH positifs : En l'absence d'indication d'une hormonothérapie, une chimiothérapie est recommandée.
- HER2 négatif, RH négatifs : Le traitement repose sur la chimiothérapie. Un traitement à base de sels de platine est recommandé en cas de mutation prouvée BRCA.

Pas de standard, mais plusieurs options. Le choix du traitement se fera en fonction des traitements antérieurs et de l'état général de la patiente :

- Paclitaxel 80-100 mg/m² en hebdomadaire.
- Docetaxel 100 mg/m² toutes les 3 semaines.
- Capécitabine 1000 ou 1250 mg/m² J1-J14, toutes les 3 semaines.
- Vinorelbine 60 mg/m² puis 80 mg/m² per os en hebdomadaire.
- Paclitaxel 175-200 mg/m² + doxorubicine 50-60 mg/m² toutes les 3 semaines.
- Docetaxel 75 mg/m² + doxorubicine 50 mg/m² toutes les 3 semaines.
- Paclitaxel 90 mg/m² en hebdomadaire + bevacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines.
- Paclitaxel 175 mg/m² + Gemcitabine 1250 mg/m² J1-J8, toutes les 3 semaines.

- Docetaxel 75 mg/m² + Capécitabine 1250 mg/m² J1-J14, toutes les 3 semaines.
- Docetaxel 75 mg/m² + Gemcitabine 1000 mg/m² J1-J8, toutes les 3 semaines.
- Vinorelbine 60 mg/m² J1- J8- J15 + Capécitabine 1000 mg/m² J1-J14, toutes les 3 semaines.
- Vinorelbine 30 mg/m² J1- J8 + Gemcitabine 1200 mg/m² J1-J18, toutes les 3 semaines.
- Carboplatine AUC 2 J1- J8 + Gemcitabine 1000 mg/m² J1-J18, toutes les 3 semaines.

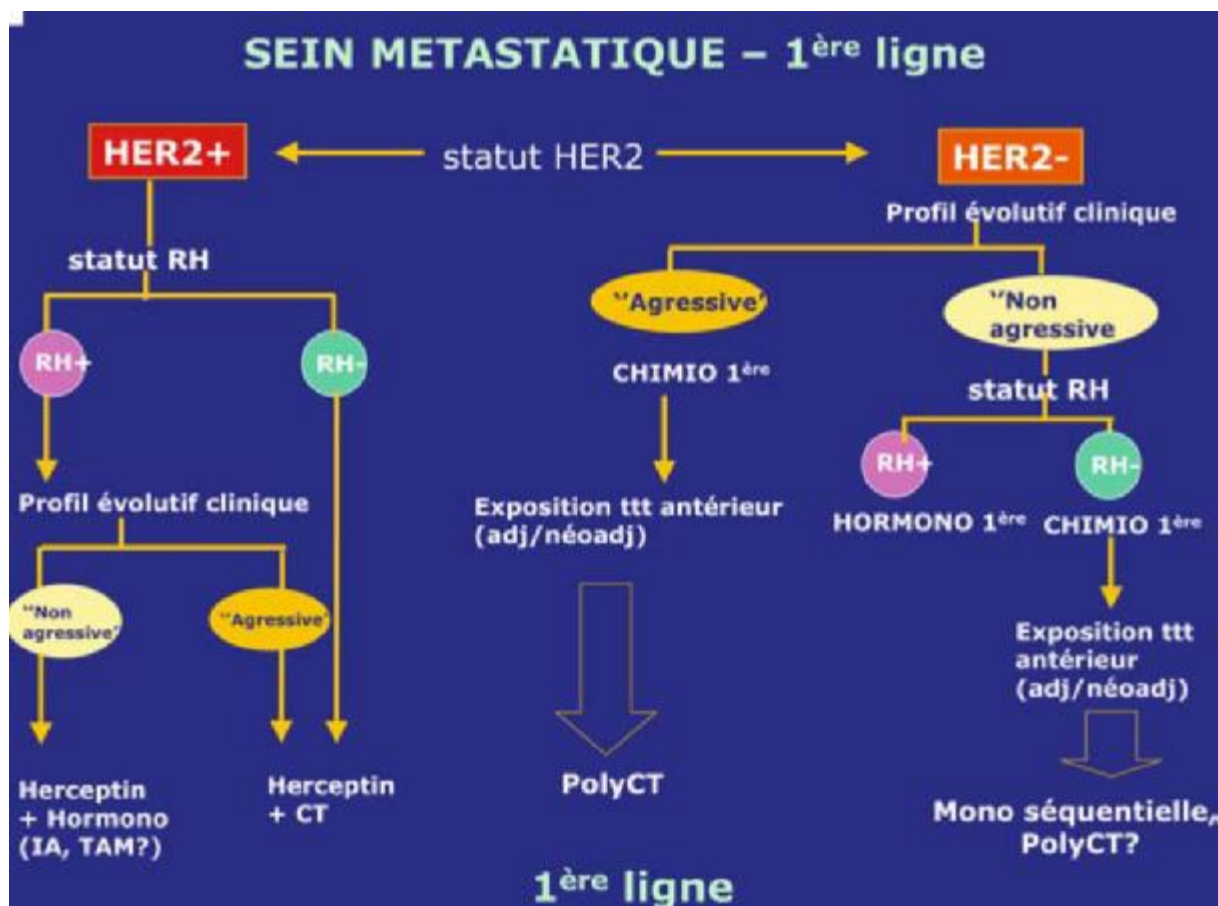


Figure 9 : Arbre décisionnel pour la prise en charge systémique du cancer du sein métastatique [44].

4.2 Traitement chirurgical :

Pour les patientes métastatiques d'emblée, le rôle de la chirurgie semblait être prophylactique et limité à :

- Chirurgie de propreté afin de prévenir ou traiter les complications locales de la maladie (ulcérations, saignements, infections, etc.).
- Lors de menace de fracture du squelette porteur, chirurgie de décompression lors d'atteinte médullaire, drainage et pleurodèse lors d'épanchements...
- L'exérèse de métastases isolées pour certaines patientes très sélectionnées.
- Mastectomies prophylactiques bilatérales en cas de mutation de BRCA1 et BRCA2, semble être un moyen efficace pour diminuer le risque de cancer du sein, mais n'existe pas de démonstration de leur efficacité sur la survie spécifique.

4.3 Radiothérapie :

La radiothérapie semblait être prophylactique aussi dans cette situation, à visée antalgique ou décompressive (douleurs dues à des métastases osseuses, les métastases cérébrales, obstructions bronchiques, etc.), ou après chirurgie d'une métastase.

4.4 Soins palliatifs :

Les soins palliatifs sont des soins actifs délivrés dans une approche globale de la personne atteinte d'une maladie grave, évolutive ou terminale. Ils visent à améliorer la qualité de vie et non pas à obtenir la guérison.

Les soins palliatifs et l'accompagnement sont pluridisciplinaires. Médecins, infirmiers, psychologues, kinésithérapeutes, assistants sociaux, sont notamment amenés à intervenir et leur coordination est indispensable. Ils s'adressent au malade en tant que personne, à sa famille et à ses proches, à domicile ou en institution.

PATIENTES

ET METHODES

1 Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude mono-centrique, observationnelle, rétrospective concernant les patientes suivies pour un cancer du sein métastatique d'emblée et qui ont bénéficié d'un traitement locorégional de la tumeur primitive, menée aux services d'oncologie médicale et de gynécologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

C'est une étude étalée sur une période de 6ans allant de janvier 2011 jusqu'à la fin du mois de décembre 2016.

2 Population de l'étude :

Le travail réalisé a concerné les cas de cancer du sein métastatique d'emblée suivies et traités aux services d'oncologie médicale et de gynécologie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, colligés dans cette période de 6ans et qui ont bénéficié d'un traitement locorégional de la tumeur primitive.

2.1 Les critères d'inclusion :

- Ø Les patientes ayant un cancer du sein confirmé histologiquement.
- Ø Les patientes ayant un cancer du sein Stade IV au moment du diagnostic selon la classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002).
- Ø Le diagnostic de métastase est basé sur des données radiologiques et /ou histologiques.
- Ø Patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de la tumeur primitive.

2.2 Les critères d'exclusion :

- Ø Cancer du sein chez l'homme.
- Ø Pas de preuve histologique du cancer du sein.
- Ø Patientes non métastatique.
- Ø Survenue ultérieure de métastase après un traitement initial du cancer du sein localisé.
- Ø Patientes métastatiques d'emblée sans chirurgie de la tumeur primitive.
- Ø Patientes ayant subi une chirurgie de propreté.
- Ø Les patientes, qui avaient reçu une chirurgie mammaire sans bilan d'extension initial alors qu'elles étaient déjà métastatiques.
- Ø Récidive locorégional non prouvé histologiquement.
- Ø Réponse thérapeutique non évaluée.
- Ø Dossiers incomplets.

3 Méthodes :

3.1 Recueil des données :

Pour la réalisation de ce travail on s'est basé sur les archives de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès pour avoir le nombre total des patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée et ayant bénéficié d'un traitement locorégional de la tumeur primitive au cours de la période analysée, puis les données ont été recueillies à partir de leurs dossiers cliniques à l'aide d'une fiche d'exploitation standardisée contenant les différentes informations à recueillir pour chaque patiente.

On a analysé au cours de cette étude : les données générales de chaque patiente (âge, FDR et ATCD pathologiques notables, statut ménopausée ou non, l'indice de masse corporelle et l'indice de performance OMS), les circonstances et les modalités de diagnostic, le délai du diagnostic, les caractéristiques clinico-pathologiques (la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, le nombre et le site des métastases, le type histologique et moléculaire, la stadification de la maladie, les marqueurs tumoraux), les facteurs pronostiques, les traitements reçus (le type de la chirurgie : conservatrice ou radicale, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées), et enfin le suivi, en particulier la survie globale.

3.2 Saisie et analyse des données :

Les informations recueillies ont ensuite été codées, saisies, puis validées pour être analysées. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne plus ou moins écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Les courbes de survie ont été construites en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significative.

4 Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Le comité d'éthique local de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès a donné son approbation et les données ont été recueillies de façon anonyme.

FICHE D'EXPLOITATION :

I. Identité :

- Initiales Nom et prénom =
- IP =
- Age =
- Sexe =
- Profession =
- Etat matrimonial =
- Originaire et résidente a =
- N° de téléphone =
- Durée du séjour =.....
- NSE = Elevé Moyen Bas
- Mutualiste= oui non

II. Motif de consultation :

- Nodule :
- Mastodynie :
- Modifications cutanées : rougeur Peau d'orange
- Ecoulement mamelonnaire :
- Adénopathie axillaire :
- Gros bras :
- Signes de dissémination métastatique :
 - Douleurs osseuses
 - Dyspnée
 - Douleurs de l'hypochondre droit
 - Céphalées
- Autres :.....

III. Les ATCD et FDR :

1. Les antécédents personnels:

a. Médico-chirurgicaux :

HTA Diabète hypercholestérolémie Tabac Prise Médicamenteuse.Néoplasie connue autre :

b. Gynéco-obstétricaux :

-Ménarche: avant 13 ans après 13 ans -Parité: Nulliparité multiparité pauci parité -Gestité:.....âge de la première grossesse: sup 30ans inf. à 30 ans-Contraception orale : oui non sa durée:.....-Allaitement au sein: oui non -Ménopause: oui non avant 55ans après 55 ans-Traitement hormonal substitutif : oui non -ATCD personnel de cancer : Sein Endomètre Ovaires col utérin-Maladie fibrokystique ou hyperplasie atypique du sein : oui non

2. Les ATCD familiaux:

-ATCD Familiaux de Cancer du Sein : 1er degré 2ème degré -ATCD familiaux de cancer de l'ovaire endomètre colon

IV. Histoire de la maladie:

-Circonstances de découverte :

Ø Découverte fortuite sur mammographie de dépistageØ L'autopalpation Ø à un examen clinique :

Ø autre :

- Date de début :.....

- Délai de consultation:
- Symptômes :
- Evolution :
- Signes associés :
- Signes négatifs :.....

V. Examen Clinique :

1. Examen général :

- Poids : Kg - Taille :.....m -IMC :.....
- FC :bpm -TA :.....mm Hg -FR :.....cc/min
- T° :.....°C
- Etat général selon l'indice de performance de l'OMS :.....

2. Examen des seins :

-Inspection :

modification des contours du sein : oui non

Asymétrie des seins : oui non

Rétraction du mamelon : oui non

Signes inflammatoires : oui non

Autres :

-Palpation :

a. Nodule:

Øsiège :

üDroit Gauche

üQSE QSI QII QIE

üRétro-mamelonnaire

Ølimites : mal limité bien limité

ØTaille = cm

Ø consistance :.....

Ø Mobile fixe au plan profond fixe au plan superficiel

Ø Etat de la Peau en regard :

ü Inflammation

ü peau d'orange

ü Eczématiforme

ü Nodule de perméation

Ø nombre :.....

b. Ecoulement mammaire :

Ø caractères :.....

c. ADP:

Ø siège :

Ø Mobile fixé

Ø Nombre =

Ø Taille= cm

3. Examen somatique :

-Pleuro-pulmonaire : normal Anomalies :

-Abdominal : normal Anomalies :.....

-Osseux : normal Anomalies :.....

VI. Examen paraclinique:

1. Radiologie :

a. Mammographie :

-Opacité : oui non

Caractères :.....

-Micro-calcifications : oui non

Caractères :

-Macro-calcifications : oui non

Caractères :

-Limités : oui non

Diamètre :

-Autres :

à Conclusion :

- opacité suspecte : oui non

- ACR :

b. Echo mammaire :

-Contours : régulier irrégulier

- Limité : oui non

Diamètre :

-Structure :

-Cône d'ombre : oui non

-Autre :

à Conclusion :

2. Etude anatomo-pathologique:

-Biopsie extemporané Micro-biopsie Macro-biopsie

La date:.....

-Taille tumorale :

-Type histologique :

-caractère infiltrant : oui non

-Nombre de ganglion envahis :

-SBR:I II III

-Les emboles tumoraux vasculaires

-Stade pTNM :

3. Caractéristiques immuno-histochimiques et FISH :

-RH: positive négatif -HER2: IHC FISH Positive négatif

4. Marqueurs tumoraux : CA 15-3 :

VII. L'extension de la pathologie tumorale :

1. Bilan d'extension :

-Radio thorax : normale anomalies :.....-Echo abdominale : normale anomalies :.....-TDM TAP : normale anomalies :.....- Scintigraphie osseuse : normale anomalies :.....- TDM c+ /IRM cérébrale : normale anomalies :.....- PET-scanner : normale anomalies :.....

à Conclusion :

-présence de métastases :

Ø Oui non Ø Unique multiple Ø Osseuses viscérales autres

2. Stadification :

-TNM :

-Stade UICC :

-PEV :

VIII. Traitements reçus :

1. Traitement médical systémique :

Ø Chimiothérapie cytotoxique : oui non

-Protocole :.....

- doses :

-cycles :.....

-complications :.....

Ø Hormonothérapie : Oui non

-Type :.....

-doses :.....

-durée :.....

Ø Thérapeutique ciblée : Oui non

-Type :.....

-doses :.....

-durée :.....

Ø Bi-phosphonate : Oui non

-type :.....

-doses :.....

-durée :.....

2. Traitement chirurgical :

Ø Locorégional : oui non

Ø Timing : avant ttt systémique après ttt systémique

Ø Radical conservateur

Ø Technique chirurgicale :.....

Ø Marges d'exérèses :.....

Ø Curage ganglionnaire :.....

Ø Oncoplastie : oui non

-type :.....

Ø Complications :

3. Radiothérapie :

Locorégional : oui non

-cible :.....

-Date:.....

-Dose:.....

-Fractionnement:.....

-Etalement:.....

-complications :

D'un site métastatique

IX. Surveillance et réponse thérapeutique :

Ø Surveillance : oui non

- Rythme de surveillance :
- Type de surveillance :.....
- Résultat de surveillance :

Ø Evaluation de la survie globale :.....

