



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+053530111 +015111111 1 +000000000  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 333/21

**LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN HER2 POSITIF :  
EXPERIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE AU CHU HASSAN 2 FES  
(À propos de 441 cas)**

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/12/2021

PAR

Mr. BELKECHRA Omar

Né le 18 Octobre 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein - HER2 positif - Facteurs de risques - Chimiothérapie - Thérapie ciblée

JURY

M. MELLAS NAWFEL..... Professeur d'Oncologie Médicale	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED..... Professeur de Gynécologie Obstétrique	} JUGES
Mme. EL FATEMI HINDE..... Professeur d' Anatomie pathologique	
Mme. ARIFI SAMIA ..... Professeur agrégée de Biologie cellulaire	
Mme. OUALLA KARIMA ..... Professeur Assistante de d'Oncologie Médicale	MEMBRE ASSOCIEE

# **LISTE DES ABREVIATIONS**

---

AA	: anti-aromatase
Ac	: anticorps
ACR	: American college of radiology
ADCC	: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
ADP	: adénopathie
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ANAES	: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antécédent
BCIRG	: Breast Cancer International Research Group
BI-RADS	: Brest Imaging Reporting and Data System)
BRCA	: Breast Cancer gène
BTH	: Bévacicumab+Docétaxel+Trastuzumab
CAP	: College of American Pathologists
CBR	: Clinico-biologico-radiologique
CCI	: carcinome canalaire infiltrant
CCOPGI	: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
CGHFBC	: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CIN	: néoplasie intra-épithéliale
CMI	: Chaîne mammaire interne
CNA	: Chimiothérapie néo-adjuvante
CO	: Contraception orale
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CS	: Cancer du sein
CSMHER2+	: Cancer du sein métastatique HER2 positif

---

CT	: Chimiothérapie
DIEP	: Lambeaux musculo-cutanés ou cutanéograsseux
DOC	: Docétaxel
Dxd	: Deruxtecan
EBCTCG	: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group
EGFR	: Récepteur du facteur de croissance épidermique
EUSOMA	: European Society of Breast Cancer Specialist
FC	: Facteur
FDA	: Food and Drug Administration
FISH	: hybridation in situ par fluorescence
GEFPICS	: Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein
GY	: Grey
HER2	: human epidermal growth factor receptor 2
HP	: Trastuzumab+Pertuzumab
HR	: Récepteurs hormonaux
HTA	: Hypertension artérielle
HTX	: Trastuzumab + Docétaxel+ Capécitabine
IA	: Inhibiteur de l'aromatase
IgG	: Immunoglobuline G
IHC	: Immuno-histo-chimie
IRM	: Imagerie par resonance magnétique
LH	: Luteinizing Hormone
MAPK	: Voie de la protéine kinase activée par mitogène
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSR	: Récepteurs stéroïdiens nucléaires

---

NZHTA	: NEW ZEALAND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PACLI	: Paclitaxel
PAM	: Plaque aréolomamelonnaire
PD	: Progression
PD-L1	: Programmed death–ligand 1
PDV	: Perdue de vue
PID	: Pneumopathie infiltrative diffuse
RC	: Réponse complète
RCP	: Réunion de concertation multidisciplinaire
RE	: Récepteurs de l'oestrogènes
RH	: Récepteurs hormonaux
RP	: Récepteurs de progestérone
RP	: Réponse partielle
RR	: Risque relatif
RTH	: Radiothérapie
RTPM	: Radiothérapie post–ménopausique
SBR	: Scarff Bloom Richardson
SD	: Stabilité
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results
SERM	: Modulateur spécifique du récepteur aux œstrogènes
SOR	: Standards, Options and Recommendations
SSE	: Survie sans événement
SSM	: Survie sans maladie
SSP	: Survie sans progression
SSR	: Survie sans récurrence

TC	: Traitement conservateur
TCH	: Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab
TCHP	: Docétaxel + Carboplatine + Trastuzumab + Pertuzumab
TH	: Docétaxel + Trastuzumab
THP	: Docétaxel + Trastuzumab + Pertuzumab
TNM	: Tumeur–Nodule–Métastase
TP	: Trastuzumab + Pertuzumab
TRA	: Trastuzumab
USA	: United States of America

# LISTE DES ILLUSTRATIONS

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Survie globale du CSHER2+ non métastatique .....	65
<b>Figure 2:</b> Survie sans récurrence (SSR) du CSHER2+ .....	66
<b>Figure 3:</b> Survie globale du CSHER2+ métastatique.....	67
<b>Figure 4:</b> Survie sans progression (SSP) du CSMHER2+ .....	68
<b>Figure 5:</b> Différence de survie globale entre CSHER2+ M0/M1. ....	68
<b>Figure 6 :</b> Répartition des cas et des décès pour les 10 principaux cancers les plus courants en 2020 pour les deux sexes, Source : GLOBOCAN 2020 [1].....	70
<b>Figure 7 :</b> Incidence du type de cancer le plus courant en 2020 dans chaque pays chez les femmes[1].....	70
<b>Figure 8 :</b> Mortalité par sites de cancer par pays en 2020 chez les femmes [1].....	71
<b>Figure 9 :</b> Taux d'incidence et de mortalité normalisés selon l'âge dans les pays de l'indice de développement humain (IDH) élevé/très élevé par rapport aux pays de l'IDH faible/moyen chez les femmes en 2020. Les 15 cancers les plus courants dans le monde sont présentés par ordre décroissant du taux global normalisé selon l'âge pour les deux sexes combinés. Source : GLOBOCAN 2020.....	72
<b>Figure 10 :</b> Taux d'incidence et de mortalité par 100 000 habitants du cancer du sein chez les femmes en 2020.....	72
<b>Figure 11 :</b> Incidence du cancer du sein selon l'âge dans différents pays (1998–2002) [8].	74
<b>Figure 12 :</b> Quarante-sept ans, masse palpable. Carcinome canalaire infiltrant (CCI) HER2+ (non luminal). a : mammographie, profil (postclip avant chimiothérapie néoadjuvante): masse à bord indistinct, présence de quelques microcalcifications polymorphes ; b : : échographie : masse de 20 mm ovale à bord indistinct [93]...	88
<b>Figure 13 :</b> Répartition selon la taille tumorale dans la série d'Al-Thoubaity. ....	92
<b>Figure 14 :</b> Taux de survie cumulé des patientes atteintes de cancer du sein diagnostiquées dans le sud des Pays-Bas entre 1970 et 1994 et suivies jusqu'en 2004 [107].....	96
<b>Figure 15:</b> Recommandations de l'ASCO/ concernant l'évaluation de l'HER2 dans le cancer du sein.....	99
<b>Figure 16 :</b> Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon le GEPICIS 2014 [148].....	100
<b>Figure 17 :</b> Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en FISH selon le GEPICIS 2014 [148].....	101
<b>Figure 18 :</b> Exemples de scores IHC HER2 1+[148]. ....	103
<b>Figure 19 :</b> Exemples de scores IHC HER2 2+ [148]. ....	103
<b>Figure 20 :</b> Exemple de score IHC HER2 3+ [148].....	104
<b>Figure 21 :</b> Hybridation in situ fluorescente (FISH). Signal HER2 en rouge, CEP17 en vert [148].....	104
<b>Figure 22 :</b> Classification moléculaire des cancers du sein [157]. ....	107
<b>Figure 23 :</b> Les sous-types moléculaires du cancer du sein [159].....	108
<b>Figure 24 :</b> Les contre-indications du traitement conservateur du cancer du sein [187]. ..	116

<b>Figure 25</b> : Essais randomisés prospectifs comparant le traitement conservateur à la mastectomie. ....	121
<b>Figure 26</b> : Survie à dix ans chez environ 3100 femmes dans sept essais randomisés comparant la mastectomie et le traitement conservateur associé à la radiothérapie [219]. ....	121
<b>Figure 27</b> : Les indications de la chimiothérapie adjuvante Pour les tumeurs HER2+ RH+ selon les recommandations de la NCCN 2021 [222]. ....	128
<b>Figure 28</b> : Les indications de la chimiothérapie adjuvante Pour les tumeurs HER2+ RH – selon les recommandations de la NCCN 2021 [222]. ....	128
<b>Figure 29</b> : Comparaison entre 3 protocoles de Chimiothérapie adjuvante [227]. ....	132
<b>Figure 30</b> : Efficacité des différents essais randomisés sur le trastuzumab adjuvant [228]. ....	132
<b>Figure 31</b> : Essai APHINITY [239, 240]. ....	135
<b>Figure 32</b> : Protocoles thérapeutiques couramment utilisés pour le cancer du sein métastatique HER2 positif [282–293]. ....	148
<b>Figure 33</b> : Estimation de Kaplan–Meier de la survie sans progression selon que les patientes ont été randomisées pour recevoir la chimiothérapie plus le trastuzumab ou la chimiothérapie seule (panneau A) et si la chimiothérapie consistait en une combinaison d’anthracycline et de cyclophosphamide (Panneau B) ou Paclitaxel (Panneau C) [296]. ....	150
<b>Figure 34</b> : Estimation de Kaplan–Meier de la survie globale selon que les patientes ont été randomisées pour recevoir la chimiothérapie plus le trastuzumab ou la chimiothérapie seule (panneau A) et si la chimiothérapie consistait en une combinaison d’anthracycline et de cyclophosphamide (Panneau B) ou Paclitaxel (Panneau C) [296]. ....	151
<b>Figure 35</b> : Survie sans progression de tous les sous–groupes dans l’étude CLEOPATRA [306]. ....	157
<b>Figure 36</b> : Survie globale dans l’étude CLEOPATRA [306]. ....	157
<b>Figure 37</b> : Maintien du bénéfice au terme de la SG à 8 ans de suivi dans l'essai CLEOPATRA ....	158
<b>Figure 38</b> : Survie sans progression des différents bras dans l’essai MARIANNE [309]. ....	159
<b>Figure 39</b> : Essais cliniques de Phase III des combinaisons au trastuzumab au-delà de la 2ème lignée [301, 326, 327, 328, 304, 329, 330,331]. ....	167
<b>Figure 40</b> : Essai HER2CLIMB [360]. ....	169
<b>Figure 41</b> : Recommandation de la NCCN du CSMHER2+ pour les différentes lignes thérapeutiques [222]. ....	173
<b>Figure 42</b> : Lapatinib combiné avec letrozole versus letrozole et placebo chez les patientes ayant un CSMHER+HR+ [356]. ....	180

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Siège de la tumeur. ....	30
Tableau 2 : Répartition selon la modalité de confirmation histologique. ....	32
Tableau 3 : Répartition des cas selon le protocole indiqué. ....	49
Tableau 4 : Evaluation CBR selon le protocole de CT de 1ère lignée métastatique...	51
Tableau 5: Nombre de patientes ayant reçu un traitement par maintenance. ....	52
Tableau 6 : Evaluation CBR selon le protocole de CT de 2ème lignée métastatique.	53
Tableau 7 : Répartition selon l'âge dans les différentes séries. ....	75
Tableau 8 : Répartition selon le Délai moyen de consultation par mois dans les différentes séries.....	83
Tableau 9 : thérapie ciblée en fonction du statut HER2 .....	102
Tableau 10: Les protocoles indiqués dans notre série. ....	130

## LISTE DES DIAGRAMMES

Diagramme 1 : Fréquence du cancer du sein HER2 + par rapport à l'ensemble des cas diagnostiqués.....	24
Diagramme 2: Répartition des patientes selon la tranche d'âge. ....	25
Diagramme 3: Répartition des patientes selon les comorbidités (HTA et diabète). ....	26
Diagramme 4: Représentation graphique du statut hormonal. ....	27
Diagramme 5: Représentation graphique de l'allaitement. ....	28
Diagramme 6: Représentation des circonstances de découverte du cancer du sein. ....	29
Diagramme 7 : Répartition du délai d'évolution du cancer du sein. ....	30
Diagramme 8: Répartition des cas selon la taille tumorale.....	31
Diagramme 9: Répartition des cas selon la classification ACR. ....	32
Diagramme 10: Répartition des cas selon la taille de la tumeur.....	33
Diagramme 11: Représentation graphique des types histologiques. ....	34
Diagramme 12: Représentation graphique du grade SBR.....	35
Diagramme 13: Représentation graphique du marqueur de prolifération(Ki67). ....	36
Diagramme 14: Représentation graphique d'envahissement vasculaire.....	37
Diagramme 15: Répartition des cas selon l'envahissement ganglionnaire.....	38
Diagramme 16: Répartition des patientes en fonction de positivité ou de négativité des RH. ....	39
Diagramme 17: Répartition des cas selon la surexpression de HER2. ....	40
Diagramme 18: Représentation graphique des différents examens radiologiques au cours du bilan d'extension. .....	42
Diagramme 19: Représentation graphique de la classification TNM. ....	43
Diagramme 20: Répartition selon les stades de T4. ....	43
Diagramme 21: Répartition des cas selon le statut ganglionnaire.....	44
Diagramme 22: Répartition des cas selon le statut métastatique. ....	44
Diagramme 23: Répartition des métastases en fonction du siège.....	45
Diagramme 24: Répartition selon le nombre de site métastatique.....	45
Diagramme 25 : Répartition des cas selon l'indication chirurgicale. ....	46
Diagramme 26: Répartition des cas selon le type de chirurgie.....	47
Diagramme 27: Indication chirurgicale du CSMHER2+.....	47
Diagramme 28: Répartition selon l'indication de la chimiothérapie. ....	48
Diagramme 29: Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la première ligne métastatique + anti- HER2.....	51
Diagramme 30: Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la deuxième ligne métastatique + anti- HER2.....	52

---

Diagramme 31 : Répartition des patientes selon les protocoles de la 3 <sup>ème</sup> lignée de chimiothérapie + anti-HER2.....	53
Diagramme 32: Répartition des patientes selon les protocoles de la 4 <sup>ème</sup> lignée de chimiothérapie. ....	54
Diagramme 33: Répartition selon le site métastatique bénéficiant d'une radiothérapie. ....	55
Diagramme 34 : Répartition des patientes selon leur traitement hormonal entrepris. ....	56
Diagramme 35 : Répartition des cas selon le type de toxicité. ....	57
Diagramme 36 : Répartition des cas selon le grade de l'anémie. ....	58
Diagramme 37 : Répartition des cas selon le grade de neutropénie. ....	58
Diagramme 38 : Répartition des cas selon le grade de nausées/ vomissement. ....	59
Diagramme 39 : Répartition des cas selon le grade de diarrhée. ....	60
Diagramme 40 : Répartition des cas selon le grade de la mucite. ....	61
Diagramme 41: Répartition des cas selon le grade du syndrome main-pied.....	61
Diagramme 42: Répartition des patientes selon l'évolution. ....	64

# PLAN

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>19</b>
I. Types d'études :.....	20
II. Objectifs :.....	20
III. Critères d'inclusion :.....	20
IV. Critères d'exclusion : .....	20
V. Recueil de données :.....	20
1- Les données démographiques et cliniques :.....	21
2- Les caractéristiques anatomopathologiques :.....	21
3- Les traitements reçus : .....	22
4- L'évolution :.....	22
5- Saisie et analyse des données : .....	22
<b>RESULTATS .....</b>	<b>23</b>
I. Données épidémiologiques :.....	24
1- Fréquence du cancer du sein HER 2 positif : .....	24
2- Age :.....	25
3- Comorbidités : .....	26
4- Antécédents familiaux de cancer du sein.....	27
5- Statut hormonal.....	27
6- Prise de contraception orale : .....	28
7- Gestité et parité :.....	28
8- Allaitement : .....	28
II. Les aspects cliniques du cancer de sein :.....	29
1- Circonstances de découverte du cancer :.....	29
2- Délai de consultation : .....	30
3- Siège de la tumeur :.....	30
4- Taille clinique de la tumeur: .....	31
5- Aires ganglionnaires : .....	31
III. Examens paracliniques : .....	32
1- Echo-Mammographie :.....	32
2- Biopsie mammaire :.....	32
IV. Examen anatomopathologique : .....	33
1- Taille de la tumeur :.....	33
2- Type histologique : .....	34
3- Grade SBR : .....	35

4-	Marqueur de prolifération Ki67 :.....	36
5-	Emboles vasculaires :.....	37
6-	Envahissement ganglionnaire :.....	38
7-	Statut des récepteurs hormonaux :.....	39
8-	Statut de l'oncogène HER2 :.....	40
V.	Bilan d'extension : .....	41
1-	Examen clinique :.....	41
2-	Examens d'imagerie :.....	41
VI.	Classification TNM :.....	43
1-	Tumeur : T.....	43
2-	Envahissement ganglionnaire : N .....	44
3-	Métastases : M .....	44
VII.	TRAITEMENT .....	46
1-	Traitement chirurgical : .....	46
2-	Traitement systémique :.....	48
3-	Radiothérapie : .....	54
4-	Hormonothérapie :.....	56
VIII.	Toxicité :.....	57
1-	Chimiothérapie :.....	57
2-	Thérapie ciblée : .....	62
3-	Radiothérapie : .....	63
4-	Hormonothérapie :.....	63
IX.	Evolution :.....	64
1-	Evolution des CSHER+ non métastatiques :.....	64
2-	Evolution des CSHER+ métastatiques :.....	67
3-	Comparaison de survie entre CSHER2+ M0/M1 :.....	68
	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>69</b>
I.	Données épidémiologiques .....	70
1-	Incidence du cancer du sein : .....	70
2-	Age :.....	73
3-	Comorbidités : .....	75
4-	ATCD familiaux :.....	75
5-	Statut hormonal :.....	76
6-	Contraception orale :.....	77
7-	Gestité et parité :.....	79
8-	Allaitement : .....	80

II.	Les aspects cliniques du cancer du sein : .....	82
1-	Circonstances de découverte : .....	82
2-	Délai de consultation : .....	82
3-	Siège de la tumeur : .....	84
4-	Taille clinique de la tumeur : .....	84
5-	Aires ganglionnaires : .....	85
III.	Examens paracliniques : .....	86
1-	Mammographie : .....	86
2-	Echographie : .....	87
3-	Imagerie par résonance magnétique : .....	89
4-	Biopsie mammaire : .....	89
5-	Examen extemporané : .....	90
IV.	Examen anatomopathologique : .....	91
1-	Taille de la tumeur : .....	91
2-	Type histologique : .....	92
3-	Grade SBR : .....	93
4-	Le marqueur de prolifération Ki67 : .....	94
5-	Emboles vasculaires : .....	94
6-	Envahissement ganglionnaire : .....	95
7-	Statut des récepteurs hormonaux : .....	96
8-	Statut de l'oncogène HER2 : .....	98
V.	Profil immunohistochimique et moléculaire : .....	106
1-	Profil moléculaire : .....	106
VI.	Bilan d'extension : .....	109
VII.	Traitement : .....	114
1-	Traitement chirurgical : .....	115
2-	Radiothérapie : .....	121
3-	Traitement systémique : .....	126
4-	Hormonothérapie : .....	173
5-	Immunothérapie : .....	181
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>183</b>

# INTRODUCTION

Le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique avec plus de 2,08 million de nouveaux cas dans le monde en 2018, représentant ainsi 11,6 % de l'ensemble des cancers tous âges et sexes confondus.

Les taux d'incidence les plus élevés sont observés respectivement en Australie et Nouvelle Zélande 94.2 par 100000 femmes, 92.6 en Europe de l'Ouest, 90.1 en Europe du Nord, 84.8 en Amérique du Nord.

Au Maroc, le taux estimé de nouveaux cas diagnostiqués par an, est de 10 136 selon le globocan 2018, avec une incidence de 51.0 pour 100 000 femmes, cette incidence était à 35.04 avec 662 cas diagnostiqués en 2002. Cette grande augmentation peut être expliquée par l'émergence des pays dits à moyen niveau socioéconomique. Dans ces pays, comme le Maroc, on parle aujourd'hui de « transition épidémiologique ».

En effet, on constate dans ces pays, avec l'élévation du niveau de socio-économique, des changements survenant durant l'industrialisation comme l'augmentation de l'espérance de vie, puberté précoce et une ménopause tardive, diminution de nombres des grossesses et/ou l'augmentation de l'âge de la 1ère grossesse, moins de lactation, l'utilisation de la pilule contraceptive, l'obésité et augmentation de l'utilisation des graisses animales ; ce qui définit les facteurs de risques qui entrent directement dans la genèse du cancer du sein.

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, dont les classifications histologiques et cliniques actuelles ne permettent pas de prédire totalement l'évolution. Bien que de nombreux gènes et protéines aient été étudiés dans le cancer du sein, actuellement seuls RE, RP et HER2 sont pris en compte pour le choix thérapeutique. L'étude de l'expression génique permet ainsi de proposer une nouvelle classification dite "moléculaire" en classes ou sous-types dans le cancer du sein.

La classification de Pérou et Sorlie reconnaît cinq grands groupes de tumeurs

mammaires :

Tumeurs de phénotype Luminal A, Tumeurs de phénotype Luminal B, Tumeurs de phénotype HER2 enrichi, Tumeurs de phénotype Basal-like, Tumeurs de phénotype Normal Breast-like.

Environ 15 à 20 % des cancers du sein présentent une surexpression de la protéine HER 2 et/ou une amplification du gène HER2, qui est surexprimé dans 22 % des cancers non avancés, 35 % des cancers localement avancés et métastatiques et dans 40 % des cancers inflammatoires. Cette caractéristique était associée à un mauvais pronostic jusqu'à l'avènement du trastuzumab. Cet anticorps (Ac) monoclonal humanisé a complètement révolutionné le pronostic du cancer du sein que ce soit en situation métastatique, adjuvante ou néoadjuvante. Cependant, des résistances peuvent apparaître. De nouvelles thérapies anti-HER2 ont ainsi été développées telles que le lapatinib, double inhibiteur de tyrosine-kinase EGFR/HER2 ; De façon plus récente, le pertuzumab, le T-DM1, Trastuzumab-Deruxtecan, le Neratinib, Tucatinib et d'autres.

L'objectif principal de ce travail est de réaliser un état de lieux de la population de patientes atteintes de cancer du sein HER2 positif au centre d'oncologie médicale au CHU HASSAN II de Fès.

Nous allons : Etudier les caractéristiques épidémiologiques des patientes, décrire les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires de la tumeur, décrire les modalités de prise en charge thérapeutique, estimer la survie globale.

# **MATERIELS ET METHODES**

## **I. Types d'études :**

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 441 cas de cancer du sein HER2 positif colligés au service d'oncologie médicale au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant la période entre Janvier 2012 et Décembre 2018.

## **II. Objectifs :**

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique ayant porté sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, et évolutives des cancers du sein HER2+. Une étude portant sur les différentes caractéristiques cliniques, pathologiques, pronostiques et thérapeutiques a été réalisée.

## **III. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus toute patiente ayant :

- ❖ Un cancer invasif du sein confirmé histologiquement traité au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès de tous les stades.
- ❖ IHC = HER2 positif ; score 3 ou 2 avec amplification du gène à la FISH.