Ø Décès : oui non

-date :.....

-cause :.....

RESULTATS

1 Les caractéristiques épidémiologiques :

1.1 Fréquence :

Durant la période étudiée, le traitement locorégional a été réalisé chez vingt patientes atteintes d'un cancer du sein stade IV, contrôlé par un traitement systémique.

1.2 Sexe :

Tous les malades de notre série étaient de sexe féminin.

1.3 Age :

L'âge moyen de nos patientes était de $54,6 \pm 8,57$ ans.

1.4 Antécédents :

Les principaux antécédents rencontrés étaient :

- Personnels :

- Médicaux : le surpoids était présent chez 25% des cas soit 5 patientes, l'hypertension artérielle chez 20% des cas soit 4 patientes, le diabète chez 10% des cas soit 2 patientes, et la dyslipidémie chez 10% des cas soit 2 patientes.
- Gynécologiques :
 - ü La ménarche : L'âge moyen lors des premières règles était de 13,7 ans.
 - ü L'activité génitale : 70% des cas étaient ménopausées soit 14 patientes.
 - ü La parité : les multipares (≥ 3 pares) ont constitué la majorité de cas avec un taux de 55 % soit 11 patientes, 35% des cas étaient pauci-pares (≤ 3 pares) soit 7 patientes, et 10% étaient nullipares soit 2 patientes.

- ü Contraception orale : 75% des patientes ont pris la pilule soit 15 cas, dont 40% étaient sous contraception au moment du diagnostic.
- Familiaux : Une seule patiente avait trois sœurs atteintes d'un cancer du sein.

Tableau 3: Antécédents des patientes de notre étude.

Variable	Nombre des patientes (%)
<i>Age :</i>	54,6 ± 8,57 ans.
<i>Antécédents personnels :</i>	
-Hypertension artérielle	4 (20%)
-Diabète	2 (10%)
-Dyslipidémie	2 (10%)
-Indice de masse corporelle ≥ 25	5 (25%)
<i>Antécédents gynécologiques :</i>	
-Ménopause	14 (70%)
-Parité :	
ü Multipares :	11 (55%)
ü Pauci-pares :	7 (35%)
ü Nullipares :	2 (10%)
-Contraception orale	15 (75%)
<i>Antécédents familiaux:</i>	1 (5%) (cancer du sein chez 3 soeurs)

2 Les caractéristiques cliniques :

2.1 Circonstances de découverte/Motif de consultation :

Le motif de consultation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule de sein chez 11 patientes soit 55% des cas, suivi des signes de dissémination métastatique (douleurs osseuses, dyspnée, douleurs de l'hypochondre droit, céphalées) chez 9 patientes soit 45% des cas.

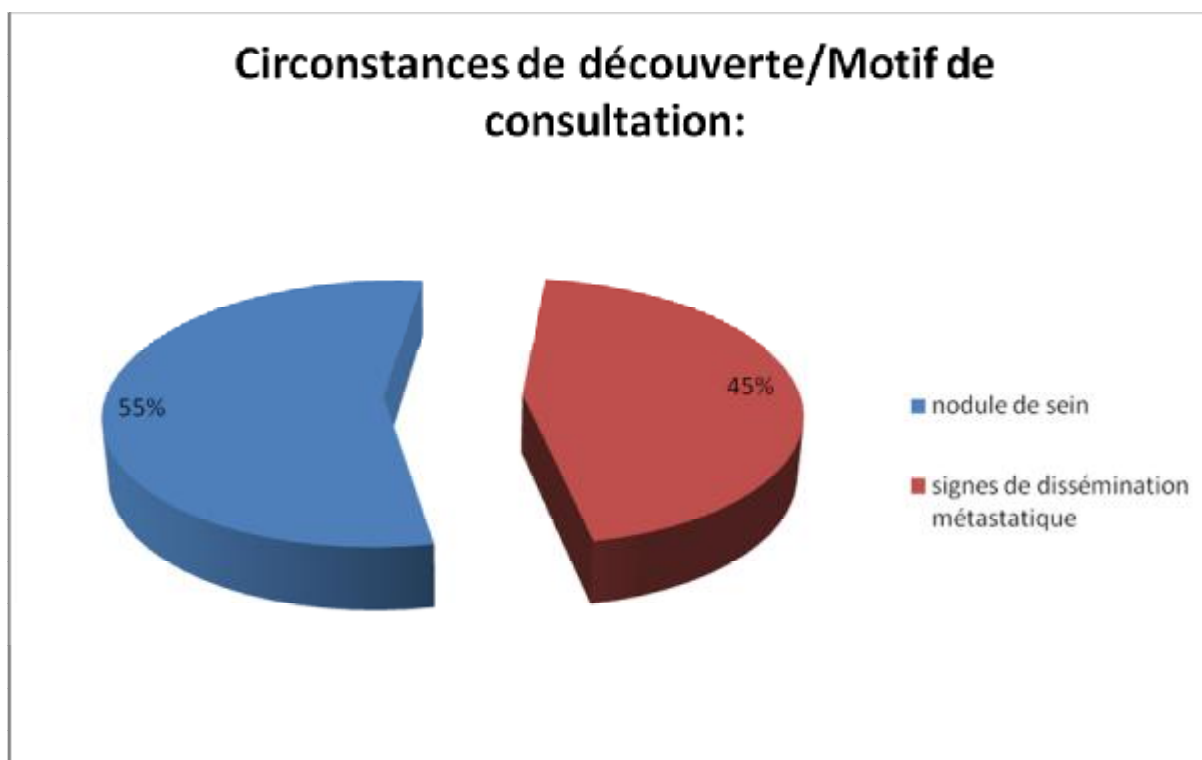


Figure 10 : Circonstances de découverte/Motif de consultation chez les patientes de notre série.

2.2 Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était de 7,9 mois.

2.3 Examen clinique :

2.3.1 Inspection :

Dans notre série, une modification des contours du sein était observée chez la totalité des patientes et a été donc responsable d'une asymétrie des 2 seins dans tous les cas. Huit patientes (40%) avaient une manifestation cutanée, tandis qu'une modification de la plaque aréolo-mamelonnaire a été rapportée chez 1 patiente (5%).

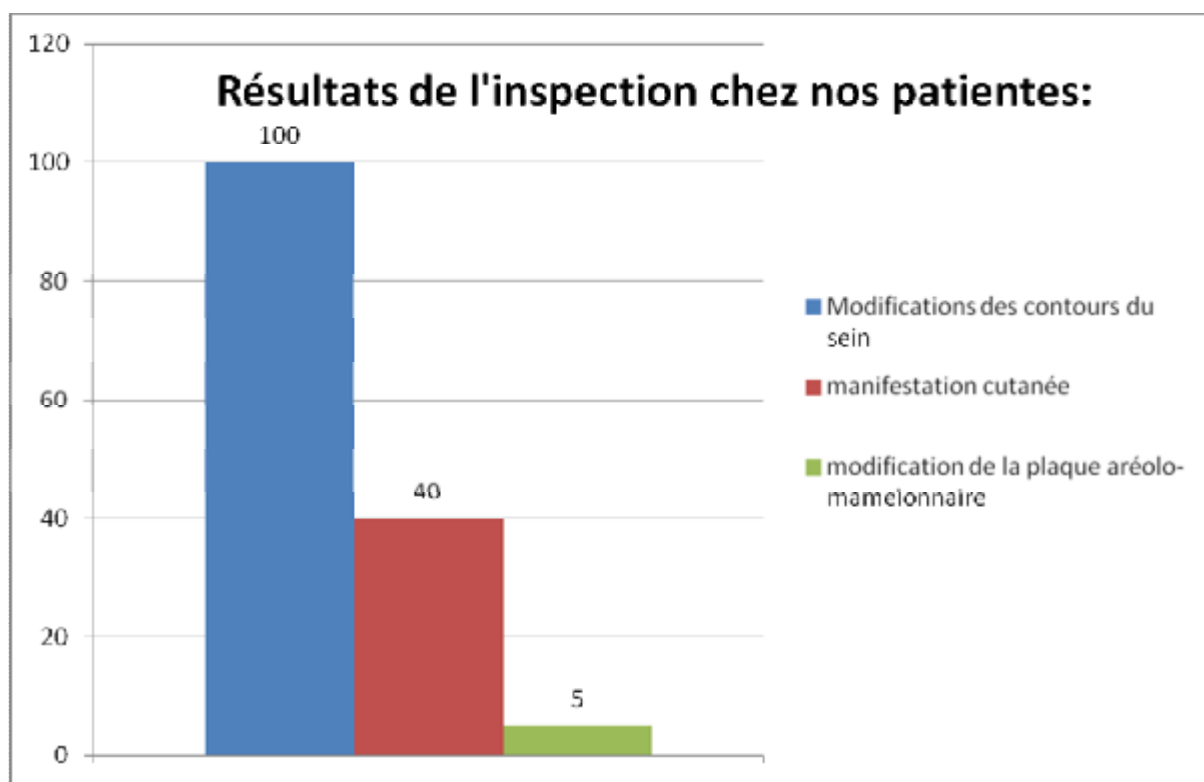


Figure 11 : les résultats de l'inspection chez les patientes de notre étude.

2.3.2 Palpation :

Ø Taille :

Les patientes ayant une taille tumorale de c T1 à T2 représentaient 30% de l'ensemble des patientes soit 6 cas. Tandis que les patientes ayant une taille tumorale de c T3 à T4 représentaient 70% soit 14 cas.

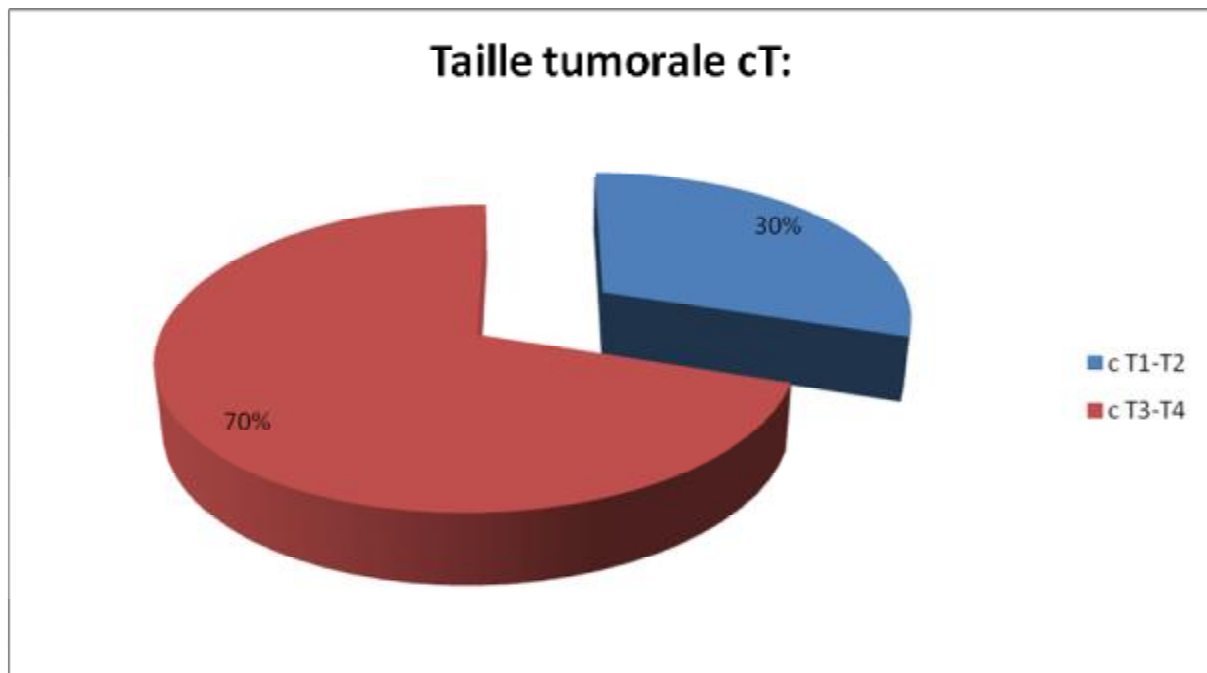


Figure 12 : la taille tumorale cT chez nos patientes.

Ø Atteinte ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire était retrouvée chez 75% des cas soit 15 patientes.

2.3.3 Indice de performance OMS:

15 patientes (75%) avaient un indice de performance OMS de 0 à 1.

3 Extension métastatique de la pathologie tumorale :

3.1 Bilan effectué :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne, d'une scintigraphie osseuse et d'une imagerie cérébrale (TDM C+ et/ou IRM). Un PET-scanner a été réalisé chez deux patientes.

3.2 Nombre et sites des métastases :

Le nombre de sites métastatiques était variable, 53% des patients avaient un seul site métastatique et 22% plus de 2 sites.

L'os a été le premier site métastatique (75%), suivi par les poumons (30%), le foie (15%), les ganglions, la peau et le cerveau.

Il convient de souligner que les pourcentages de sites métastatiques ne correspondent pas à 100% en raison du chevauchement.

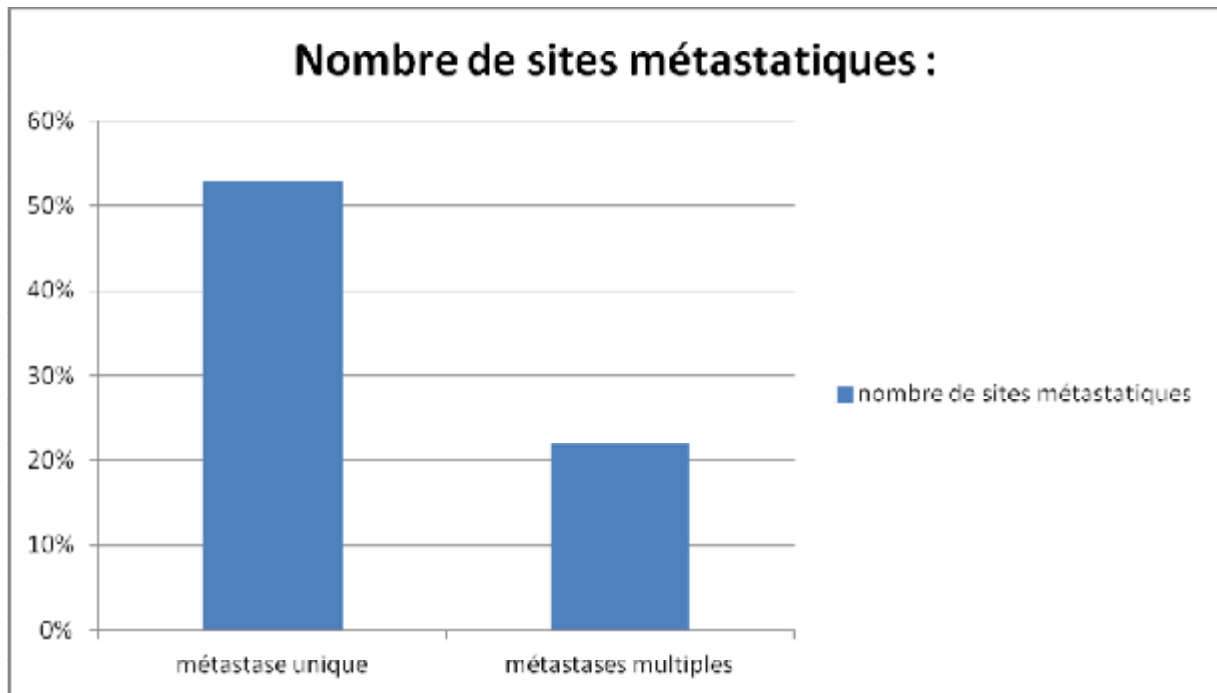


Figure 13 : nombre de sites métastatiques chez nos patientes.