## **IV. Critères d'exclusion :**

- ❖ HER2 négatif sur IHC ou FISH.

## **V. Recueil de données :**

Les différents paramètres à l'étude sont issus de la base de données des cancers du sein réalisée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

A l'issue de cette base de données un fichier Excel a été constitué comportant :

L'âge, le statut ménopausique, le mode d'apparition, la durée d'évolution, la taille de la tumeur, le profil moléculaire, Le statut ganglionnaire, l'envahissement vasculaire, le type histologique, le grade SBR, le marqueur de prolifération Ki, le traitement reçu, le nombre des cures, les toxicités, l'évolution.

Dans un premier temps, nous avons procédé à un triage de la base de données pour ressortir les patientes en rapport avec un cancer du sein HER2 positif.

Dans un second temps, le logiciel Excel a été utilisé pour les analyses statistiques. Le traitement des données s'est fait en pourcentage, en moyenne ou en médiane.

### **1- Les données démographiques et cliniques :**

L'âge, le statut ménopausique, la prise de contraception et sa durée, la gestité et la parité, l'allaitement, les comorbidités (HTA, Diabète), les antécédents personnels et familiaux de cancers du sein et/ou de l'ovaire, le mode d'apparition, la durée de l'évolution, la localisation, le stade selon la classification TNM et AJCC 2010.

### **2- Les caractéristiques anatomopathologiques :**

Le type histologique (le carcinome canalaire infiltrant (CCI), le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ou autres), le grade de Scarf Bloom Richardson (SBR), la présence d'embolies vasculaires, l'expression du Ki 67, avec la définition de trois catégories ; Ki 67 > 20 % considéré comme étant élevé, un Ki 67 inférieur à 10% est considéré très bas, et un Ki67 intermédiaire compris entre 10 et 20%. Le profil moléculaire : RH et HER2.

### **3- Les traitements reçus :**

Nous avons relevé les différents types de traitements reçus ainsi que la séquence thérapeutique selon laquelle ils étaient administrés.

Ainsi nous avons identifié le type de chirurgie réalisé, le type de protocole de chimiothérapie administrée, le nombre de cycles reçus, la radiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie et les différents types de thérapie ciblée anti-HER2.

### **4- L'évolution :**

Nous avons étudié l'évolution des patientes après avoir reçu un traitement bien adapté à leur statut que ça soit en adjuvant, en néoadjuvant ou en métastatique ou bien selon leur statut hormonal.

### **5- Saisie et analyse des données :**

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques clinique, histologique et immuno-histochimique du traitement et de l'évolution des patientes a été effectuée pour les variables quantitatives nous avons calculé la moyenne la médiane, les extrêmes et le pourcentage pour les variables qualitatives.

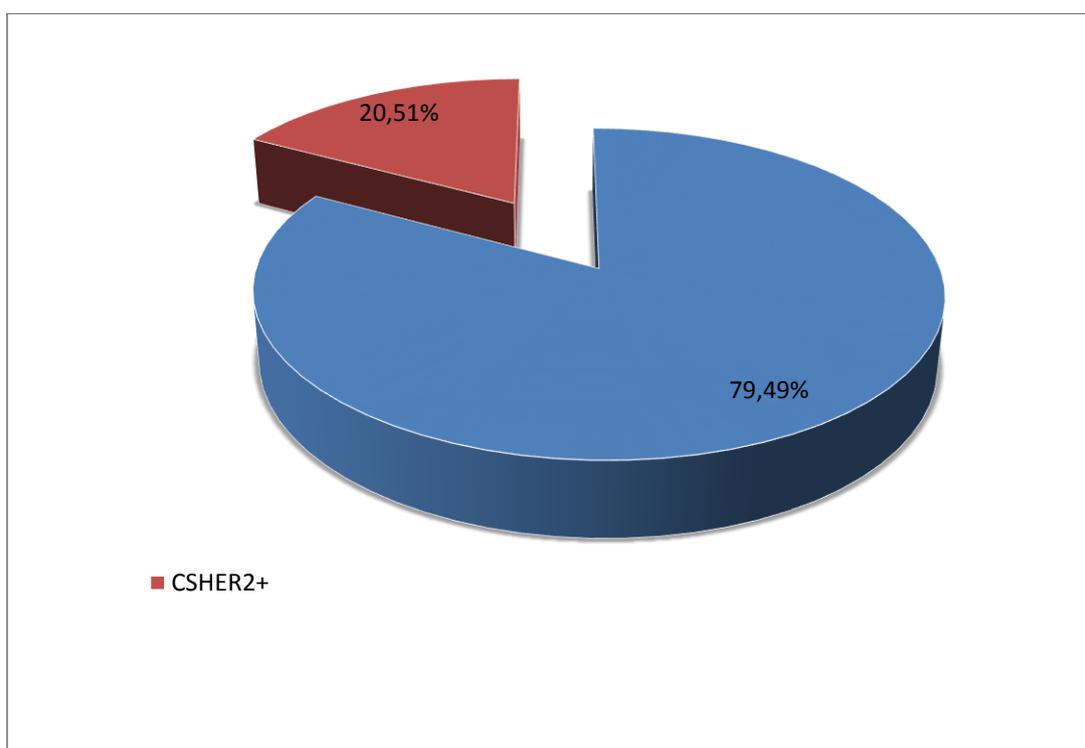
Ensuite une analyse univariée a été faite pour rechercher l'association entre le développement du cancer du sein HER2 positif et plusieurs variables explicatives potentielle à savoir : l'âge de survenue du cancer, la ménopause, l'envahissement ganglionnaire, les embolies vasculaires, la taille de la tumeur, le type histologique, la classification SBR, le marqueur de prolifération Ki 67 ,ainsi que les courbes de survie sans récurrence , sans progression et la survie globale à l'aide du service d'épidémiologie clinique à la faculté de médecine et de pharmacie de Fès , le test était considéré comme significative quand p (degré de signification) était inférieure à 0,05.

# RESULTATS

## I. Données épidémiologiques :

### 1- Fréquence du cancer du sein HER 2 positif :

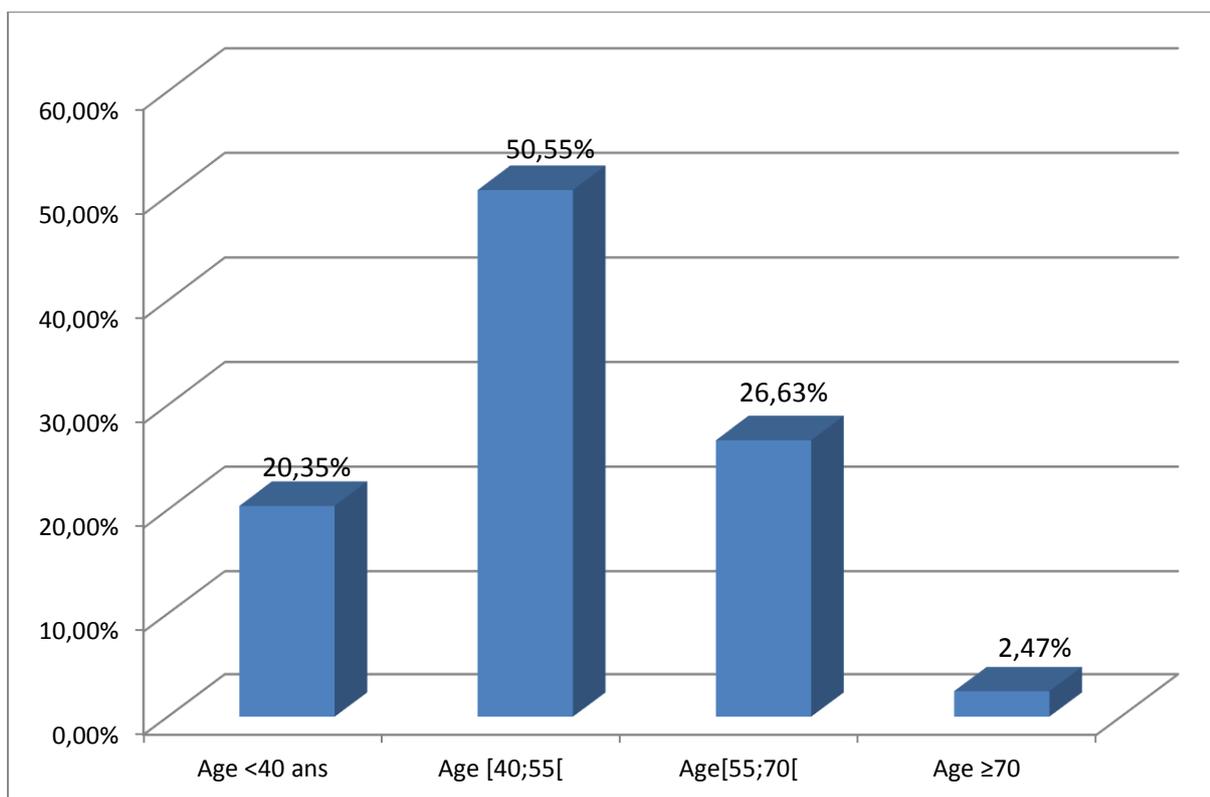
Dans notre étude 441 cas de cancer du sein HER 2 positif non métastatique et métastatique ont été colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant 7 ans, soit 20,51% de l'ensemble des cancers du sein traités au sein de notre institution durant la période suscitée.



**Diagramme 1 : Fréquence du cancer du sein HER2 + par rapport à l'ensemble des cas diagnostiqués.**

## 2- Age :

L'âge moyen dans notre étude est de 48 ans avec un écart-type de 8 ans et des extrêmes de 77 ans et de 27 ans. Les patientes d'un âge entre 40 et 55 ans représentent 50,55% des cas dans notre étude.



**Diagramme 2: Répartition des patientes selon la tranche d'âge.**

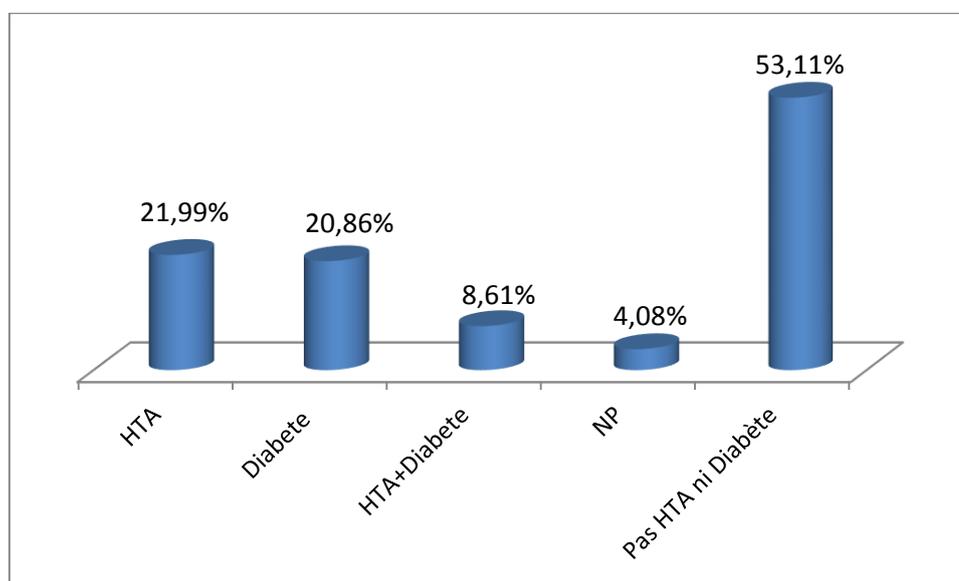
### 3- Comorbidités :

Dans ce travail, on s'est intéressé aux 2 principaux facteurs : l'hypertension artérielle et le diabète.

L'HTA a été retrouvée chez 97 patientes, soit 21,99%, à son tour le diabète a été découvert chez 92 patientes, soit 20,86%, et ces deux facteurs combinés chez 38 patientes, soit 8,61%.

Chez 234 patientes, soit 53,06%, on ne retrouve aucun antécédent personnel d'HTA ni de diabète.

Cet élément n'était pas précisé chez 18 patientes.



**Diagramme 3: Répartition des patientes selon les comorbidités (HTA et diabète).**

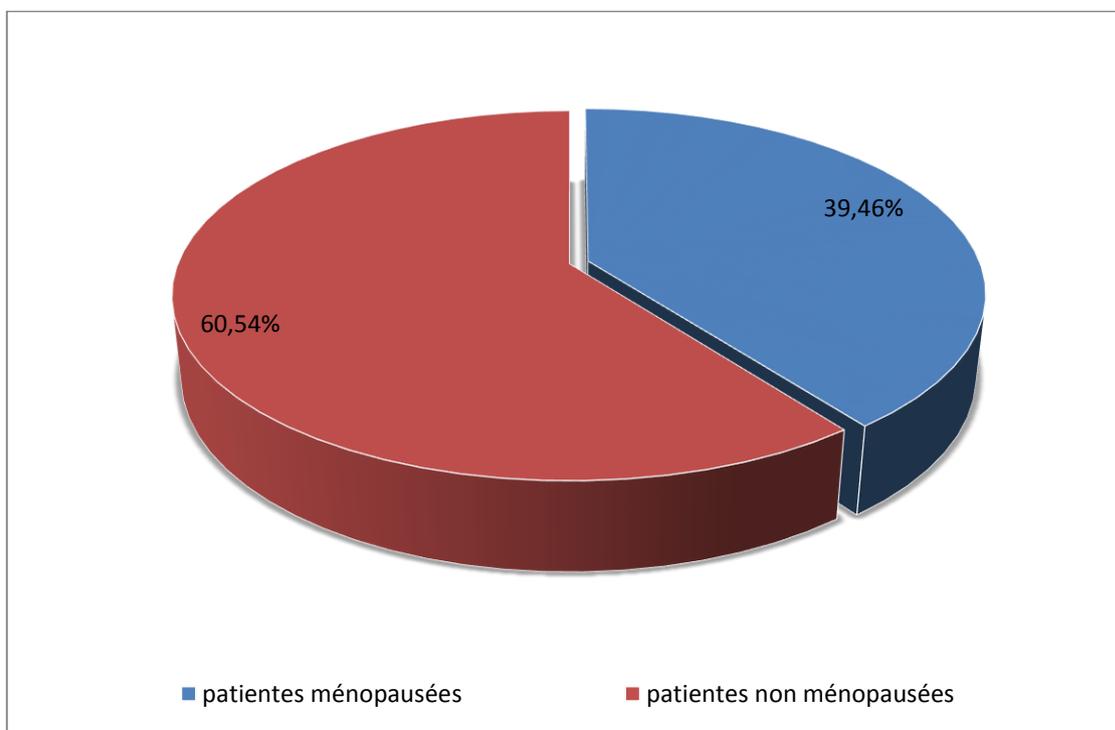
#### 4- Antécédents familiaux de cancer du sein

Dans notre étude 64 patientes, soit 14,51%, avaient une histoire familiale de cancer du sein.

Chez 366 patientes, soit 82,99%, on ne retrouve aucun antécédent familial du cancer du sein. Chez 11 patientes cet élément n'était pas précisé.

#### 5- Statut hormonal

Les patientes ménopausées représentent 39,46% (174 cas) et 60,54% (267 cas) toujours en période d'activité génitale.



**Diagramme 4: Représentation graphique du statut hormonal.**

## 6- Prise de contraception orale :

Dans notre étude, la prise de contraception orale a été retrouvée chez 57,37% des patientes (253 cas), cette prise était absente chez 42,63% des femmes (188 cas).

On note une prise de CO d'une durée : plus de 7 ans chez 143 cas (56,52%), entre 5 et 7 ans chez 55 cas (21,74%) et moins de 5 ans chez 37 cas (14,62%).

Cette durée était imprécise ou irrégulière chez 10 patientes (7,12%).

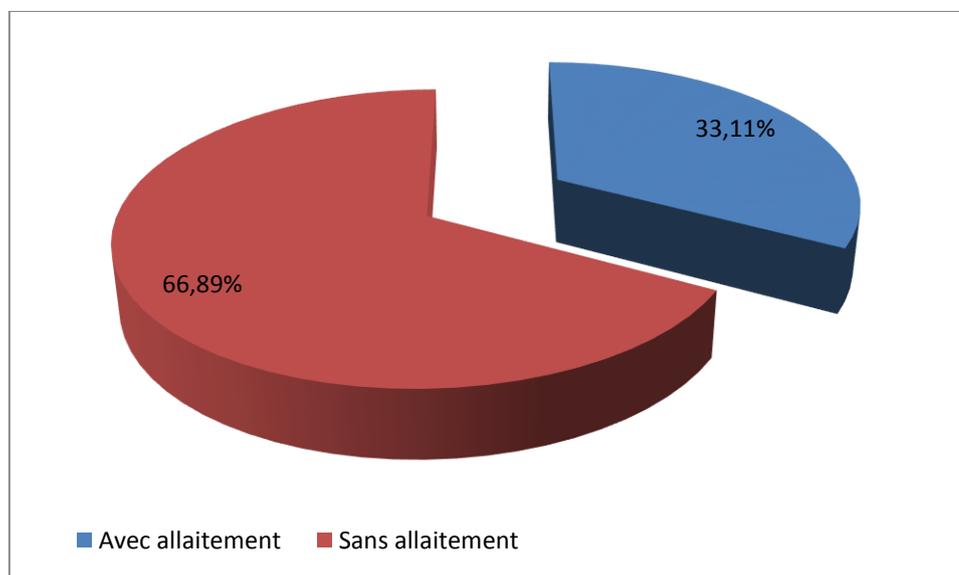
## 7- Gestité et parité :

101 patientes étaient primipares, soit 22,90%, la multiparité a été retrouvée chez 280 patientes, soit 63,50%.

60 patientes étaient nullipares, soit 13,60%, dont 20 cas étaient nulligestes.

## 8- Allaitement :

295 patientes étaient allaitantes, soit 66,89%, on note l'absence d'allaitement maternel chez 146 patientes, soit 33,11%.

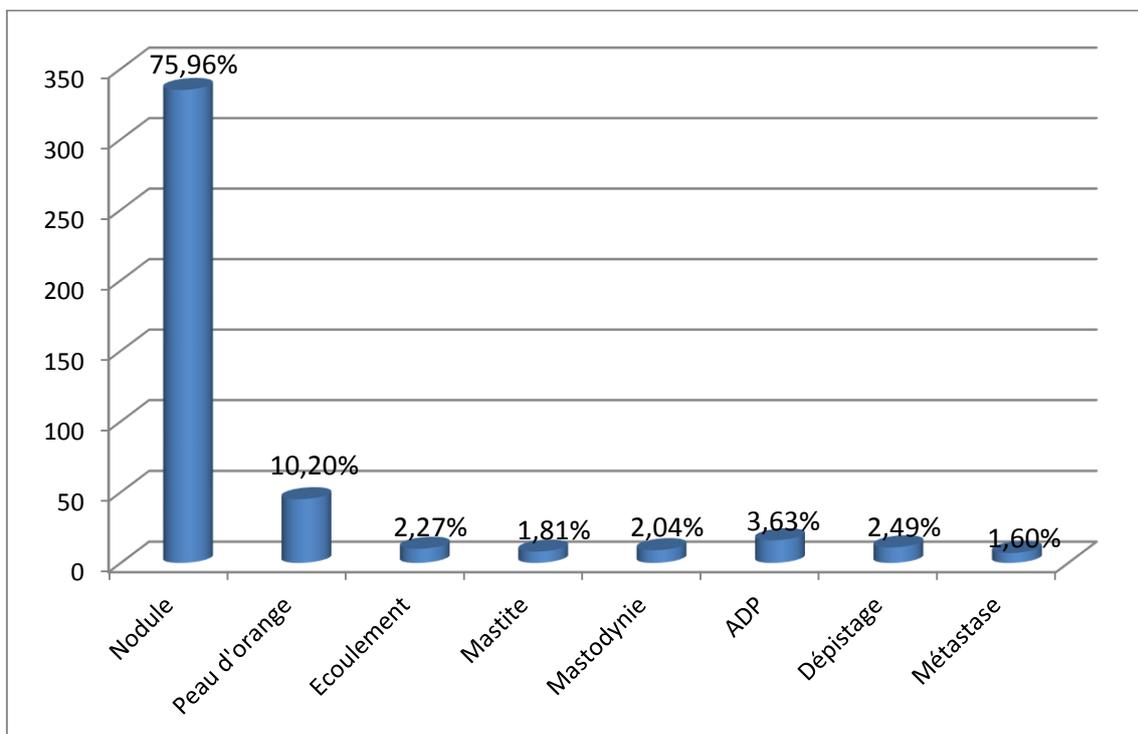


**Diagramme 5: Représentation graphique de l'allaitement.**

## II. Les aspects cliniques du cancer de sein :

### 1- Circonstances de découverte du cancer :

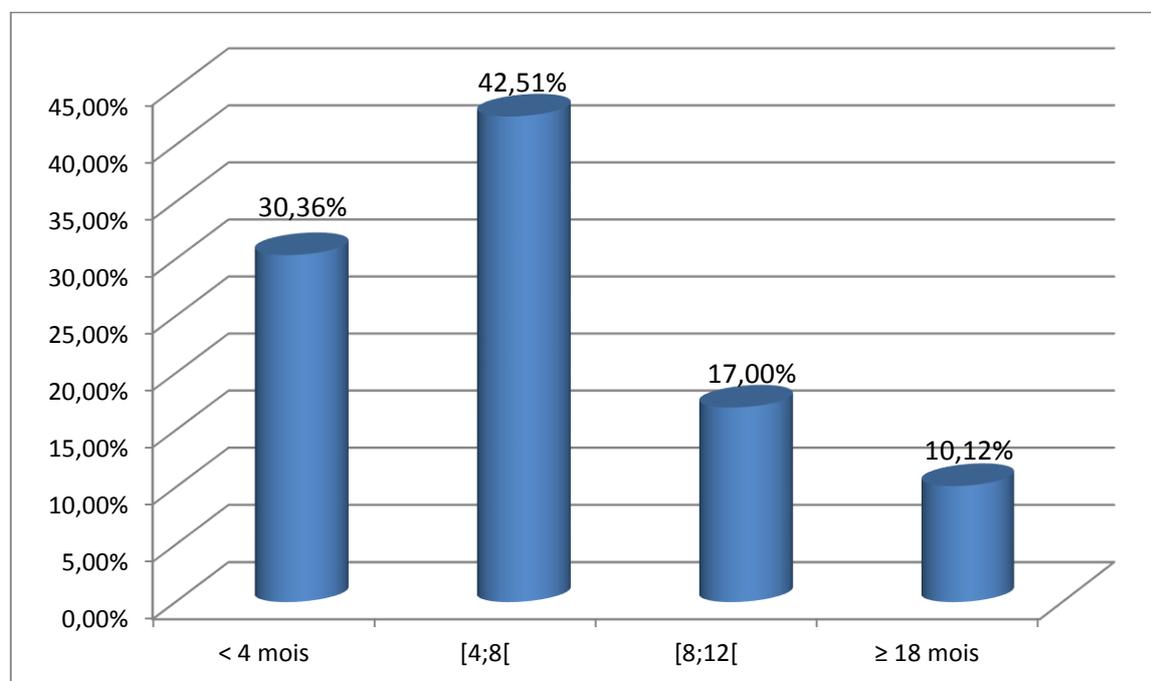
- Le nodule était le signe révélateur dans 335 cas, soit 75,96%.
- L'aspect peau d'orange a été révélé chez 45 patientes, soit 10,20%.
- La découverte lors d'un dépistage systématique par mammographie a été retrouvée chez 11 patientes, soit 2,49%.
- Les autres circonstances de découverte :
  - Ecoulement mamelonnaire dans 10 cas.
  - Mastite : 8 cas.
  - Mastodynie : 9 cas.
  - Adénopathies axillaires : 16 cas.
  - Métastase à l'occasion d'un signe d'appel osseux, pulmonaire ou autre : 7 cas.