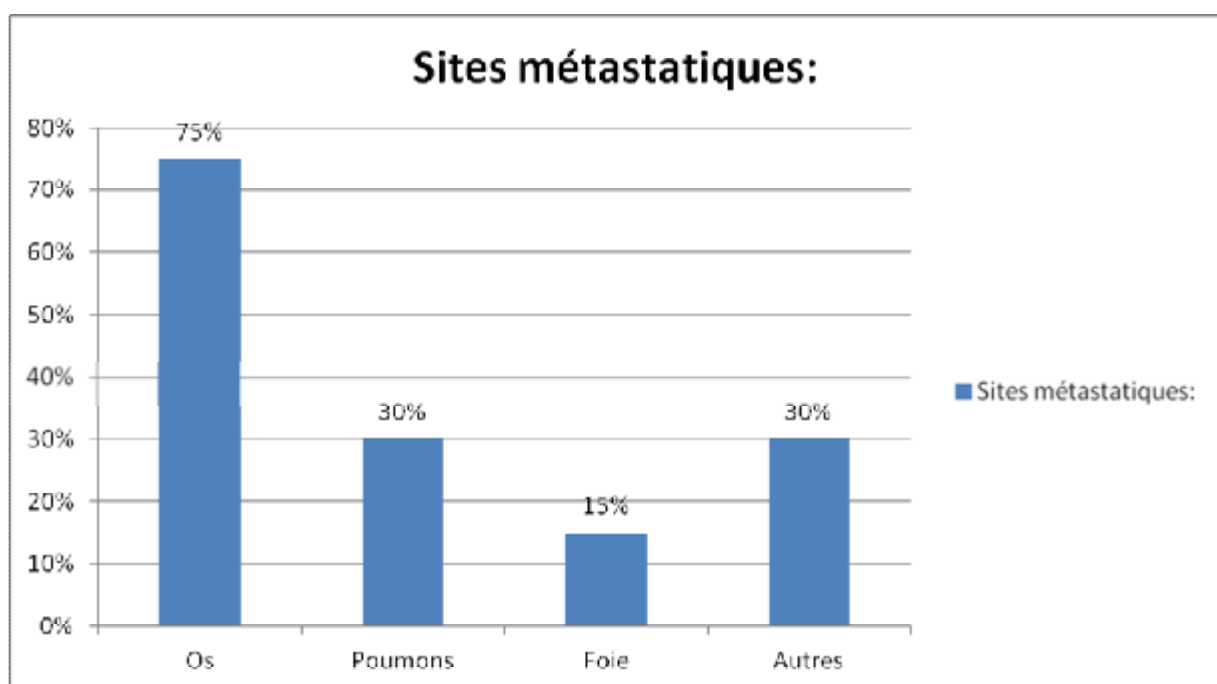


Figure 14 : Les différents sites métastatiques chez les patientes de notre série.

4 Marqueurs tumoraux :

Dans notre étude le marqueur CA15.3 était élevé chez 12 patientes (60 %).

5 Caractéristiques anatomopathologiques :

5.1 Etude histologique :

5.1.1 Type histologique :

La majorité des tumeurs étaient des carcinomes canaux infiltrants (CCI) avec un total de 85%.

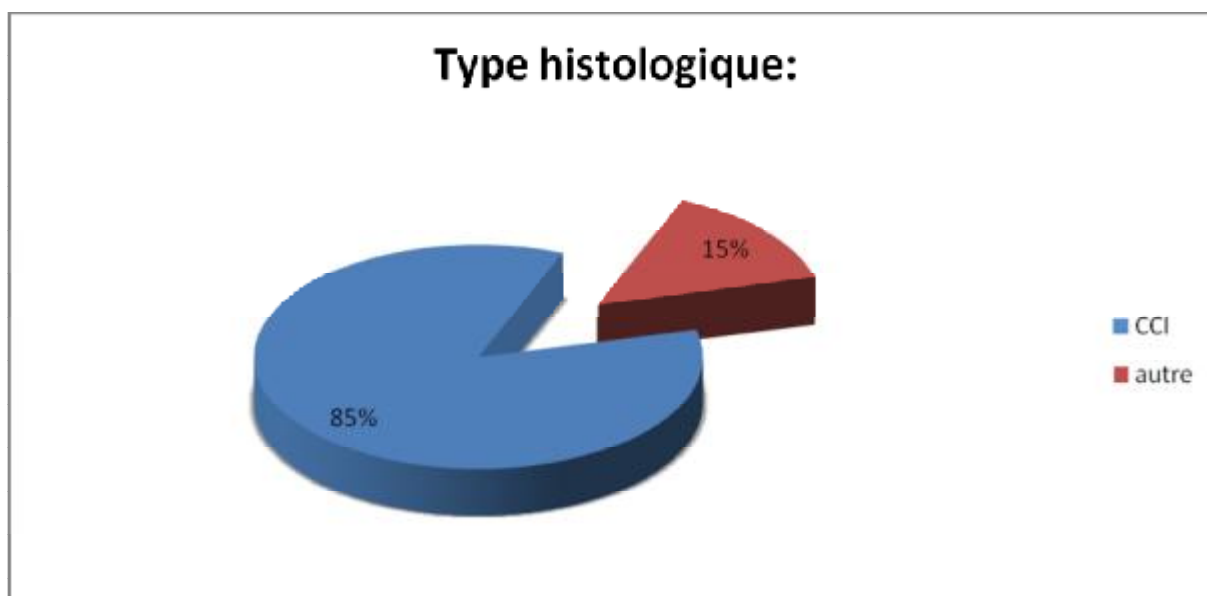


Figure 15 : le type histologique des tumeurs de nos patientes.

5.1.2 Grade SBR :

La majorité des patientes avaient des tumeurs de grade SBR II soit 12 patientes avec un taux de 60%, et 6 patientes avaient des tumeurs de grade SBR III soit 30% des cas. Alors que le grade SBR I a été retrouvé chez 2 patientes soit 10%.

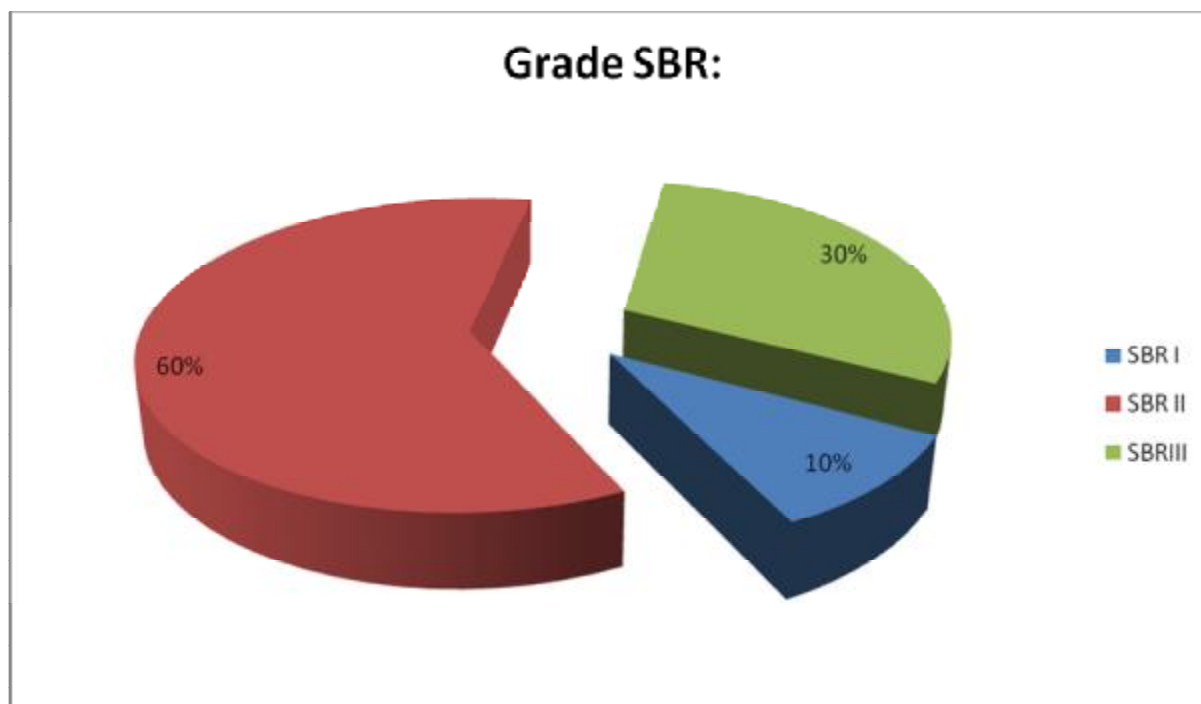


Figure 16 : le grade SBR des tumeurs chez nos patientes.

5.1.3 Taille pT :

La majorité des patientes avaient des tumeurs p T3 avec un taux de 50% soit 10 cas, et p T4 chez 20% des cas soit 4 patientes. Tandis que les tumeurs p T1 ont été observées dans 10% des cas soit 2 patientes, et les tumeurs p T2 chez 20% des cas soit 4 patientes.

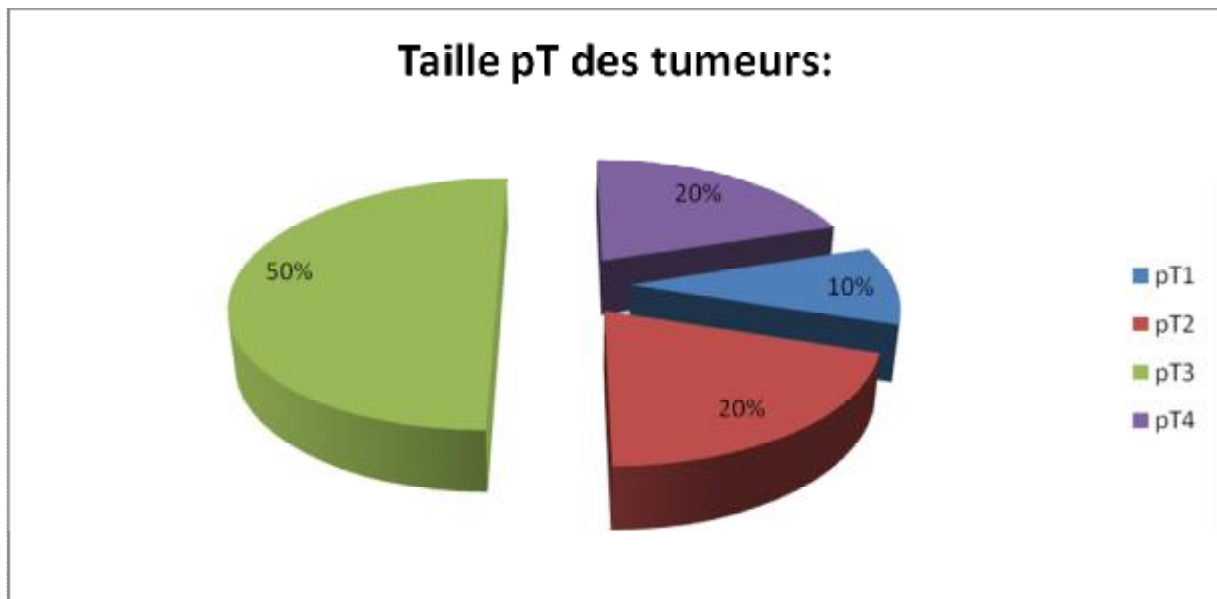


Figure 17 : la taille p T des tumeurs de nos patientes.

5.1.4 Curage ganglionnaire :

80% de nos patientes ont bénéficié d'un curage ganglionnaire soit 16 patientes. Tandis que 20% n'ont pas bénéficié d'un curage ganglionnaire soit 4 patientes.

32% des cas n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire pN0.

48 % des cas présentaient un envahissement ganglionnaire : pN1 (32%), pN2 (8%) et pN3 (8%).

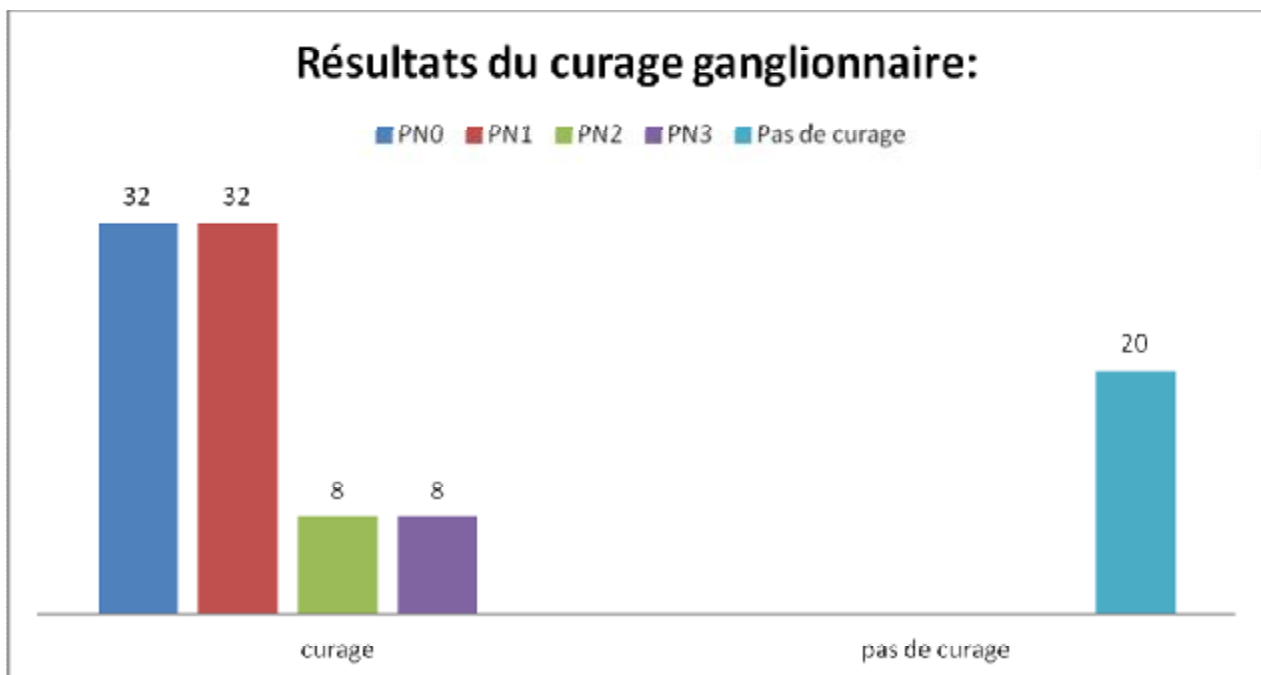


Figure 18 : Résultats du curage ganglionnaire chez nos patientes.

5.1.5 Emboles vasculaires :

Les emboles vasculaires étaient présents dans 50% des cas.

5.1.6 Limites chirurgicales :

Toutes nos patientes avaient des limites chirurgicales saines.

5.2 Le type moléculaire : IHC et FISH :

15 patientes étaient des luminal-like soit 75% des cas, 3 patientes HER2 soit 15% des cas, et 2 patientes triple négatif soit 10% des cas.