**Diagramme 6: Représentation des circonstances de découverte du cancer du sein.**

## 2- Délai de consultation :

Dans notre série, le délai moyen d'évolution est 7 mois avec un écart-type de 4 mois et des extrêmes de 15 jours et 40 mois. Les résultats sont présentés dans le diagramme 7.



**Diagramme 7 : Répartition du délai d'évolution du cancer du sein.**

## 3- Siège de la tumeur :

Le sein gauche était le plus atteint avec une fréquence de 55,10% ; on note également vingt cas de cancer de sein bilatéral (4,54%).

**Tableau 1 : Sièges de la tumeur.**

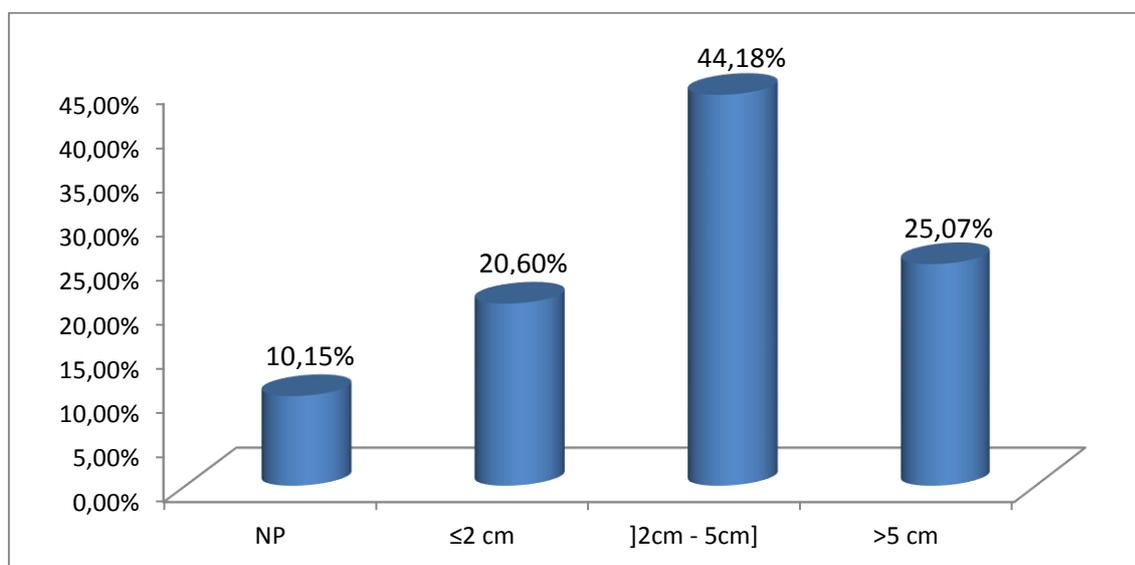
Siège de la tumeur	Fréquence	Pourcentage (%)
Sein gauche	243	55,10
Sein droit	178	40,36
Bilatéral	20	4,54
Total	441	100

#### 4- Taille clinique de la tumeur:

A l'issu de l'examen clinique chez 335 patientes qui se sont présentées avec un nodule, 148 patientes avaient un nodule mesurant entre 2 cm et 5 cm soit 44,18 %.

69 patientes avaient un nodule mesurant moins de 2 cm soit 20,10 %, ainsi la taille a dépassée 5 cm chez 84 patientes soit 25,07 %.

La taille n'était pas précise par examen clinique chez 34 patientes soit 10,15%.



**Diagramme 8: Répartition des cas selon la taille tumorale.**

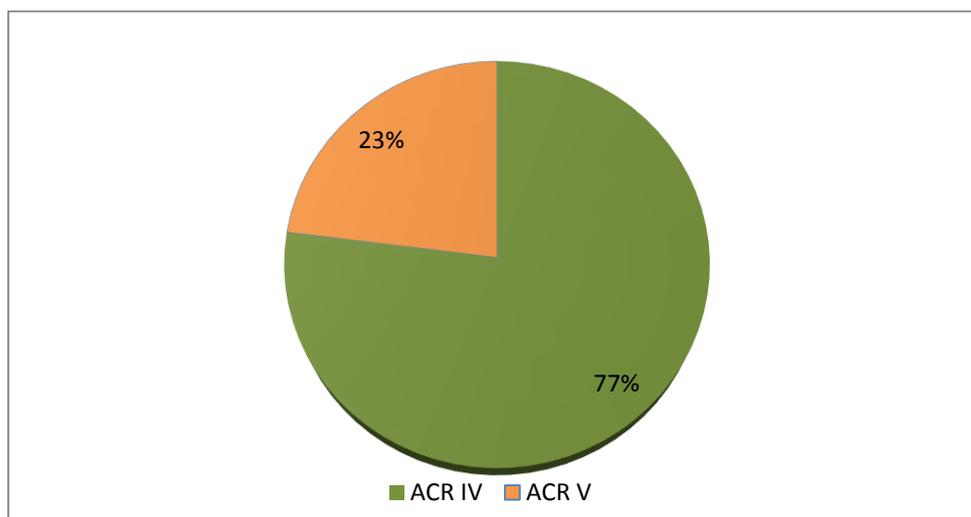
#### 5- Aires ganglionnaires :

L'examen clinique a objectivé la présence des adénopathies axillaires chez 151 patientes soit 34,24 % de l'ensemble des cas étudiés dans notre série.

### III. Examens paracliniques :

#### 1- Echo-Mammographie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie complétée au besoin par une échographie mammaire. 77% des lésions mammographiques étaient ACR 5 selon la classification ACR, suivie par les lésions ACR4 dans 23% des cas.



**Diagramme 9: Répartition des cas selon la classification ACR.**

#### 2- Biopsie mammaire :

Dans notre étude, la microbiopsie au tru-cut était faite chez 375 patientes (85%) (tableau n°2). La technique de biopsie ne fut pas précisée chez 41 patientes.

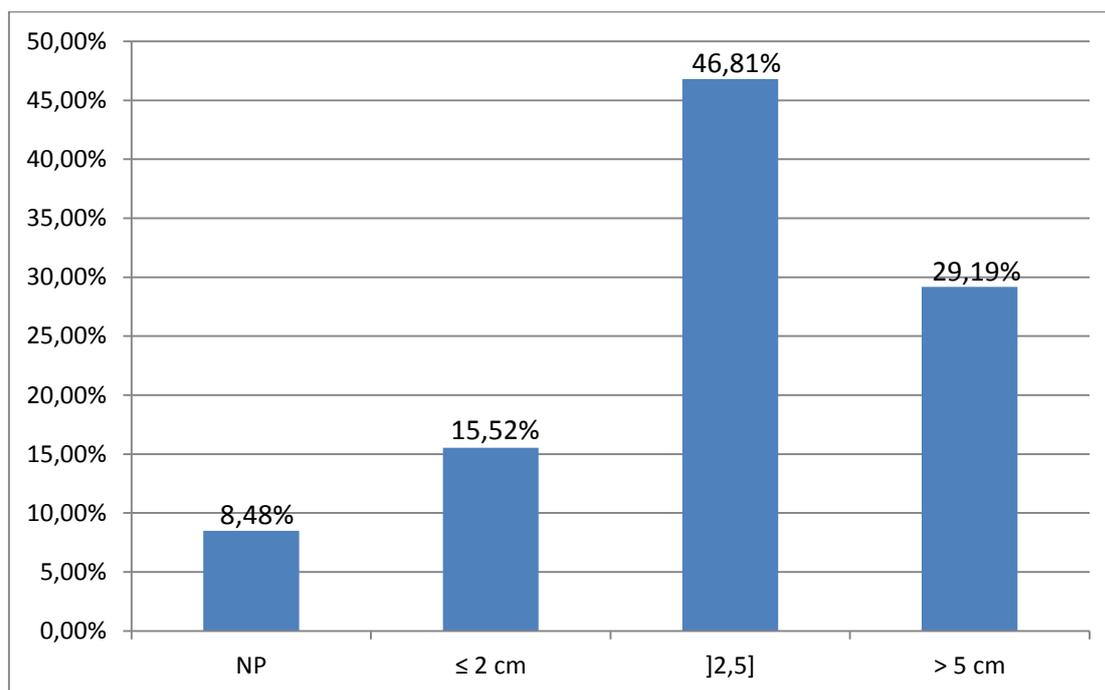
**Tableau 2 : Répartition selon la modalité de confirmation histologique.**

Technique de biopsie	Fréquence	Pourcentage(%)
Microbiopsie	375	85,03
Biopsie chirurgicale	10	2,27
Examen extemporané	15	3,40
Non précise	41	9,30
Total	441	100

#### IV. Examen anatomopathologique :

##### 1- Taille de la tumeur :

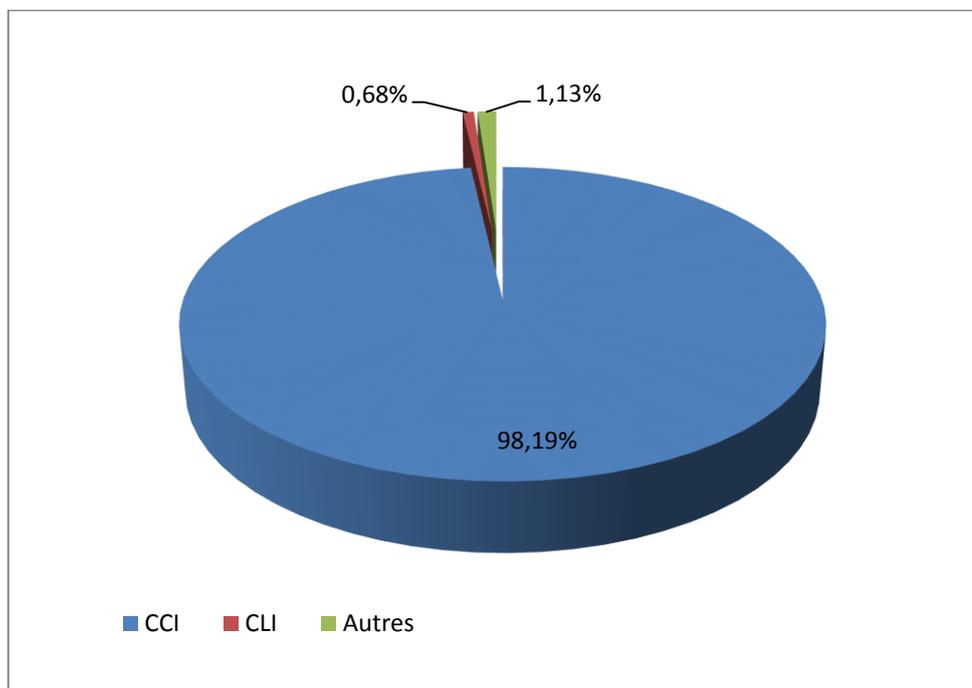
Dans notre étude, la taille de la tumeur a variée entre 1 cm et 11,5 cm. La taille moyenne était de 4,27 cm avec un écart-type de 1,46 cm. La figure 8 représente les résultats obtenus.