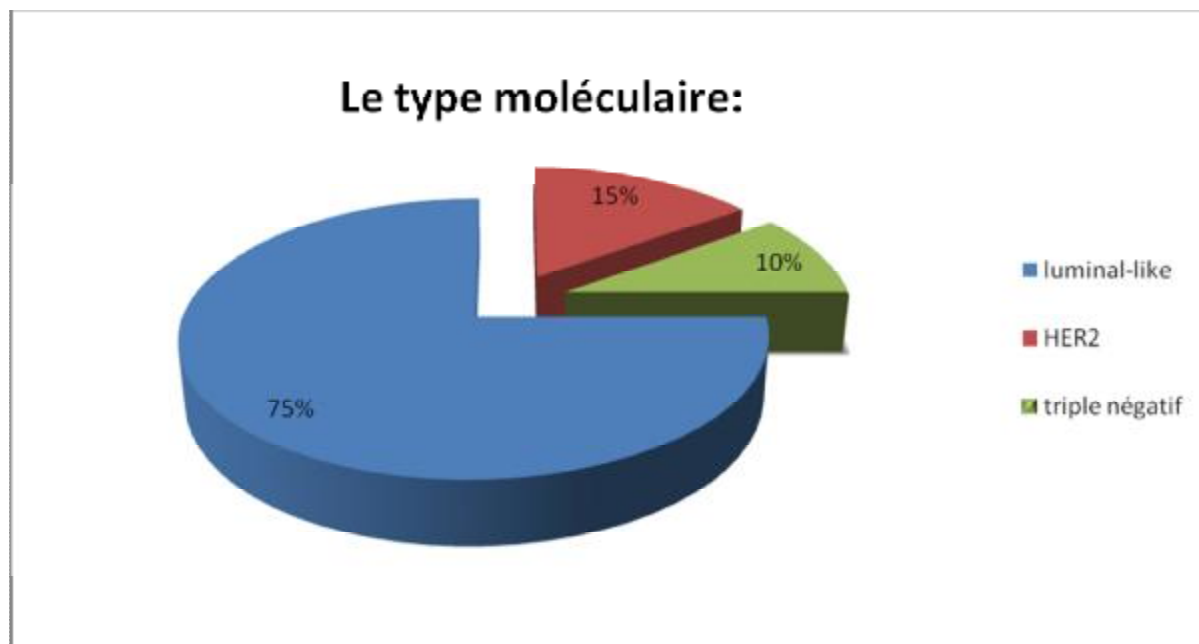


Figure 19 : type moléculaire des tumeurs du sein chez nos patientes.

Tableau 4 : Caractéristiques clinico-pathologiques des tumeurs mammaires des patientes de notre série.

Variable	Nombre des patientes (%)
Caractéristique clinique :	
Nodule du sein :	55%
Dissémination métastatique :	45%
Asymétrie des seins :	100%
Manifestation cutanée :	40%
Modification de la plaque aréolo-mamelonnaire :	5%
Taille cT :	
ü cT1-T2 :	
ü cT3-T4 :	30%
Atteinte ganglionnaire :	70%
Indice OMS : 0-1	75%
	75%
Nombre de sites métastatique :	
Métastase unique :	53%
Métastases multiples :	22%
Sites métastatiques :	
Os	75%
Viscères (foie, poumon)	45%
Autres (cerveau, ganglions, parties molles)	15%
Marqueurs tumoraux :	
CA15.3 élevé	60%
Caractéristiques anatomopathologiques :	
Type histologique :	
CCI :	85%
CLI :	15%
Grade SBR :	
ü SBR I :	10%
ü SBR II :	60%
ü SBR III :	30%
Taille pT :	
pT1 :	10%
pT2 :	20%
pT3 :	50%
pT4 :	20%
Curage ganglionnaire :	
ü pN0 :	32%
ü pN1 :	32%
ü pN2 :	8%
ü pN3 :	8%
Emboles vasculaires :	50%
Limites chirurgicales saines :	100%
Type moléculaire :	
ü luminal like :	75%
ü HER2 :	15%
ü Triple négatif :	10%

6 Prise en charge thérapeutique :

6.1 Traitement chirurgical :

6.1.1 Chirurgie de la tumeur primitive :

Concernant le type de la chirurgie mammaire, 13 patientes ont eu un traitement conservateur soit 65% des cas, tandis que la mastectomie radicale a été réalisée chez les autres patientes soit 35% des cas.

Ø Avant traitement systémique :

Aucune de nos patientes n'a reçu un traitement chirurgical avant traitement systémique.

Ø Après traitement systémique :

Le traitement chirurgical a été réalisé après un contrôle prolongé de la maladie métastatique sous traitement systémique (au minimum 6 mois). Les patientes avec des métastases résistantes aux traitements médicaux n'ont pas bénéficié du traitement locorégional.

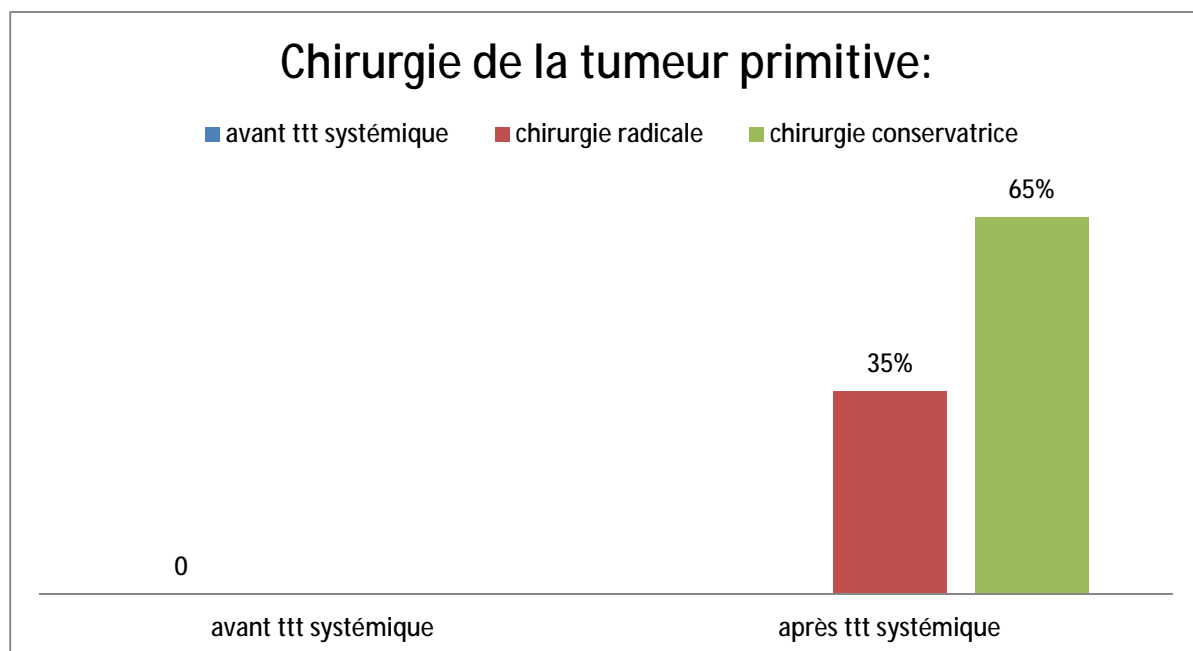


Figure 20 : les types de chirurgie locorégionale proposés aux patientes de notre étude.

6.1.2 Chirurgie des métastases :

Une seule patiente a bénéficié d'une chirurgie curative des métastases soit 5% des cas, il s'agissait d'une localisation pulmonaire secondaire unique au PET-scanner.

Quatre patientes ont bénéficié d'une chirurgie palliative soit 20% des cas, dont deux gestes de pose de matériel d'ostéosynthèse pour fractures pathologiques soit 10% des cas, et deux gestes de laminectomies pour compression médullaire soit 10% des cas.

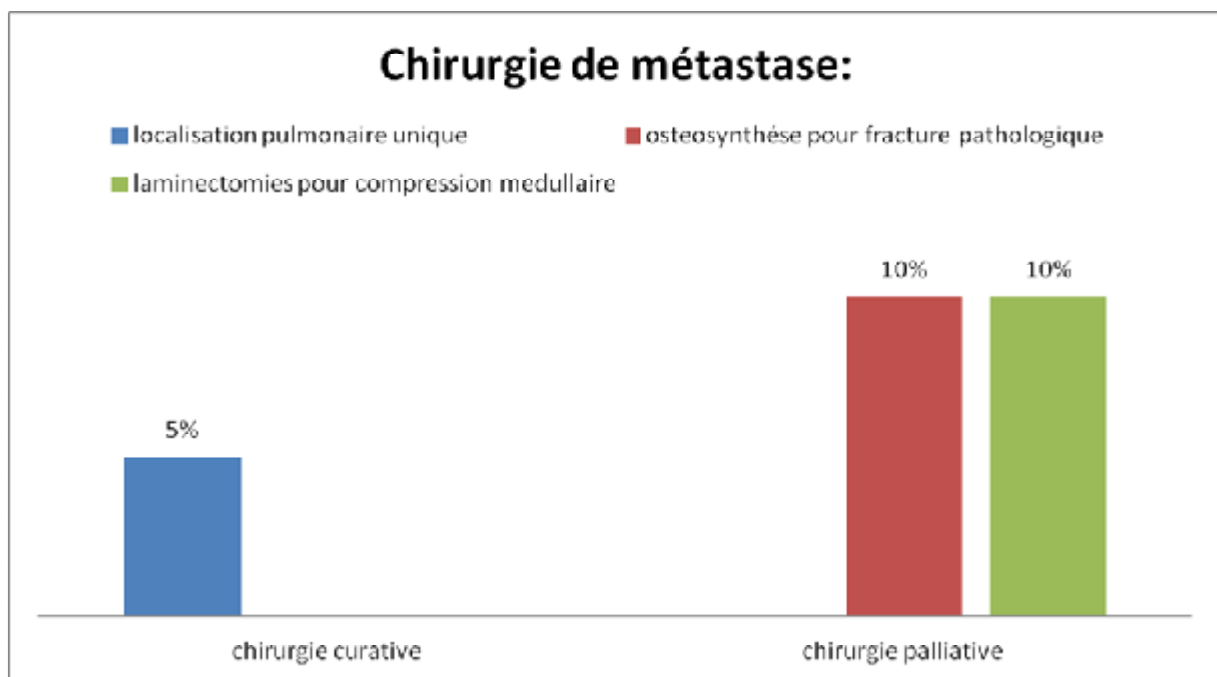


Figure 21 : les types de chirurgie de métastase proposés aux patientes de notre étude.

6.1.3 Curage ganglionnaire :

16 patientes ont bénéficié d'un curage ganglionnaire classique soit 80% des cas.

La technique du ganglion sentinelle n'a été utilisée chez aucune de nos patientes.

6.1.4 Oncoplastie :

Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'un geste de reconstruction mammaire après mastectomie.

6.2 Radiothérapie :

6.2.1 Radiothérapie locorégionale :

La radiothérapie effectuée chez nos patientes était adjuvante et elle était réalisée chez 60% de l'effectif soit chez 12 patientes.

6.2.2 Radiothérapie de métastase :

6 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie palliative sur les métastases osseuses soit 30% des cas, dont 4 en complément à la chirurgie palliative des métastases soit 20% de cas, et 2 à visée antalgique soit 10% des cas.

Une seule patiente a reçu une radiothérapie palliative sur l'encéphale pour des métastases cérébrales soit 5% des cas.

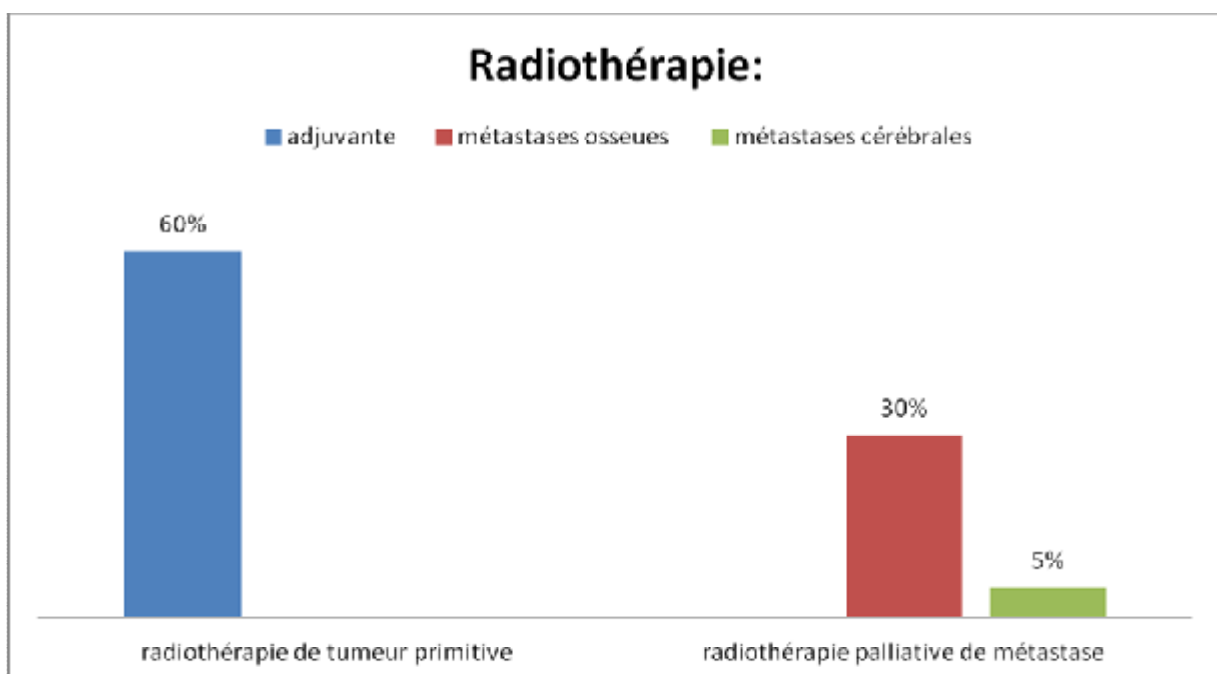


Figure 22 : Radiothérapie chez nos patientes.

6.3 Traitement médical systémique :

6.3.1 Chimiothérapie :

La chimiothérapie a été réalisée dans 80% des cas soit 16 patientes, tandis que 20% des cas n'ont pas bénéficié d'une chimiothérapie soit 4 patientes.

Ø Pré-opératoire :

La chimiothérapie pré-opératoire a été réalisée chez toutes les patientes qui ont bénéficié de chimiothérapie soit 80%.

Elle était à base d'anthracyclines seules chez 2 patientes soit 10% des cas, de taxanes seules chez 10 patientes soit 50% des cas, et d'association d'anthracyclines et de taxanes chez 4 patientes soit 20% des cas.

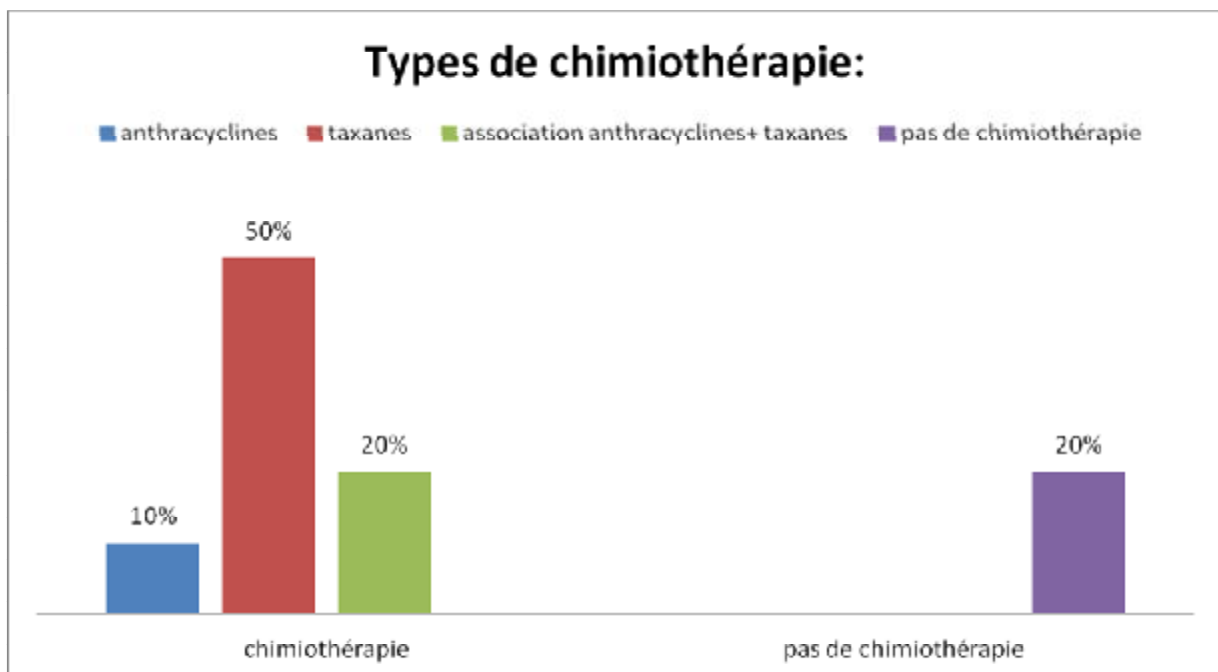


Figure 23 : les types de chimiothérapies proposées chez nos patientes en pré-opératoire.