**Diagramme 10: Répartition des cas selon la taille de la tumeur.**

## 2- Type histologique :

Sur le plan histologique le carcinome canalaire infiltrant était prédominant représentant 98,19% soit (433 patientes), le carcinome lobulaire infiltrant n'était présent que chez 3 patientes, soit 0,68%.



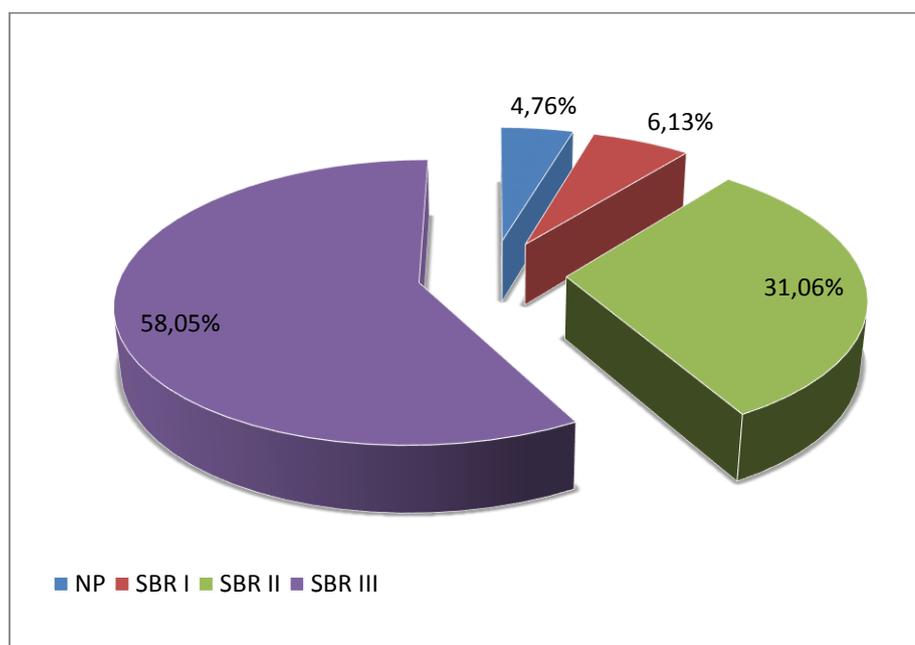
**Diagramme 11: Représentation graphique des types histologiques.**

### 3- Grade SBR :

Dans notre étude, le grade SBR est précisé chez 420 cas.

- ❖ Les tumeurs grade I représentaient seulement 6,13% soit 27 cas.
- ❖ Les tumeurs grade II représentaient 31,06% soit 137 cas.
- ❖ Les tumeurs grade III représentaient 58,05% soit 256 patientes.

Pour 21 cas cet élément n'était pas précisé.



**Diagramme 12: Représentation graphique du grade SBR.**

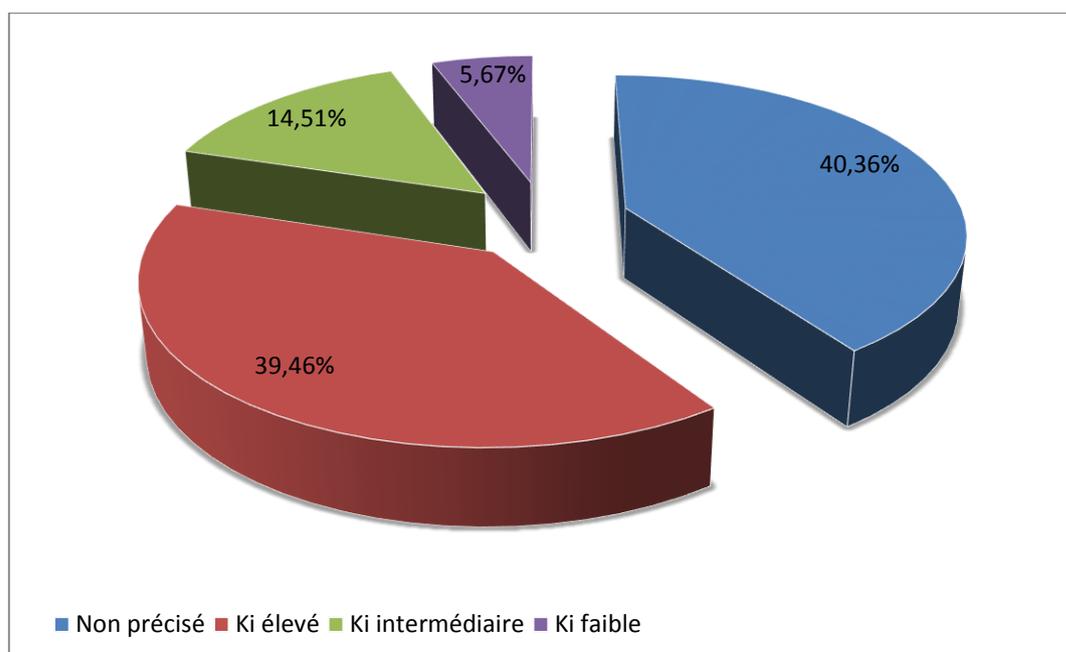
#### 4- Marqueur de prolifération Ki67 :

Dans notre série, l'expression du marqueur de prolifération Ki67 a été effectuée chez seulement 263 cas.

Les tumeurs, ayant un index de prolifération élevé  $>20\%$ , représentent  $39,45\%$  soit 174 cas.

En revanche l'ensemble des tumeurs à index de prolifération faible (Ki 67  $<10\%$ ) représente seulement  $5,67\%$  soit 25 cas.

Les tumeurs, ayant un index de prolifération intermédiaire (Ki 67 entre  $10\%$  et  $20\%$ ), représentent  $14,51\%$  soit 64 cas.

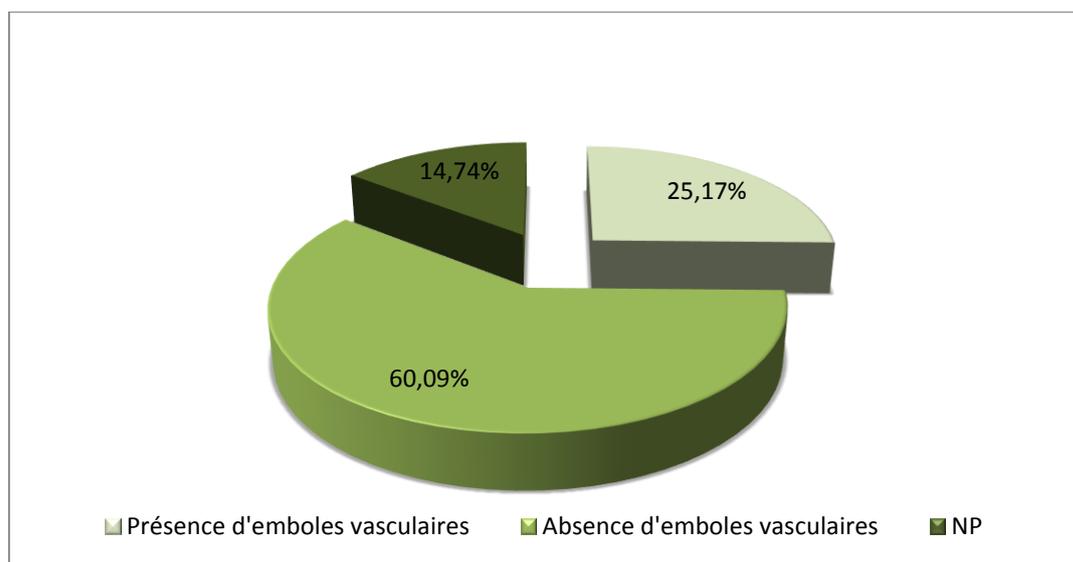


**Diagramme 13: Représentation graphique du marqueur de prolifération(Ki67).**

## 5- Emboles vasculaires :

Les emboles vasculaires péri-tumoraux étaient présent dans 25,17% des cas soit 111 cas, et chez 265 patientes on ne retrouvait pas d'emboles.

Cet élément n'était pas précis chez 65 patientes, soit 14,52% des cas.

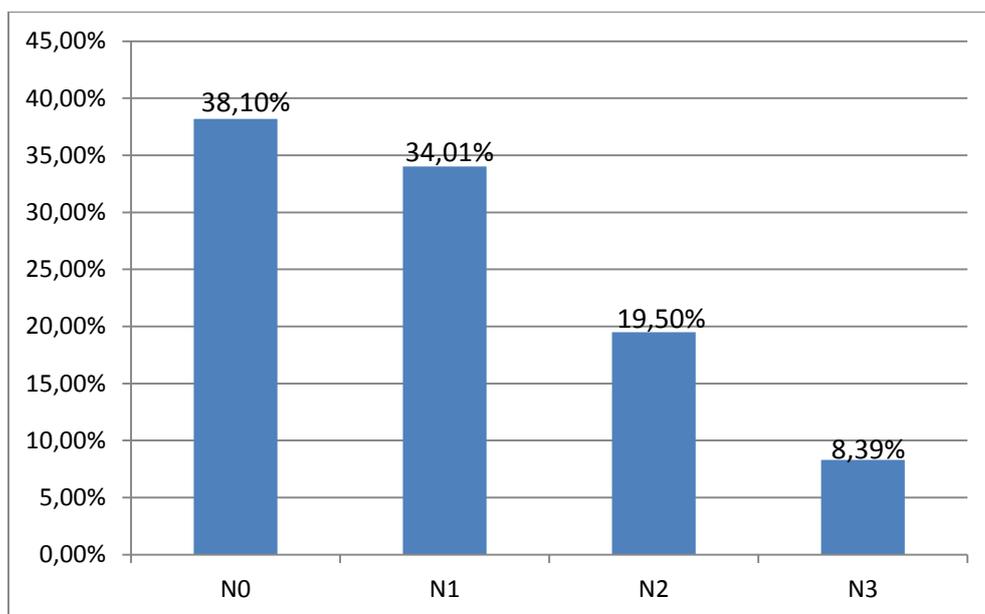


**Diagramme 14: Représentation graphique d'envahissement vasculaire.**

## 6- Envahissement ganglionnaire :

L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé histologiquement sur pièce chirurgicale chez 273 patientes, soit 61,90%.

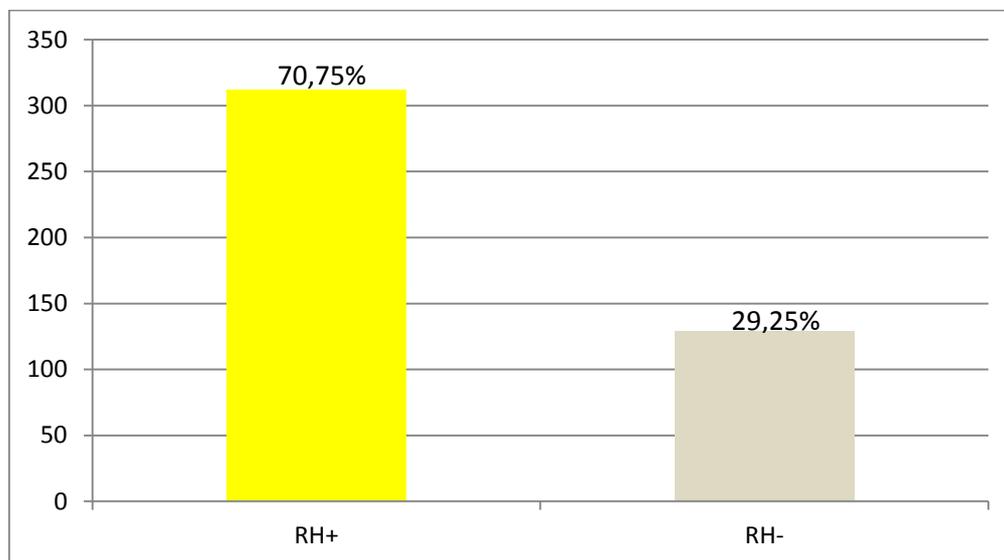
Dans 38,1% des cas, il n'y avait pas d'envahissement ganglionnaire.