Ø Post-opératoire :

Après chirurgie de la tumeur primitive, plusieurs drogues de chimiothérapies ont été utilisées en fonction des chimiothérapies antérieures et du bilan de tolérance des patientes. Il s'agissait essentiellement des protocoles à base d'anthracyclines, de taxanes, d'anti-métabolites et d'alkylants.

6.3.2 Hormonothérapie :

Toutes les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs ont bénéficié d'une hormonothérapie, soit 15 patientes (75%).

Ø Pré-opératoire :

4 patientes ont reçu une hormonothérapie pour leur maladie métastatique avant le traitement locorégional soit 20% des cas. 2 patientes ne désiraient pas recevoir une chimiothérapie et les 2 autres avaient un état général altéré.

Les 4 patientes avaient des tumeurs exprimant fortement les récepteurs hormonaux.

Cette hormonothérapie était à base d'anti-aromatases, associés dans deux cas, non encore ménopausées, à une castration ovarienne médicale par des analogues de LH-RH.

Ø Post-opératoire :

Toutes les patientes avec des récepteurs hormonaux soit 75% des cas ont reçu une hormonothérapie au cours de l'évolution de leur maladie métastatique après le traitement locorégional.

Plusieurs molécules d'hormonothérapie ont été utilisées : tamoxifène et anti-aromatases stéroïdiens (aromasine) et non stéroïdiens (anastrozole et létrozole).

La castration ovarienne à base d'analogues de LH-RH était associée chez les femmes non ménopausées.

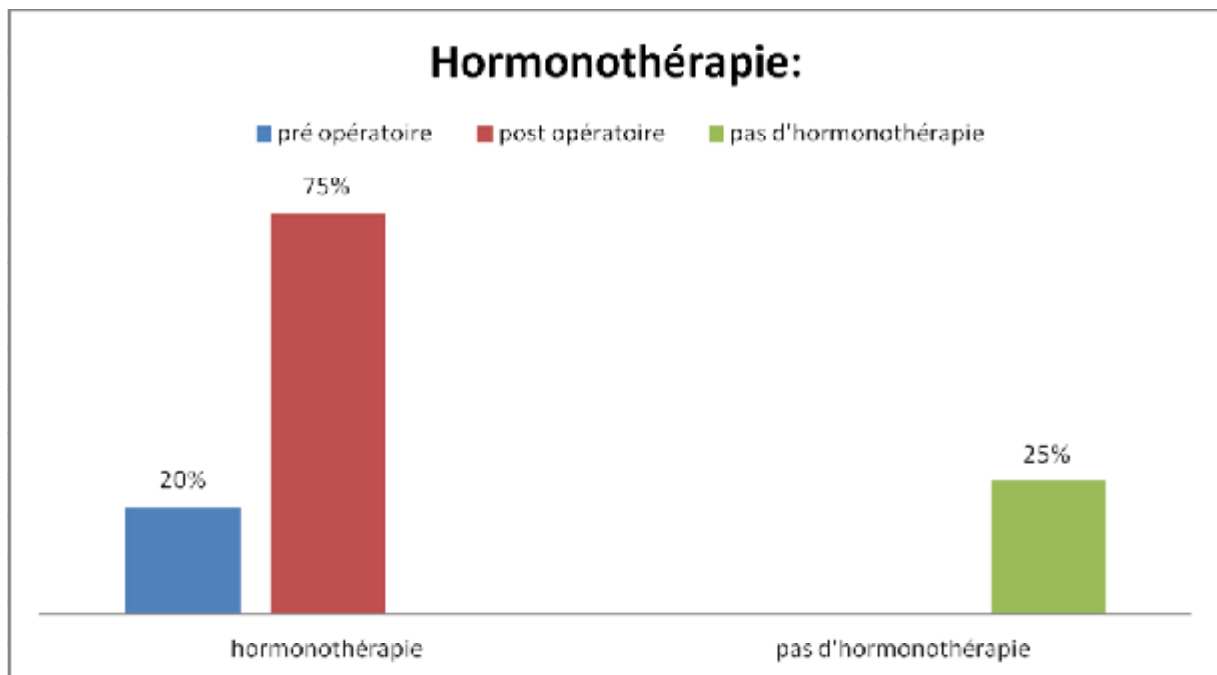


Figure 24 : hormonothérapie chez nos patientes.

6.3.3 Thérapie ciblée :

Cinq patientes ont reçu des traitements ciblés anti-HER2 (trastuzumab, lapatinib) soit 25% des cas.

Le bévacizumab était utilisée chez deux patientes soit 10% des cas, dont une avait un sous type moléculaire triple négatif et l'autre était un luminal B agressif.

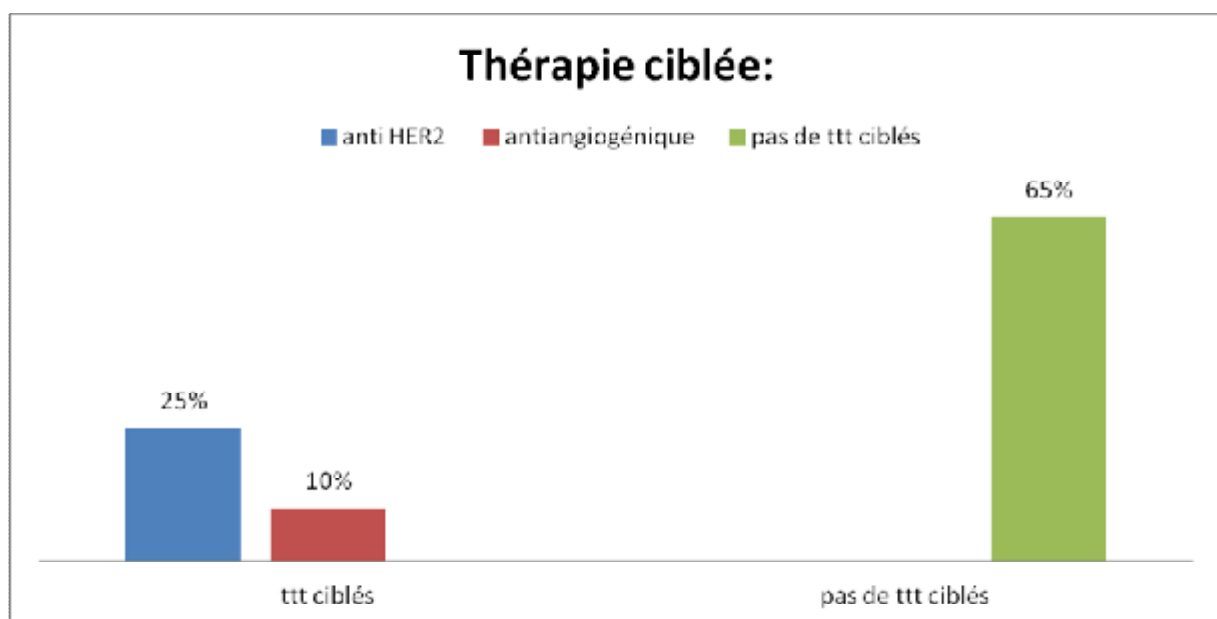


Figure 25 : les thérapies ciblées chez nos patientes.

6.3.4 Bi-phosphonates :

Toutes les patientes avec des métastases osseuses soit 15 patientes (75% des cas) ont reçu l'acide zolédronique en tenant compte de la fonction rénale et après avoir effectué les soins dentaires.

Tableau 5 : résumé des traitements effectués chez nos patientes.

Variable	Nombre des patientes (%)
<i>Type de chirurgie mammaire :</i>	
Conservatrice	13 (65%)
Radicale	7 (35%)
<i>Radiothérapie locorégionale :</i>	
Oui	12 (60%)
Non	8 (40%)
<i>Chimiothérapie :</i>	
Oui	16 (80%)
Non	4 (20%)
<i>Hormonothérapie :</i>	
Oui	15 (75%)
Non	5 (25%)
<i>Thérapie ciblée anti-HER2 :</i>	
Oui	5 (25%)
Non	15 (75%)

7 Surveillance et réponse thérapeutique :

7.1 Surveillance :

7.1.1 Mode de surveillance :

La surveillance était réalisée tous les trois cycles de chimiothérapie ou tous les trois mois d'hormonothérapie.

Cette surveillance était anticipée en cas d'aggravation ou apparition des signes fonctionnels et/ou physiques et/ou biologiques.

7.1.2 Moyens :

La surveillance était clinique, biologique (CA 15-3) et radiologique (TDM TAP et/ou scintigraphie osseuse).

7.1.3 Adhérence au suivi :

Toutes nos patientes ont été suivies régulièrement au sein des services d'oncologie médicale et de gynécologie de notre formation sauf une patiente qui a décidé d'arrêter le suivi.

7.2 Evaluation de la survie globale :

Après un suivi médian de 38,8 mois (4 – 70 mois), la survie globale médiane a été estimée à 29 mois et le taux de survie globale à 3 ans à 34,1 % comme le montre la courbe de Kaplan Meir.

L'analyse des sous-groupes a révélé que la médiane de la survie globale des patientes atteintes de tumeurs de type luminal like (39,8 mois) était meilleure que celles sur-exprimant HER2neu (27,9 mois) ou de type triple négatif (16,5 mois).

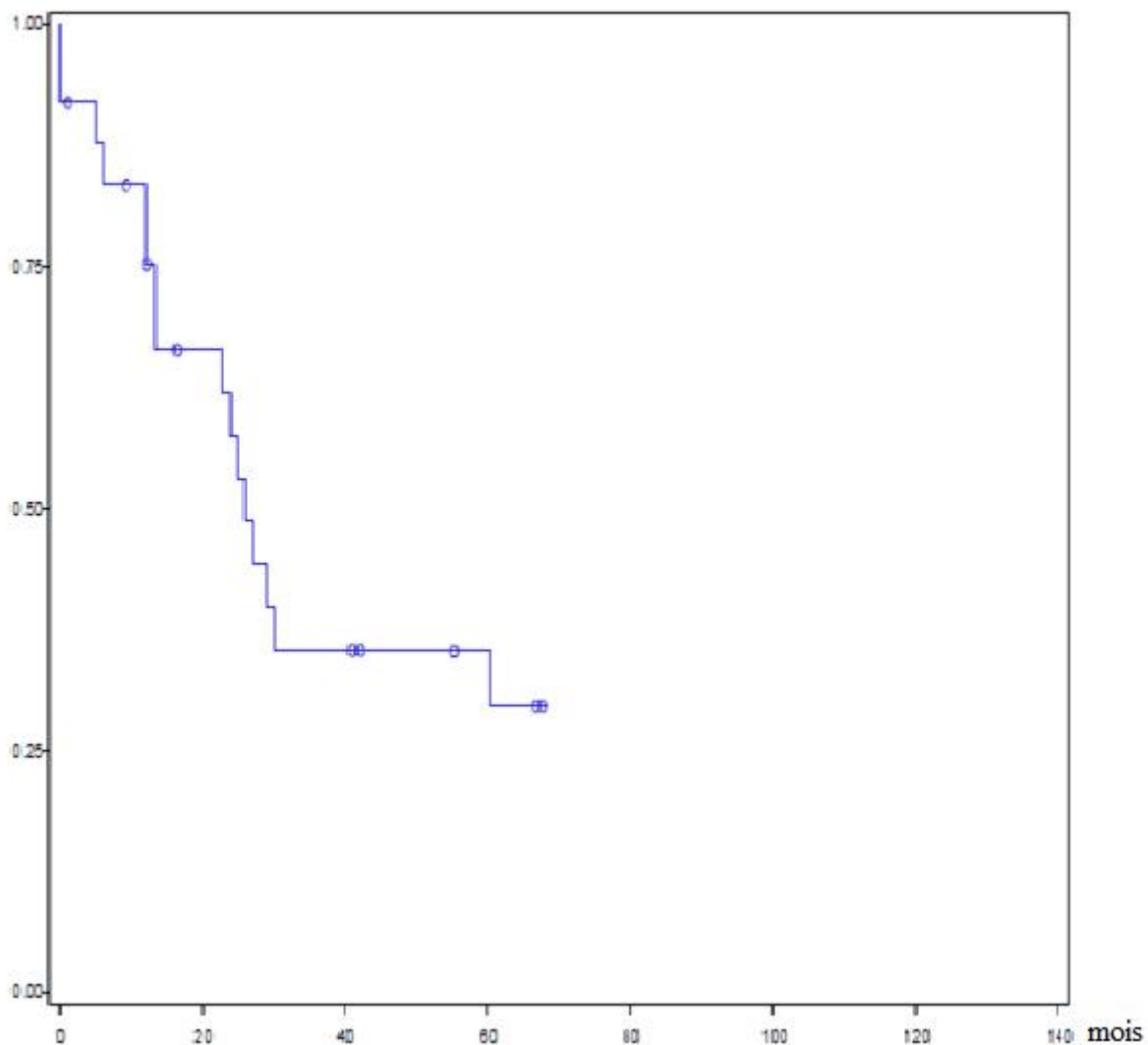


Figure 26 : Courbe de survie globale de Kaplan Meir des patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée, ayant subi un traitement locorégional.

DISCUSSION

1 Hypothèses physiopathologiques [45, 46] :

Jusqu'au début des années 2000, la chirurgie était réservée aux soins de confort, en cas de saignements ou ulcérations invalidantes. Il s'agissait de mastectomie dite de propreté. La chirurgie locorégionale était considérée comme à risque de progression du cancer. Cette hypothèse était fondée sur un risque de relargage de facteur de croissance secondaire à la néo-angiogenèse [47-49].

Depuis le début des années 2000, de nouvelles hypothèses physiopathologiques sont apparues. La présence de la tumeur primitive induit une immunosuppression. Les différents mécanismes sont : augmentation de la tolérance immunitaire [50], modifications génétiques des cellules cancéreuses les rendant « immuno-compatibles » [51, 52], absence d'activation des antigènes tumoraux [53], dysfonction des lymphocytes [54] et sécrétion des cellules cancéreuses inhibant la réponse immunitaire [55].

Il a également été démontré que le taux de cellules tumorales circulantes était un facteur pronostique indépendant dans le cancer du sein métastatique [56-58]. Une exérèse du site tumoral initial pourrait entraîner une diminution du taux de cellules tumorales circulantes.

Ces nouvelles considérations ont été à l'origine des études évaluant l'intérêt de la chirurgie locorégionale dans les cancers du sein stade IV.

2 Faut-il opérer les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique ?

2.1 Les études rétrospectives :

Depuis une dizaine d'années, de plus en plus d'études ont été publiées sur l'intérêt du traitement chirurgical locorégional en cas de cancer du sein métastatique d'emblée.

Le Tableau 10 résume les principales études et la survie en comparant chirurgie du sein versus absence de chirurgie. L'ensemble des séries rétrospectives met en évidence une augmentation de la survie globale des patientes opérées du sein en cas de métastases d'emblée.

La première série rétrospective a été publiée en 2002 par Kahn et al. [59]. Entre 1990 et 1993, 16203 patientes, avec un cancer du sein de stade IV, ont été identifiées à partir de la National Cancer Data Base aux Etats-Unis. Parmi elles, 42,8 % (n = 6821) n'ont reçu aucun traitement locorégional (chirurgie ou radiothérapie) et 57,2 % (n = 9162) ont bénéficié d'une mastectomie partielle (38 %) ou totale (62 %). Il est important de souligner qu'une très faible proportion de patientes a été traitée seulement par chirurgie (8,9%, n=1432). La survie à 3 ans était de 17,3 % dans le groupe sans traitement chirurgical, 26 % dans le groupe chirurgie avec berges non saines et de 35 % dans le groupe chirurgie avec berges saines (p = 0,01). En terme relatif, la chirurgie était associée à une baisse de la mortalité d'environ 30%.

Une étude genevoise menée par Rapiti et al. [60] a étudié l'ensemble des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein métastatique entre 1977 et 1996. Cette étude porte sur près de 300 patientes, ce qui représente environ 6% du total des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein. La survie spécifique à cinq ans était de 27% (IC à 95%, 16-39%) pour les femmes avec des marges négatives, 16% (IC

à 95%, 3-28%) pour celles avec des marges positives et de 12% (IC à 95%, 7-17%) seulement chez les femmes non opérées. La conclusion était que la chirurgie de la tumeur primaire en cas de cancer du sein métastatique apporte un bénéfice de survie.

Barbiera et al. [61] ont revu les cas de cancer du sein d'emblée métastatiques ou ayant développé des métastases dans les 3 mois qui suivaient le diagnostic et qui avaient été traités par chirurgie entre 1997 et 2002. Parmi les 224 patientes identifiées, 37% (n=82) ont bénéficié de chirurgie pour la tumeur primaire, respectivement 48% (n=39) un traitement conservateur et 52% (n=43) une mastectomie, alors que 63% (n=142) n'ont pas eu de chirurgie. Le suivi médian était de 32,1 mois. Toutefois, la chirurgie d'exérèse de la tumeur primaire était associée à une amélioration de la survie globale pour ce groupe de patientes ($p = 0,12$, hazard ratio 0,50 ; IC à 95 %, 0,21-1,19) et une amélioration de l'intervalle de progression vers des métastases ($p = 0,0007$; HR 0,54 ; IC à 95 %; 0,38-0,77).

Dans l'étude de Fields et al. [62], 409 cas stades IV d'emblée ont été retenus avec un suivi médian de 142 mois : 46% (n=187) ont été opérées, 33 % par mastectomie partielle (MP), 66 % par mastectomie totale (MT), 49 % avaient des berges négatives, 77 % ont eu une évaluation ganglionnaire chirurgicale. La survie médiane est de 26,8 mois dans le groupe chirurgical, de 12,6 mois dans le groupe non chirurgie. Il n'existe en revanche pas de différence significative pour le temps avant progression métastatique entre les deux groupes.

Gnerlich et al. [63] ont sélectionné à partir d'une database 9734 patientes avec un cancer du sein de stade IV. 47% des patientes avaient bénéficié d'un traitement chirurgical. La survie médiane était de 36 mois chez les patientes opérées contre 21 mois chez les autres ($p < 0,001$).

Blanchard et al. [64] reprennent 395 cas en stades IV, dont 61,3% (n=242) ont été opérés, 77,7 % par mastectomie totale (MT), 22,3 % par mastectomie partielle (MP). La survie médiane est de 27,1 mois dans le groupe chirurgical, de 16,8 mois dans le bras non chirurgical.

Enfin, Bafford et al. [65], dans une série de 147 cas en stades IV dont 41 % ont eu une chirurgie mammaire, trouvent une différence significative de survie médiane (après ajustement sur l'âge, le nombre de sites métastatiques, l'usage de traitement systémique, le statut RH et HER2) : 4,13 ans dans le groupe chirurgie versus 2,36 ans dans le groupe non chirurgie locale.

Il semble aussi intéressant de noter qu'un meilleur contrôle local de la maladie semble influencer la maladie à distance, en évitant la survenue de métastases ou en ralentissant le développement de celles-ci lorsqu'elles existent déjà [66].

En revanche, il existe de nombreux biais dans ces études rétrospectives. Tout d'abord, les effectifs sont faibles, ou les données obtenues à partir de fichiers. Les informations concernant le traitement sont peu détaillées (type de chimiothérapie, nombre de cures, administration de thérapies ciblées ou d'hormonothérapie, réponse au traitement). Les prises en charges sont disparates en fonction des études et également entre les patientes d'une même étude. Par ailleurs, ces études rétrospectives des années 2000 incluent des patientes opérées parfois plus de 20 ans auparavant, et il est évident que les prises en charges thérapeutiques ont évolué. Enfin, il existe un biais de sélection majeur du fait des différences entre la population opérée et non opérée. Il est aussi important de mentionner que dans la majorité de ces études citées ci-dessus, les tumeurs primitives étaient accessibles à l'excision chirurgicale, 45% des cas étaient des T1-T2 dans l'étude de Khan; alors que les tumeurs de taille supérieur à 5 cm ne présentent que 22 %. Dans l'étude Fields 34% des patientes étaient stade T1 et T2, cependant le stade T4d ne présente

que 6 % et les tumeurs de taille supérieure à 5 cm présentent 47 %. Ceci est d'autant plus facile à accepter, car la chirurgie mammaire est, de nos jours, conservatrice dans la plupart des cas. Elle ne présente pas de risques particuliers, sa mortalité et une morbidité étant minimales. Donc on peut dire que les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie locorégionale présentaient des facteurs de meilleur pronostic : âge jeune, bonne réponse à la chimiothérapie, taille tumorale initiale plus faible, moins d'envahissement ganglionnaire, récepteurs hormonaux positifs, site métastatique unique, localisation osseuse plus fréquente. Il est ainsi difficile de déterminer quelle est la part de la chirurgie dans les différences de survie observées chez les patientes opérées.

Tableau 6 : Principales études rétrospectives évaluant l'impact du traitement locorégional dans le cancer du sein métastatique sur la survie globale.

Auteurs	Nombre de patientes		Survie globale		p	Hazard ratio (IC _{95%})
	TLR	Pas de TLR	TLR	Pas de TLR		
Khan et al. [59] 2002	9162	6861	31.8% (3 ans)	17.3% (3 ans)	<0.0001	0.6 (0.58–0.65)
Rapiti et al. [60] 2006	127	173	27% (5 ans)	12% (5 ans)	0.0002	0.6 (0.4–1.0)
Barbiera et al. [61] 2006	82	142	95% (3 ans)	79% (3 ans)	0.091	0.5 (0.21–1.19)
Fields et al. [62] 2007	187	222	26.8 mois (médiane)	12.6 mois (médiane)	<0.0001	0.53 (0.42–0.67)
Gnerlich et al. [63] 2007	4578	5156	36 mois (médiane)	21 mois (médiane)	<0.001	0.63 (0.60–0.66)
Blanchard et al. [64] 2008	242	153	27.1 mois (médiane)	16.8 mois (médiane)	<0.0001	0.61 (0.49–0.76)
Caddy et al. [67] 2008	234	388	44% (3 ans)	24% (3 ans)	<0.0001	ND
Hazard et al. [68] 2008	47	64	43% (3 ans)	37% (3 ans)	ND	0.8 (0.4–1.6)
Bafford et al. [65] 2009	64	83	4.1 ans (médiane)	2.4 ans (médiane)	0.003	0.47
MC Guire et al. [69] 2009	154	412	33% (5 ans)	20% (5 ans)	0.0015	ND
Ruiterkamp et al. [70] 2009	288	440	24.5% (5 ans)	13.1% (5 ans)	<0.0001	0.62 (0.51–0.76)
Shien et al. [71] 2009	160	184	27 mois (médiane)	22 mois (médiane)	0.049	ND
Le Scodan et al. [72] 2009	320	261	43.4% (3 ans)	26.7% (3 ans)	0.00002	0.70 (0.58-0.85)
Leung et al. [73] 2010	52	105	25 mois (médiane)	13 mois (médiane)	0.06	ND
Neumann et al. [74] 2010	117	69	40 mois (médiane)	33 mois (médiane)	0.10	0.71 (0.47-1.06)
Pérez-Fidalgo et al. [75] 2011	123	85	40.4 mois (médiane)	24.3 mois (médiane)	<0.001	0.52 (0.35–0.77)
TLR: Traitement locorégional. IC: Intervalle de confiance						

2.2 Les études prospectives :

Plusieurs essais prospectifs sont en cours afin d'évaluer l'impact de la chirurgie du sein dans les cancers stade IV (Tableau 11).

Des résultats partiels ont été présentés en 2013 au San Antonio Breast Cancer Symposium pour deux d'entre elles.

Un essai randomisé a été mené au Tata Memorial Hospital en Inde (100) sur 350 patientes avec un cancer du sein stade IV entre 2005 et 2012. Aucune différence de survie globale n'a été démontrée entre chirurgie du sein (18,8 mois) versus pas de chirurgie (20,5 mois).

Le deuxième essai a été mené en Turquie (101) sur 271 patientes métastatiques d'emblée entre 2008 et 2012 et qui bénéficiaient, soit d'une chimiothérapie exclusive, soit d'une chirurgie locorégionale première puis d'une chimiothérapie. Aucune différence de survie n'a également été démontrée entre les groupes chirurgie ou chimiothérapie seule [$p=0,2$; HR : 0,76 ; IC à 95 % : 0,49–1,16]. Toutefois, dans cet essai les deux groupes n'étaient pas homogènes. Dans le sous-groupe de patientes présentant une métastase osseuse unique, les patientes opérées avaient une survie améliorée par rapport aux patientes non opérées [$p=0,02$; HR : 0,23; IC à 95 % : 0,06–0,89].

La littérature est donc discordante, avec des études rétrospectives en faveur de la chirurgie mais présentant de nombreux biais et des résultats partiels d'essais prospectifs peu concluants. Toutefois, la chirurgie du sein est peu morbide (en dehors de la dimension psychologique d'une mastectomie) et il est légitime de la proposer à des patientes sélectionnées, avec une bonne réponse à une chimiothérapie première.

Tableau 7 : Études randomisées évaluant le traitement locorégional dans le cancer du sein métastatique [45, 77].

Pays	Numéro de l'étude	Période d'inclusion	Nombre de patientes	Traitement initial	Radiothérapie	État de l'essai
Inde	NCT00193778	2005-2012	350	Thérapie systémique	Si indication	Fermé, publié sous forme d'un article [76]
Turquie	NCT00557986	2008-2012	271	Chirurgie	Si conservation mammaire	Fermé, publié sous forme d'un poster [77]
États unies / canada	NCT01242800	2011-15	368	Thérapie systémique	Stades I-III	Fermé en juillet 2015
Pays-Bas	NCT01392586	2011-16	516	Chirurgie	Si marges positives ou palliative	Fermé, défaut de recrutement
Japon	JCOG1017	2011-16	410	Thérapie systémique	NA	Ouvert
Autriche	NCT01015625	2010-19	254	Chirurgie	Stades I-III	Ouvert; Actuellement, le traitement initial est la thérapie systémique

2.3 Notre étude :

Notre étude, mono-centrique et rétrospective, a concerné les dossiers de 20 patientes suivies pour un cancer du sein métastatique d'emblée et qui ont bénéficié d'un traitement locorégional de la tumeur primitive, menée au sein des services d'oncologie médicale et de gynécologie à l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès

Nous avons constaté, après un suivi médian de 38,8 mois (4 – 70 mois), que le traitement locorégional dans le cancer du sein métastatique d'emblée a un impact favorable sur la survie globale (la survie globale médiane a été estimée à 29 mois et le taux de survie globale à 3 ans à 34,1 %) en particulier dans les tumeurs luminal like (médiane de survie globale à 39,8 mois).

3 Quel type de traitement chirurgical proposer ?

3.1 Chirurgie conservatrice versus radicale :

Le traitement conservateur du sein représentait 22 à 59 % des chirurgies locales réalisées. Peu d'études ont comparé le bénéfice en termes de survie globale entre traitement radical et traitement conservateur.

Dans l'étude de Nguyen et al. [79], 144 patientes (48,6%) avaient eu une mastectomie totale contre 152 (51,4%) une tumorectomie. Aucune différence de survie globale n'a été retrouvée ($p=0,23$) entre les 2 groupes.

Des résultats contraires ont été mis en évidence dans l'étude de MC Guire et al. [69] 36% des patientes opérées avaient eu un traitement conservateur. La survie globale était meilleure en cas de mastectomie totale : 37% vs 20% ($p = 0,0275$). Toutefois, dans 26% des cas de tumorectomie, les berges de résections étaient atteintes, contre seulement 3% en cas de mastectomie totale ($p<0,001$). Le statut des berges de résection chirurgicale est un facteur pronostique de survie globale et survie sans progression.

Dans une série de 300 patientes, Rapiti et al. [60] concluent qu'une exérèse complète avec marges saines réduit le risque de décès [HR : 0,6 ; IC à 95 % : 0,4-1]. Il est donc légitime de proposer un traitement conservateur, à condition que la chirurgie soit optimale.

Dans notre série 13 patientes ont eu un traitement conservateur (65% des cas), la mastectomie radicale a été réalisée chez les autres patientes (35% des cas). Toutes nos patientes avaient des limites chirurgicales saines.

3.2 Geste axillaire :

Moins de la moitié des études aborde ce point. Parmi ces études, une chirurgie axillaire était associée à la chirurgie mammaire dans 24 à 87 % des cas. La chirurgie axillaire était un curage axillaire dans 85 à 100 % des cas [62, 67, 68, 69, 74, 79, 80]. Les résultats sont discordants en fonction des études.

Dans l'étude de Rao et al. [80], parmi 75 patientes ayant eu un traitement chirurgical du sein, 44% (n=33) avaient eu un curage axillaire associé et 14,6% (n=11) une procédure du ganglion sentinelle ou absence de geste axillaire. La survie était augmentée ($p = 0,051$) en cas de réalisation de curage axillaire.

Une tendance non significative à une augmentation de survie en cas de chirurgie axillaire associée (curage ou ganglion sentinelle) avait également été mise en évidence dans une étude rétrospective portant sur 74 patientes métastatiques d'emblée opérées [81].

A l'opposé, aucun impact du curage axillaire sur la survie n'a été démontré dans les autres études rétrospectives [62, 68, 69, 76]. Contrairement à la chirurgie mammaire, la chirurgie axillaire est potentiellement morbide. Le geste axillaire n'est pas indiqué dans ce contexte en l'absence de preuve de son impact pronostique. Toutefois, il peut être proposé et discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire, associé à une chirurgie mammaire optimale chez des patientes présentant une atteinte ganglionnaire axillaire initiale [60].

Dans notre étude, 16 patientes ont bénéficié d'un curage ganglionnaire classique soit 80% des cas. La technique du ganglion sentinelle n'a été utilisée chez aucune de nos patientes.

3.3 Timing :

Il existe deux types de séquence thérapeutique : chirurgie dès le diagnostic du cancer stade IV ou après traitement médical (chimiothérapie, hormonothérapie ou thérapie ciblée). Dans la plupart des séries rétrospectives, le timing exact de la chirurgie n'est pas précisé. Il est souvent réalisé après un traitement systémique.

Caddy et al. [67] n'ont pas retrouvé de différence de survie entre les patientes opérées dès le diagnostic et celles opérées après chimiothérapie.

Dans l'étude de Rao et al. [80], 75 patientes ont été opérées, après 3 mois de chimiothérapie (n = 47), entre 3 et 9 mois après (n = 14), et après 9 mois (n = 14). Il existait une tendance non significative d'amélioration de la survie sans progression chez les patientes opérées après 3 mois.

Ces données contradictoires ne permettent pas d'identifier un timing idéal pour la chirurgie. Toutefois, il est préférable de débiter par une chimiothérapie afin de sélectionner les patientes répondant favorablement au traitement systématique, et d'orienter le geste chirurgical en fonction de cette réponse (conservateur versus radical).

Dans notre étude, aucune de nos patientes n'a reçu un traitement chirurgical avant traitement systémique. Le traitement chirurgical a été réalisé après un contrôle prolongé de la maladie métastatique sous traitement systémique (au minimum 6 mois). Les patientes avec des métastases résistantes aux traitements médicaux n'ont pas bénéficié du traitement locorégional.

4 Place de la radiothérapie dans le traitement locorégional:

Les données disponibles dans la littérature concernant la radiothérapie postopératoire chez les patientes présentant un cancer du sein de stade IV sont limitées et contradictoires.

Rapiti et al. [60] n'ont pas trouvé de différence en termes de survie entre les 226 patientes ayant reçu une irradiation postopératoire et les 34 n'en ayant pas reçu. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude de Hazard et al. [68].