**Diagramme 15: Répartition des cas selon l'envahissement ganglionnaire.**

## 7- Statut des récepteurs hormonaux :

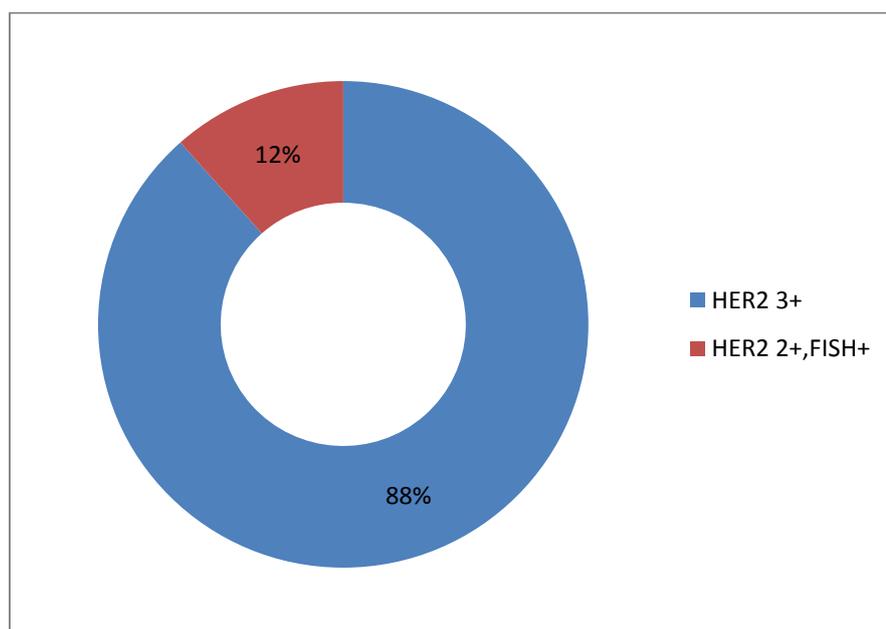
Les récepteurs hormonaux (RH) étaient retrouvés chez 70,75% des patientes contre 29,25% de récepteurs hormonaux négatifs.



**Diagramme 16: Répartition des patientes en fonction de positivité ou de négativité des RH.**

## 8- Statut de l'oncogène HER2 :

Le statut HER2 a été recherché chez 100% des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2 positif via un examen par immunohistochimie (IHC) chez 390 patientes, soit 88,44% de la population étudiée. Un test supplémentaire par statut de l'oncogène HER2 : méthode d'hybridation « in situ » par fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 51 autres patientes chez qui l'IHC retrouvait une expression à 2+.



**Diagramme 17: Répartition des cas selon la surexpression de HER2.**

## **V. Bilan d'extension :**

### **1- Examen clinique :**

Le bilan d'extension est avant tout clinique. Il permet d'établir une stadification selon la classification c TNM (voir Annexes3). L'examen clinique inclut un examen détaillé des deux seins. Il permet d'apprécier les caractéristiques de la tumeur (caractère palpable ou non, taille, topographie, mobilité et examen du revêtement cutané, du mamelon et de l'aréole) et de préciser l'extension pariétale de celle-ci. L'examen clinique inclut aussi l'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires, ainsi que la recherche de signes d'appel pouvant évoquer une évolution métastatique.

### **2- Examens d'imagerie :**

La mammographie bilatérale est l'examen de référence des lésions du sein. Celle-ci est associée à une échographie mammaire bilatérale comprenant l'examen des aires axillaires et sus-claviculaires.

Par contre, l'IRM mammaire a été indiquée chez 5 patientes.

En outre, un bilan radiologique pour chercher des localisations secondaires a été réalisé.

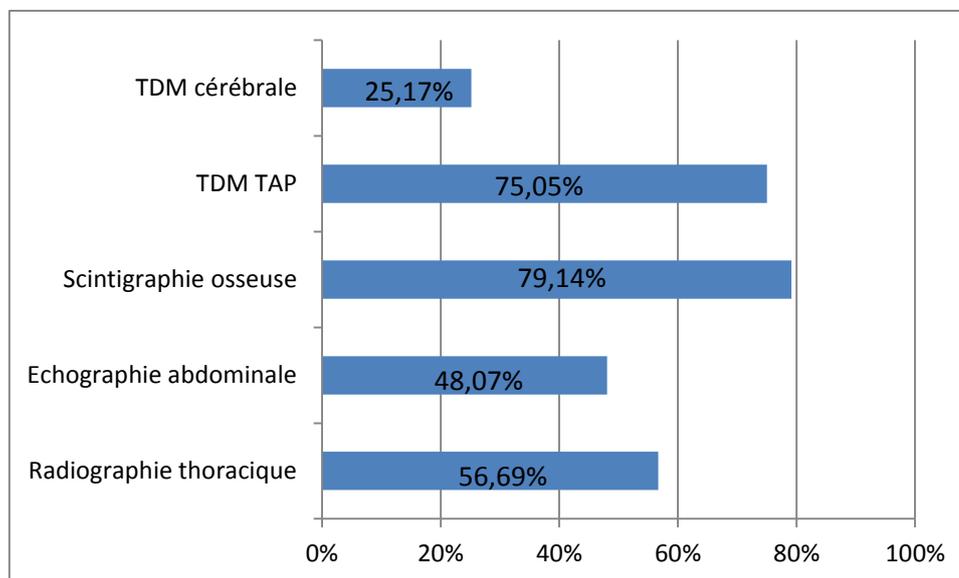
Ce bilan comporte : une radiographie thoracique, une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un scanner cérébral.

Dans notre étude, le bilan d'extension a été réalisé chez les patientes comme suivant :

- ❖ Une radiographie thoracique chez 56,69% soit 250 patientes.
- ❖ Une échographie abdominale chez 48,07% soit 212 patientes.
- ❖ Une scintigraphie osseuse chez 79,14% soit 349 patientes.
- ❖ Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne chez 75,05% soit 331 patientes.

❖ Une TDM cérébrale chez 25,17% soit 111 patientes.

Le Pet-Scan n'était réalisé chez aucune patiente dans le cadre du bilan d'extension initial vu sa non-disponibilité au CHU et à Fès.



**Diagramme 18: Représentation graphique des différents examens radiologiques au cours du bilan d'extension.**

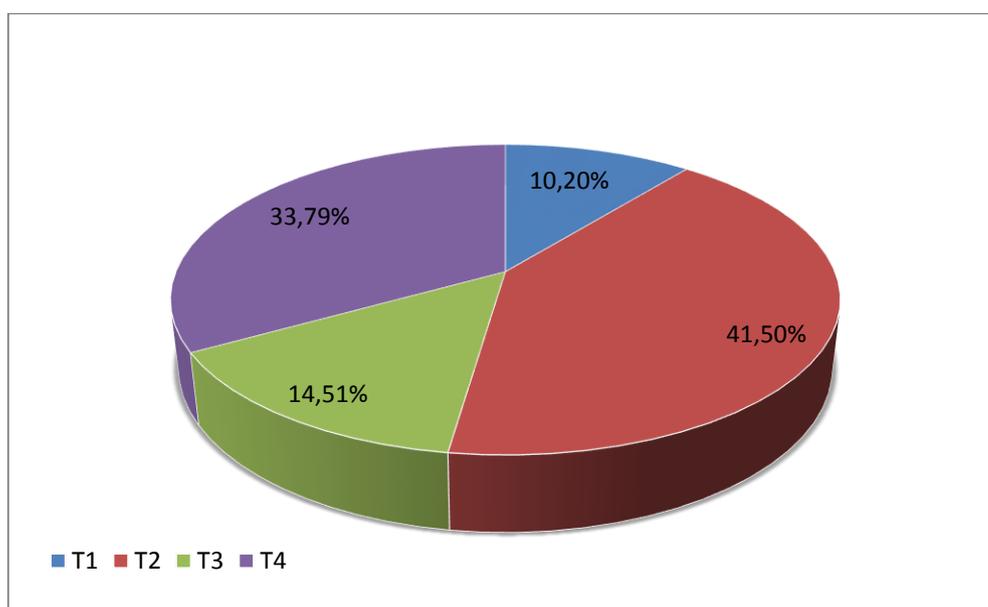
A l'issue de ces bilans d'extension 89 patientes étaient métastatiques soit 20.18% de l'ensemble des cas.

## VI. Classification TNM :

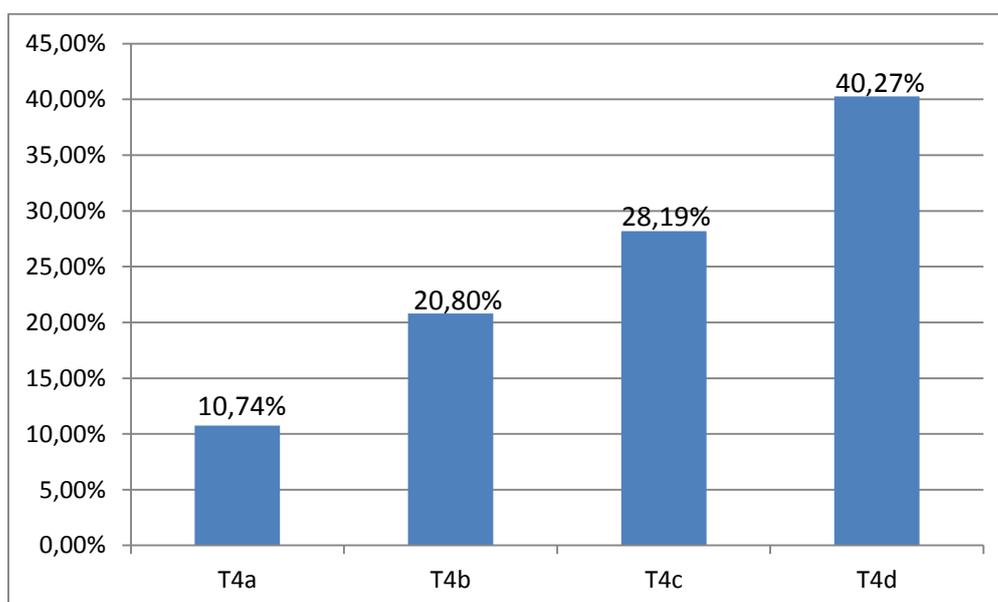
### 1- Tumeur : T

Dans cette étude :

- ❖ Les tumeurs classées en T1 représentaient 10,20% soit 45 patientes.
- ❖ Les tumeurs classées en T2 représentaient 41,50% soit 183 patientes.
- ❖ La classe T3 représente 14,51% soit 64 patientes.
- ❖ La classe T4 représente 33,79% soit 149 patientes.