A l'inverse, d'autres études rétrospectives [46, 63, 70] ont montré que la radiothérapie associée à la chirurgie augmentait significativement la survie globale. Vlastos et al. [46] ont montré qu'en cas de mastectomie partielle, la survie globale était significativement augmentée en cas de radiothérapie associée [31 mois] comparativement à la chirurgie seule (24 mois, $p < 0,0001$).

Ainsi, l'analyse des différentes données de la littérature montre que le rôle de la radiothérapie postopératoire reste encore à déterminer.

La radiothérapie exclusive est une autre option de traitement locorégional. Les survies sans progression sont équivalentes entre radiothérapie et chirurgie [82].

En 2009, une étude française [83] a comparé la survie globale à 3 ans de 320 patientes ayant bénéficié d'un traitement locorégional (composé à 78 % de radiothérapie exclusive, 13 % d'association chirurgie et radiothérapie et 9 % de chirurgie seule) à celle de 261 patientes sans traitement locorégional. La survie globale était de 43,4 % dans le groupe traitement locorégional versus 26,7 % dans le groupe sans traitement locorégional ($p = 0,00002$).

La radiothérapie est donc une alternative à la chirurgie, notamment chez des patientes présentant des comorbidités ou des contre-indications à une anesthésie générale.

Dans notre étude, la radiothérapie locorégionale effectuée chez nos patientes était adjuvante et elle était réalisée chez 60% de l'effectif soit 12 patientes.

En ce qui concerne les métastases, 6 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie palliative sur les métastases osseuses soit 30% des cas, dont 4 en complément à la chirurgie palliative des métastases soit 20% de cas, et 2 à visée antalgique soit 10% des cas.

Une seule patiente a reçu une radiothérapie palliative sur l'encéphale pour des métastases cérébrales soit 5% des cas.

5 Place de la reconstruction mammaire :

Il existe très peu d'articles sur cette thématique.

Dans une étude réalisée en 2013 à l'Institut Curie [83], nous avons mis en évidence que seules 2,2 % des patientes métastatiques avaient eu une reconstruction mammaire, dont la moitié était immédiate.

L'indication de reconstruction repose d'une part, sur les traitements locorégionaux prévus, notamment de radiothérapie, mais également sur le risque d'évolution de la maladie. En effet, la chirurgie de reconstruction mammaire peut se compliquer, notamment en cas de chimiothérapies répétées. Toutefois, l'impact psychologique d'une mastectomie chez des patientes métastatiques, dont le pronostic s'améliore avec l'évolution des traitements, est à considérer. Dans une enquête menée en 2011 auprès de 863 chirurgiens, 72 % se disaient prêts à reconstruire des patientes métastatiques [84].

Il doit s'agir d'une décision partagée entre l'équipe soignante et la patiente, afin de peser le bénéfice et les risques d'une reconstruction mammaire, adaptée à chaque cas.

Dans notre étude, aucune de nos patientes n'a bénéficié d'un geste de reconstruction mammaire après mastectomie.

CONCLUSION

Le cancer du sein métastatique d'emblée est considéré comme une maladie incurable, son traitement est avant tout systémique et comprend l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées.

Le traitement locorégional de la tumeur primitive était indiqué uniquement dans les situations palliatives (saignement, ulcérations invalidantes) où la chirurgie dite de propreté s'avère indispensable.

Depuis une dizaine d'années, de plus en plus d'études ont été publiées sur l'intérêt du traitement chirurgical locorégional en cas de cancer métastatique d'emblée. L'ensemble des résultats montre une augmentation de la survie globale en cas de réalisation de la chirurgie, en particulier pour les patientes chez qui des limites chirurgicales saines ont pu être obtenues, ou chez celles avec des métastases osseuses.

Notre étude vient pour renforcer les résultats rapportés par la littérature, en montrant que la chirurgie de la tumeur mammaire, pourrait améliorer la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée.

En cas de chirurgie, un traitement conservateur est une option acceptable, à condition d'avoir des berges de résection saines. L'intérêt d'un geste axillaire associé n'est pas démontré, et les complications potentielles d'un curage axillaire doivent être prises en compte. Enfin, en ce qui concerne le timing de la chirurgie, il paraît préférable de réaliser un traitement médical premier et de programmer une chirurgie en cas de bonne réponse.

Les décisions de traitement chez ces patientes doivent être discutées au cas par cas entre l'oncologue médical, le chirurgien et la patiente.

RESUMES

RESUME

Introduction :

On observe durant ces dernières décennies une augmentation de la survie globale des patientes ayant un cancer du sein stade IV, ceci est grâce au développement de nouvelles thérapeutiques notamment ciblées.

Le cancer du sein métastatique peut alors être considéré comme une maladie chronique. Il est donc légitime de s'interroger sur la place d'un traitement locorégional chez ces patientes.

Notre étude a pour but d'évaluer l'intérêt du traitement locorégional chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique d'emblée, et son impact sur la survie globale.

Patientes et méthodes :

Il s'agit d'une étude mono-centrique, observationnelle, rétrospective concernant les dossiers de 20 patientes suivies pour un cancer du sein métastatique d'emblée et qui ont bénéficié d'un traitement locorégional de la tumeur primitive, menée aux services d'oncologie médicale et de gynécologie à l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès.

C'est une étude étalée sur une période de 6ans allant de janvier 2011 jusqu'à la fin du mois de décembre 2016.

On a analysé les données générales des patientes incluses (l'âge au moment du diagnostic, les antécédents médicaux notables, l'indice de masse corporelle et l'indice de performance OMS), les caractéristiques clinico-pathologiques (la taille tumorale, l'atteinte ganglionnaire, le nombre et le site des métastases et le type histologique et moléculaire), les traitements effectués (le type de la chirurgie :

conservatrice ou radicale, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées) et enfin le suivi, en particulier la survie globale.

Résultats :

Durant la période étudiée, le traitement locorégional a été réalisé chez vingt patientes atteintes d'un cancer du sein stade IV, contrôlé par un traitement systémique.

L'âge moyen de nos patientes était de $54,6 \pm 8,57$ ans, dont 70% étaient ménopausées, 55% étaient multipares et 10% nullipares, et 75% étaient sous contraception orale. Les principaux antécédents médicaux rencontrés étaient : le surpoids (25%), le diabète (10%), l'hypertension artérielle (20%) et la dyslipidémie (10%). Une seule patiente avait trois sœurs atteintes d'un cancer du sein (5%).

Le motif de consultation le plus fréquent était l'autopalpation d'un nodule de sein chez 55% des cas, suivi des signes de dissémination métastatique chez 45% des cas. Le délai médian de consultation était de 7,9 mois.

75% des patientes avaient un indice OMS de 0 à 1. La majorité des patientes avait une taille tumorale cT3-T4 avec un taux de 75%. L'atteinte ganglionnaire était retrouvée chez 75% des cas. Le nombre de sites métastatiques était variable, 53% des patientes avaient un seul site métastatique et 22% plus de 2 sites; l'os a été le premier site métastatique (75%), suivi par les poumons (30%), le foie (15%), les ganglions, la peau et le cerveau. Il convient de souligner que les pourcentages de sites métastatiques ne correspondent pas à 100% en raison du chevauchement. Le marqueur tumoral CA 15.3 était élevé chez 60% des cas.

Concernant les caractéristiques anatomopathologiques : 85% des tumeurs étaient des carcinomes canaux infiltrants (CCI). 60% des cas avaient un SBR II et 30% SBR III. 70% avaient une taille pT3-T4. 64% avaient un curage ganglionnaire

pN0-N1. Les embolies vasculaires étaient présent chez 50%. Le type moléculaire le plus dominant était le luminal-like avec un taux de 75%.

La chirurgie mammaire a été conservatrice chez 65% des patientes, tandis que la mastectomie radicale a été réalisée chez les autres patientes (35% des cas). La radiothérapie adjuvante a été administrée 60% de l'effectif. Ce traitement locorégional a été proposé après un contrôle prolongé de la maladie métastatique par un traitement systémique. La chimiothérapie a été réalisée dans 80% des cas. Toutes les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs ont bénéficié d'une hormonothérapie, soit 75% des cas. 25% des patientes ont reçu des traitements ciblés anti-HER2 (trastuzumab, lapatinib).

Après un suivi médian de 38,8 mois (4 – 70 mois), la survie globale médiane a été estimée à 29 mois et le taux de survie globale à 3 ans à 34,1 %. L'analyse des sous-groupes a révélé que la médiane de la survie globale des patientes atteintes de tumeurs de type luminal-like (39,8 mois) était meilleure que celles sur-exprimant HER2neu (27,9 mois) ou de type triple négatif (16,5 mois).

Conclusion :

Le traitement locorégional dans le cancer du sein métastatique d'emblée a un impact favorable sur la survie en particulier dans les tumeurs luminal-like. Son intégration dans la prise en charge des cancers mammaires métastatiques devrait être envisagée après un contrôle prolongée de la maladie par des thérapies systémiques.

ABSTRACT

Introduction:

During the past few decades, we noticed an increase in the number of patients with breast cancer, stage IV, who have survived, and this is all due to the development of new treatments, particularly targeted therapy.

Metastatic breast cancer, therefore, can be considered a chronic disease, which makes wondering about the benefit of a locoregional treatment, particularly with these patients, a legitimate question.

Our study intends to evaluate the perks of locoregional treatment with patients who are already stage IV, and its impact on their global survival.

Patients and methods:

This is a monocentric, observational, retrospective study, concerning 20 patients seen for a metastatic breast cancer at diagnosis, and who have been treated using a locoregional treatment of the initial tumor, at the medical oncology ward and gynaecology at Military Hospital Moulay Ismail in Meknes.

This study is spread over 6 years, between January 2011, and December 2016.

We have analysed the included general patients' informations (age at which they were diagnosed, medical history, body mass index, WHO performance index), the clinical and pathological characteristics (size of the tumor, lymphatic spread, number and location of the mets, histological and molecular type), the treatments (type of surgery; radical or conserving, radiotherapy, chemotherapy, hormonal therapy, and targeted therapies), and at the end, the follow up, particularly the global survival.

Results:

During the evaluated period, 20 stage IV breast cancer patients were treated using locoregional means, controlled with the help of systemic treatment.

The average age of our patients was 54.6 ± 8.57 , 70% of which were postmenopausal, 55% were multiparous and 10% were nulliparous, and 75% were taking oral contraceptives. Their medical history had some elements in common, mainly excess weight (25%), diabetes (10%), high blood pressure (20%) and dyslipidemia (10%). Only one patient had 3 sisters with history of breast cancer (5%).

Most frequently, 55% of the patients had visited the doctor after having discovered a breast nodule, followed by signs of metastatic dissemination in 45% of the cases. On average, the patients waited 7,9 months before consulting a physician.

75% of the patients had a WHO index between 0 and 1. The majority of the patients had a tumor size of cT3-T4 with a rate of 75%. The lymphatic spread was found in 75% of the patients. The number of metastatic sites was variable, with 53% of the patients having only one, while 22% had more than two. The bone was the first metastatic location (75%), followed by the lungs (30%), the liver (15%), the lymph nodes, skin and brain. It is important to note that the percentages of the metastatic sites aren't equivalent to 100% due to overlapping. The CA 15.3 tumor marker was high in 60% of the patients.

As for the anatomopathological characteristics: 85% of the tumors were invasive ductal carcinoma, 60% had an SBR II, and 30% an SBR III. 70% had a tumor size pT3-T4, 64% had a lymph node dissection pN0-N1. Vascular embolisms were present in 50% of the patients, and most dominant molecular type was the Luminal-like with 75%.

The mastectomy was conserving in 65% of the patients, while the other 35% underwent a radical surgery. The adjuvant radiotherapy was given to 60%. This

locoregional treatment was suggested after a prolonged control of the metastatic disease with systemic treatments. Chemotherapy was administered in 80% of the cases. All patients with positive hormonal receptors benefited from a hormonal therapy (75%). 25% of the patients received targeted treatments anti-HER2 (trastuzumab, lapatinib).

After 38.8 months of follow-ups on average (4-70 months), the average global survival rate was estimated at 29 months, while the global survival rate at 3 years was at 34.1%. The study of the sub-groups revealed that the average of the survival rates of patients with tumors type Luminal-like (39.8 months) was better than those with an overexpression of HER2neu (27.9 months) or with a triple negative type (16.5 months).

Conclusion :

The locoregional treatment for a metastatic breast cancer at diagnosis has a favorable impact on the survival rates, particularly in case of luminal-like tumors. Its integration in the treatment of mammary metastatic cancer should be considered after a prolonged control of the disease using systemic therapies.

مطن

مقنة

لنظ للاللعقودالأخبرقو تفاع عددالصابتك بسرطان الثني في المرحلة الرابعة، اللاتي بقين على قلاللحياة، وذلك بفضلطو رسبل اللع، و على وجة الضور اللعك الموجهة. لذا، يكنا أن نعبر سرطان الثني المتقي مرضا مزما. ومه، فمن الما أن نساءل عن فائدة اللع الموضعي لها في المريض. تهفد رلنا إلى تقدر فائدة اللع الموضعي لك الصابتك بسرطان الثني الما عند المشخي، وأثره على فو العش.

ادوك ولبالي

هذه الة رلة هي ذلمحور و لحد، لالعة، مستعرة، و نخ 20 حالة الصابتك بسرطان الثني الما عند المشخي، و اللاتي عولجن بلمعمال اللع الموضعيلاو رم الأولي، بصلعة الالكلولوجيا وامل النساء ب المشفى العكي موللي بلما عيل بكنيل. تمتد هذه الة رلة عبر كسوك، بتدابينا ير 2011 لونهااء بجنير 2016.

تم تحليل المعطيك العلة للمريضك (لسن عند المشخيالنا ريخ المرضي، مؤشرشنة الجسم، مؤشرالآداء لمنظمة الصحة العالمية)، الخصيك الإلينيكية والشريكية (حطلو رم، اللشمار في العقل للمفاوية، عددو أماكراو رمل الخبيكة والنوع المشريعي والجزيني)، اللعك المتبعة (واع العمليك : محافظاة أوج رية، اللع بالأشعة، اللع الكيماوي، اللع الهرموني، و اللعك الموجهة)، وأخيرالمتابعة، و على وجة الضور فو العش.

النتائج

للال المدة التي تمتد رلنا، تلقت 20 مريكة صابة بسرطان الثني في مرحلة الرابعة، للعطوضعي، تحت مراقبة للع جوازي.

معدل سن المريضك هو 54.6 ± 8.57 ، 70% منهن تجاوزن سن اليلس، 55% منهن أمهك، بينما 10% منهن لم يسبق لهن الولادة. و في تحليلنا ريخن المرضي، تبين أن 25% منهن تجاوزن الوزن الصموج به، 10% صابتك بلاء لسكي، 20% صابتك تفاع ضغط الدم، و 10% صابتك بعصر شحميك الدم. مريكة ولدة فقط لها 3 أخوك صابتك بسرطان الثني.

55% من المريضك توجهن إلى الطبيب بعد تحسوللو رم، و بعد طو ر أعول نفعيالو رم عند 45%. معدل الوقت الي انظر به قبل اللشماره هو 7.9 شهرا.

75% من المريضات حصلن على معدلاً داءياً يتراوح ما بين 0 و 1. 75% من المريضات كن ذوات أو رلم ذلك لاجلهم. T3-T4. تم إيجاداً و رلم خبيثة في العقد اللمفاوية لدى 75% من الحالات، أما عدد الأماكن التي وجدت فيها للأورام الخبيثة فقد كانت قليلة، حيث وصل إلى 53% في حالة موقع و لجد، و 22% عندما زاد عن موقعين. تعتبر العظام الموقع الأول، بنسبة 75%، تليها الرئتين (30%)، ثم الكبد (15%)، ثم العقد اللمفاوية، والجلد والماغ. يجد ر التذكير بأن هذه النسب لا تقاوم 100% من الحالات بسبب التداخل. و قد تلعب دور على مؤشر لوم 15.3 A6م تفعا في 60% من الحالات.

بعض الخبيثات المتشعبة، 85% من الأورام هي لسرطان القنوك المتسلل. 60% ذلك SBR II و 30% ذلك SBR III. 70% من الأورام ذوات لاجلهم T3-T4، خضعت 64% منها لاستئصال العقد اللمفاوية pN0-N1، و تلعب دور على جملتها بالأوعية الدموية لدى 50% من المريضات، أما النوع الجزئي المتشعب هو luminal-like الذي عشر عليه بنسبة 75%.

لما بعض العمليات الجراحية، فقد كانت محافظة لدى 65% من المريضات، بينما خضعت 35% الباقية لعمليات جذرية. و قد خضعت 60% من المريضات لعلاج موازي بالأشعة. العلاج الموضعي لورم الأولى تم اقتراحه بعد مراقبة مستمرة للأورام الخبيثة بوساطة العلاج الجهازية. لما بالنسبة للعلاج الكيميائي، فقد خضعت له 80% من المريضات. خضعت جميع المريضات ذوات المستقلبات الهرمونية لاجتبابية، أو لم يقدر ب 75%، لعلاج هرموني، أما فيما يخص العلاج الموجه anti-HER2، فقد تلقاه 25% من المريضات.

بعمتابعة على مدى 38.8 شهرا في المتوسط (ما بين 4 و 70 شهرا)، تم تقدير متوسط الحياة الإجمالية ب 29 شهرا، و معدل الحياة على مدى 3 سنوات ب 34.1%. و قد بينت دراسة المجموعات الفرعية أن متوسط الحياة الإجمالية لدى المسابكتورم من نوع luminal-like، و الذي يقدر ب 39.8 شهرا، يفوق متوسط الحياة الإجمالية لدى المريضات ذوات البروتين HER2neu، في ما يعادل 27.9 شهرا، و لنوع الثلاثي السلبي (16.5 شهرا).

خلاصة

للعلاج الموضعي لسرطان الثدي عند التشخيص اثرا إيجابيا على فوالحياة، و على وجه الخصوص في حالة الأورام luminal-like، و يجب أخذه بعين الاعتبار و اهاجه في علاج أورمة الثدي الخبيثة، بعد مراقبة مستمرة للمريضات بوساطة علاجك جهازية.

ANNEXES

ANNEXE 1

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC :

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM" :

Tumeur Primaire T :

ü Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée.

ü T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable :

- Tis : carcinome in situ.
- Tis (CCIS) : carcinome canalaire in situ.
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ.
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente.

à NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur.

ü T1 : tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension :

- T1mic : micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension.
- T1a : 1 mm < tumeur \leq 5 mm dans sa plus grande dimension.
- T1b : 5 mm < tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension.
- T1c : 1 cm < tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension.

ü T2 : 2 cm < tumeur \leq 5 cm dans sa plus grande dimension.

ü T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.

ü T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) :

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral.
- T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.

- T4c : T4a + T4b.
- T4d : cancer inflammatoire.

Ganglions lymphatiques régionaux pN :

- ü Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).
- ü N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées :
 - N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC).
 - N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire).
 - N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR).
 - N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR).
- ü N1mi : micro-métastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm.
- ü N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique :
 - N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires.
 - N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.
 - N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b).

ü N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire :

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm.
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

ü N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux :

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires.
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

Métastases à distance (M) :

ü Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

ü M0 : absence de métastases à distance.

ü M1 : présence de métastase(s) à distance.

Classification par stade UICC :

Stade 0		T is	N0	M0
Stade I		T1	N0	M0
Stade II	II a	T0	N1	M0
		T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	II b	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
		T3	N2	M0
Stade III	III a	T0	N2	M0
		T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N1	M0
		T3	N2	M0
	III b	T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
	III c	Tous	N3	M0
Stade IV		Tous	Tous N	M1

Annexe 2 :

Le grade histo-pronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) :

Le grade SBR comprend trois grades I-II-III, obtenu par l'addition de trois critères architecture, atypies cyto-nucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1,2 et 3 :

architecture :

1. la tumeur comprend que des tubes.
2. partiellement tubulaires.
3. la tumeur ne comprend aucun tube.

atypies cyto-nucléaires :

1. noyaux réguliers monomorphes.
2. atypies modérées.
3. noyaux pléomorphes avec atypies marquées.

nombre de mitoses : le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitose le plus important par grand champ est retenu :

1. Si le nombre est de 1 ou 0.
2. Si le nombre est de 2.
3. Si le nombre est de 3 ou plus.

L'addition des trois critères permet de réaliser le grade :

Grade I : 3, 4, 5.

Grade II : 6, 7.

Grade III : 8, 9.

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire.

Annexe 3 :

Le performance status de l'OMS :

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Luporsi E. (2007). Le cancer du sein métastatique. Définitions actuelles, épidémiologie, présentations cliniques. 29èmes journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Avignon, 14-16 Novembre 2007: cancer du sein avancé.
- 2- Lotersztajn N., Héquet D., Mosbah R., & Rouzier, R. (2015). Place du traitement chirurgical locorégional chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 43(4), 304-308.
- 3- Gennari A, Conte P, Rosso R et al. (2005) Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 104: 1742-50
- 4- Lin NU, Bellon JR, Winer EP (2004) CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 3608-17
- 5- O'Shaughnessy J (2005) Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer.
Oncologist 10 Suppl 3: 20-9
- 6- Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. (2004) Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004; 22(16):3302-8.
- 7- Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F, et al. (2000) Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg* 2000;135:530-4.
- 8- Hallissey MT, Allum WH, Roginski C, Fielding JW. (1988) Palliative surgery for gastric cancer. *Cancer* 1988;62:440-4.
- 9- Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. (2004) Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004;139:961-6.

- 10- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. (2001) Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with Interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med 2001;345:1655-9.
- 11- Société canadienne du cancer, Développement de la cellule cancéreuse.
- 12- Futurasanté: définitions, médecine, cancer, <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-cancer-108/>
- 13- Dictionnaire médical : définition du Cancer du sein métastatique, <http://dictionnaire.doctissimo.fr/definition-cancer-du-sein-metastatique-hormonodependant.htm>
- 14- Thille A., comprendre le cancer du sein, centre de sénologie des coteaux.
- 15- Latour J. F. (2016), Pharmacie clinique pratique en oncologie©, Elsevier Masson SAS. Chapitre 16 cancer du sein.
- 16- A20120831094706033-FR-XS, L'ÉVOLUTION DU CANCER DE IN-SITU A INFILTRANT, NATOMIMAGES® - Illustrations libres de droits sur l'anatomie et la santé
- 17- Eustache I. le 14/01/2015, le point sur le cancer du sein métastatique ; Rapport Here & Now, La femme invisible, Pamela Abbott, Novartis Oncology, 2013. Onco Languedoc-Roussillon, Référentiel cancers du sein localement avancés et métastatiques, janvier 2013.
- 18- Teniere E. Classification TNM (université Paris Diderot, 2012), thèse les prothèses mammaires externes dans la prise en charge des patientes ayant subi une mastectomie.
- 19- Classification histologique et pathologie moléculaire - iPubli-Inserm

- 20- Franchet C., Duprez-Paumier R., & Lacroix-Triki, M. (2015). Cancer du sein luminal et apport des classifications intrinsèques moléculaires: comment identifier les tumeurs lumineales A et B en 2015. *Bulletin du Cancer*, 102(6), S34-S46.
- 21- Beuzeboc P. (2014), cancer du sein métastatique © 2014, Elsevier Masson SAS
- 22- Thomas A., (2017), 150 cours Albert Thomas, Cancer today International Agency For Research on Cancer (IARC) 2017, data source GLOBOCAN 2012.
- 23- Hafid I., (2014), mémoire pour l'obtention du diplôme de spécialité en medecine :Registre hospitalier des cancers : résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique CHU Hassan II de Fès à propos de 9435 cas.
- 24- Benider A., Bendahhou K., (2016) Registre des cancers de la région du grand Casablanca pour la période 2008-2012.
- 25- Mechita N. B., Tazi M. A., Er-Raki A., Mrabet M., Saadi A., Benjaafar N., & Razine R. (2016). Survie au cancer du sein à Rabat (Maroc) 2005-2008. *The Pan African Medical Journal*, 25.
- 26- Hélène Charitansky, Alain Fourquet: Traitement locorégional du cancer du sein métastatique d'emblée: cas cliniques, SEER, cancer, gov, Hortobagy NEJM1998
- 27- Koenders PG, Beex LV, Langens R et al. (1991) Steroid hormone receptor activity of primary human breast cancer and pattern of first metastasis. The Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 18: 27-32
- 28- Tsuda H, Tsugane S, Fukutomi T et al. (1992) Prognostic factors for recurrent breast cancer: univariate and multivariate analyses including histologic grade and amplification of the cerbB-2 proto-oncogene. *Jpn J Clin Oncol* 22: 244-9
- 29- Lionetto R, Pronzato P, Bertelli GF et al. (1986) Survival of patients with relapsing breast cancer: analysis of 302 patients. *Oncology* 43: 278-82

- 30- Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ et al. (1998) Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 16: 1669-76
- 31- Insa A, Lluch A, Prosper F et al. (1999) Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 56: 67-78
- 32- Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC et al. (2000) Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 59:271-8
- 33- Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ et al. (2006) Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer* 6: 179
- 34- Butow PN, Coates AS, Dunn SM (2000) Psychosocial predictors of survival: metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 11: 469-74
- 35- Chang J, Clark GM, Allred DC et al. (2003) Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 97: 545-53
- 36- Dhodapkar MV, Ingle JN, Cha SS et al. (1996) Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials. *Cancer* 77: 683-90
- 37- Alba E, Ribelles N, Sevilla I et al. (2001) Adjuvant anthracycline therapy as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 66: 33-9

- 38- Aisner J, Cirrincione C, Perloff M et al. (1995) Combination chemotherapy for metastatic or recurrent carcinoma of the breast—a randomized phase III trial comparing CAF versus VATH versus VATH alternating with CMFVP: Cancer and Leukemia Group B Study 8281. *J Clin Oncol* 13: 1443-52
- 39- Khan SA, Stewart AK, Morrow M (2002) Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132: 620-6 ; discussion 626-7
- 40- Beslija S, Bonneterre J, Burstein H, Cocquyt V, Gnant M, Goodwin P, et al. (2007) Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2007.
- 41- Beuzeboc P. (2014), *Cancer du sein métastatique*, 2014 Elsevier Masson SAS.
- 42- Anchisi S., Stalder M., Obrist R., Suleiman M., Perey L. (2001), *Cancer du sein : les traitements systémiques adjuvants et au stade métastatique*, Curriculum, Forum Med Suisse N°44 31.
- 43- Boudiaf A. (2016), *Manuel de prise en charge du cancer du sein*.
- 44- Antoine, E. C., Campone, M., Deplanque, G., Gligorov, J., Namer, M., Spielmann, M., & Zelek, L. (2006). *Cancers du Sein Métastatique*. *Oncologie*, 8(1), 36-50.
- 45- Lotersztajn N., Héquet D., Mosbah R., & Rouzier R. (2015). Place du traitement chirurgical locorégional chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 43(4), 304-308.
- 46- Vlastos, G., Rapiti, E., Verkooijen, H. M., & Bouchardy, C. (2007). Le cancer du sein métastatique d'emblée: place du traitement locorégional du sein. 29èmes journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Avignon, 14-16 Novembre 2007 : cancer du sein avancé.
- 47- Demicheli R, Valagussa P, Bonadonna G. (2001) Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases? *Br J Cancer*; 85:490.

- 48- Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, Folkman J, Hrushesky W, Valagussa P. (2004) Hypothesis: induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Res*; 6:R372.
- 49- O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, et al. (1994) Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell*; 79:315–28.
- 50- Pardoll D. (2003) Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol*; 21:807–39.
- 51- Seliger B, Maeurer MJ, Ferrone S. (2000) Antigen-processing machinery breakdown and tumor growth. *Immunol Today*; 21(9):455–64.
- 52- Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. (2000) Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol*; 74:181–273.
- 53- Ochsenbein AF, Sierro S, Odermatt B, Pericin M, Karrer U, Hermans J, et al. (2001) Roles of tumour localization, second signals and cross priming in cytotoxic T-cell induction. *Nature*; 28(411):1058–64.
- 54- Finke J, Ferrone S, Frey A, Mufson A, Ochoa A. (1999) Where have all the T cells gone? Mechanisms of immune evasion by tumors. *Immunol Today*; 20(4):158–60.
- 55- Shevach EM. (2002) CD4+ CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol*; 2(6):389–400.
- 56- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. (2004) Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *NEJM*; 19(351):781–91.

- 57- Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. (2005) Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(7):1420–30 [Erratum in: *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4808].
- 58- Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, Nole F, Gisbert-Criado R, Mavroudis D, et al. (2014) Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*; 15(4):406–14.
- 59- Khan SA, Stewart AK, Morrow M. (2002) Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*; 132:620–6.
- 60- Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. (2006) Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*; 24:2743–9.
- 61- Barbiera GV, Rao R, Feng L, et al. (2006) Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and a intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*; 13:776–82.
- 62- Fields RC, Jeffe DB, Trinkhaus K, et al. (2007) Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*; 14(12):3345–51
- 63- Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. (2007) Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. *Ann Surg Oncol*; 14:2187–94.
- 64- Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, et al. (2008) Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg*; 247: 732–8.

- 65- Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. (2009) Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat.* Mai 2009; 115(1):7-12.
- 66- Morrow M., (2007) Improved survival in metastatic breast cancer following total excision of the primary tumor. *Nat Clin Pract Oncol*; 4: 14-5.
- 67- Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. (2008) Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol.* Déc 2008; 15(12):3384-95.
- 68- Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, Kiel K, Gradishar WJ, Khan SA. (2008) Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. *Cancer.* 15 oct 2008; 113(8):2011-9.
- 69- McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A, Meade T, Cox CE, Khakpour N. (2009) Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am J Surg.* Oct 2009; 198(4):511-5.
- 70- Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VCG, Voogd AC. (2009) Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* Nov 2009; 35(11):1146-51.
- 71- Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, Hojo T, Taira N, Doihara H, et al. (2009) Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep.* Mars 2009; 21(3):827-32.
- 72- Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La Lande B, et al. (2009) Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 mars 2009; 27(9):1375-81.

- 73- Leung AM, Vu HN, Nguyen K-A, Thacker LR, Bear HD. (2010) Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res.* 1 juin 2010; 161(1):83-8.
- 74- Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. (2010) Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? *Cancer.* 1 mars 2010; 116(5):1226-33.
- 75- Pérez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo B, Barrera JA, Burgues O, et al. (2011) Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast Edinb Scotl.* Déc 2011; 20(6):548-54.
- 76- Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. (2015) Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* Oct 2015; 16(13):1380-8.
- 77- Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. (2013) Abstract S2-03: Early follow up of a randomized trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer; Turkish study (protocol MF07-01). *Cancer Res.* 15 déc 2013;73(24 Supplement): S2-03.
- 78- Khan SA. (2016) Surgical Management of de novo Stage IV Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol.* Janv 2016; 26(1):79-86
- 79- Nguyen DHA, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. (2012) Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys;* 84:39-45.

- 80- Rao R, Feng L, Kuerer HM, Singletary SE, Bedrosian I, Hunt KK, et al. (2008) Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:1696–702.
- 81- Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, et al. (2013) Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1893–9.
- 82- Bourgier C, Khodari W, Vataire AL, Pessoa EL, Dunant A, Delalogue S, et al. (2010) Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. *Radiother Oncol* 2010; 96: 199–203.
- 83- Héquet D, Zarca K, Dolbeault S, Couturaud B, Ngô C, Fourchette V, et al. (2013) Reasons of not having breast reconstruction: a historical cohort of 1937 breast cancer patients undergoing mastectomy. *Springerplus* 2013; 2:325.
- 84- Durrant CA, Khatib M, Macneill F, James S, Harris P. (2011) Mastectomy and reconstruction in stage IV breast cancer: a survey of UK breast and plastic surgeons. *Breast* 2011; 20(4):373–9.