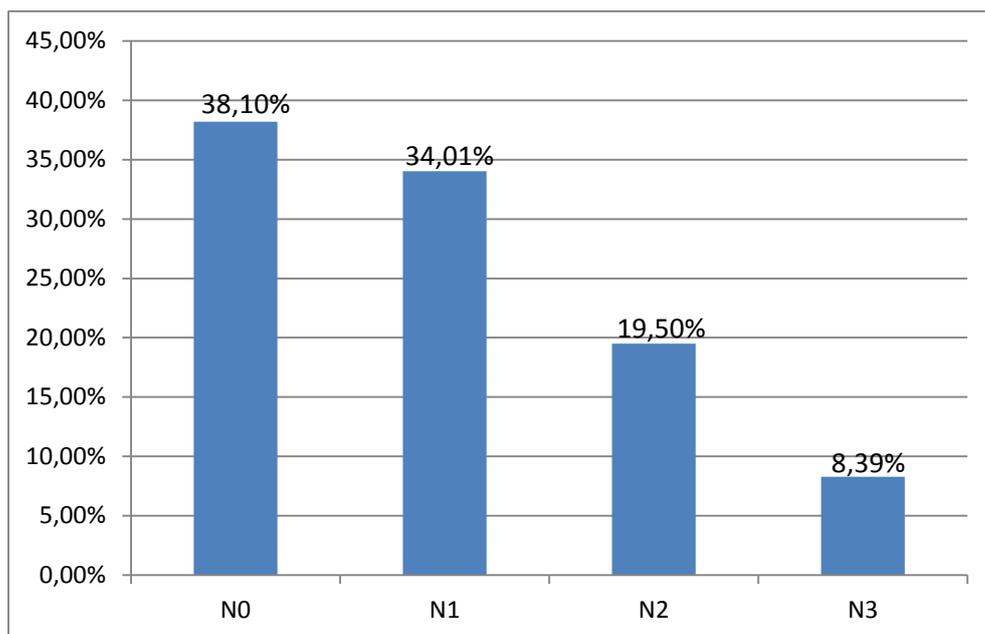


**Diagramme 19: Représentation graphique de la classification TNM.**



**Diagramme 20: Répartition selon les stades de T4.**

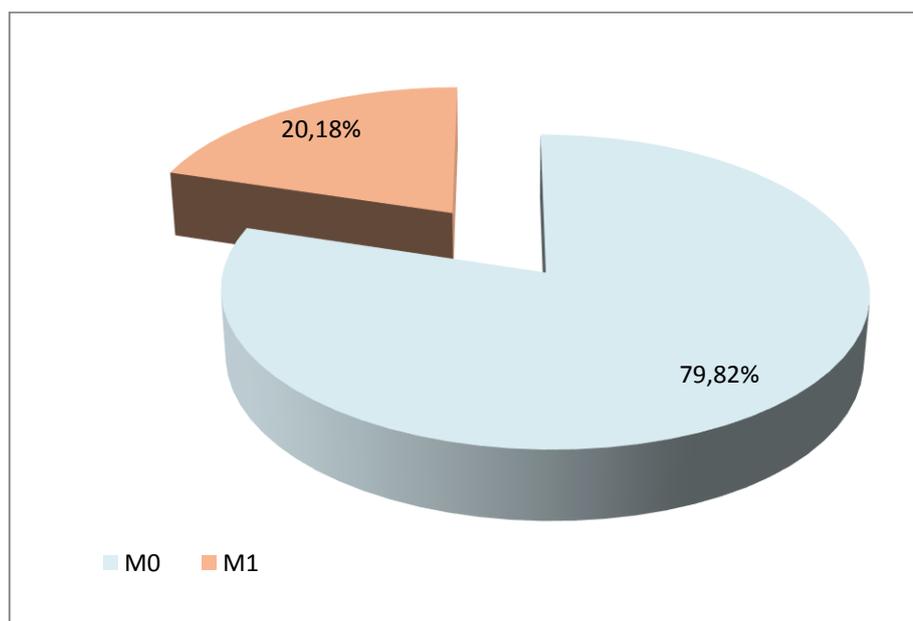
## 2- Envahissement ganglionnaire : N



**Diagramme 21: Répartition des cas selon le statut ganglionnaire.**

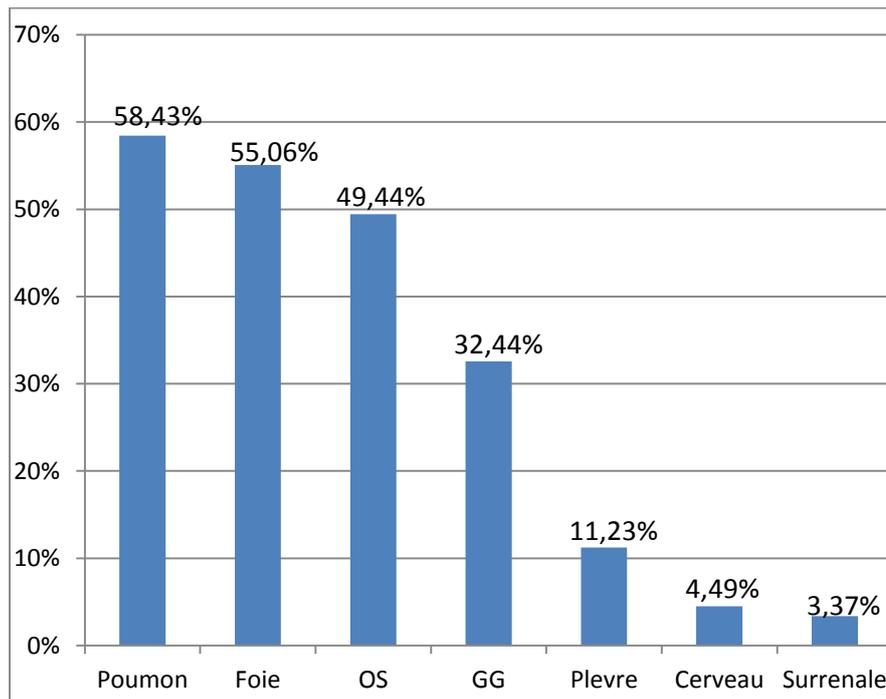
## 3- Métastases : M

Dans notre série, 89 patientes étaient métastatiques d'emblée soit 20,18 % de l'ensemble des cas inclus dans l'étude.

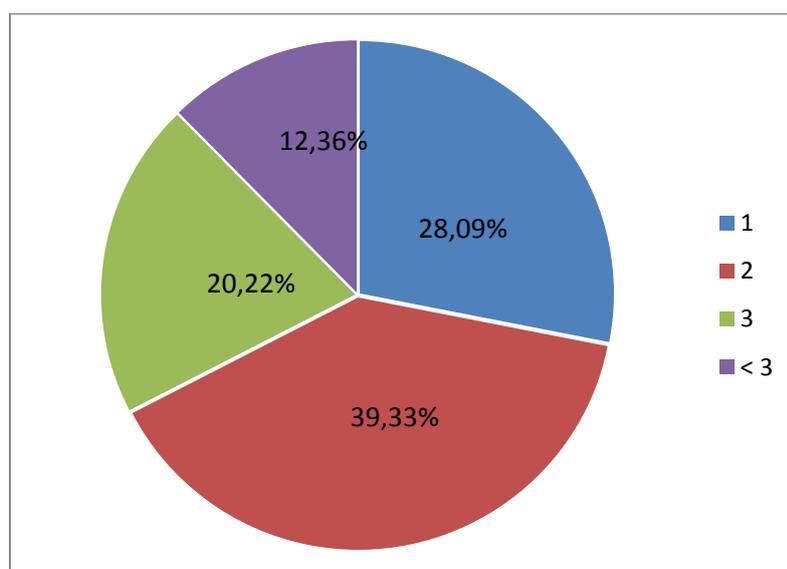


**Diagramme 22: Répartition des cas selon le statut métastatique.**

Les différents sites de métastases retrouvées, au moment du diagnostic, sont réparties sur le diagramme n°23. Le poumon était le site le plus fréquemment touché avec 58,43 % des cas, puis le foie avec 55,06 % des cas, alors que le cerveau n'a été touché que chez 4 patientes cela pourrait être expliqué en partie par la réalisation du scanner cérébral chez seulement 25% de nos patientes lors du bilan d'extension initial.



**Diagramme 23: Répartition des métastases en fonction du siège.**



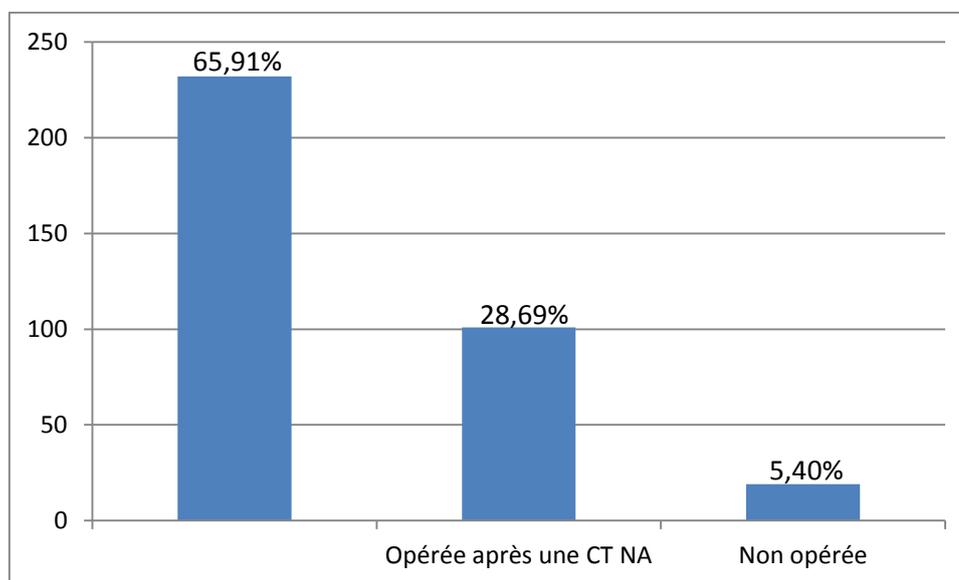
**Diagramme 24: Répartition selon le nombre de site métastatique.**

## VII. TRAITEMENT

### 1- Traitement chirurgical :

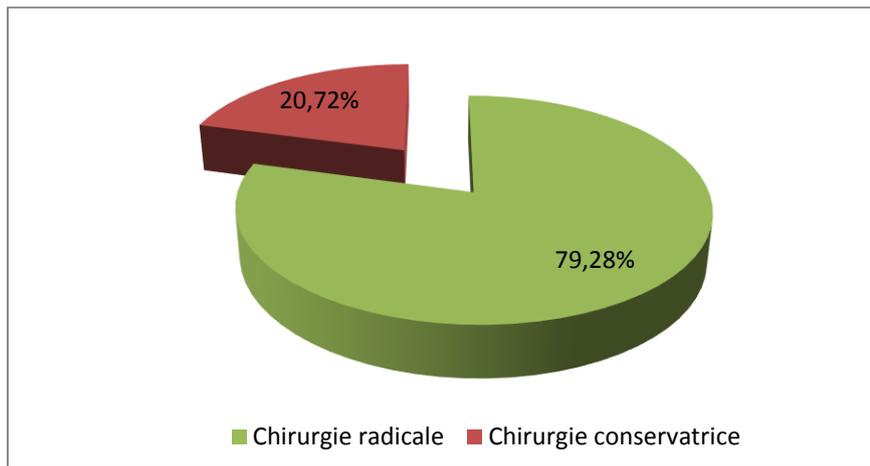
#### 1-1 Cancer du sein HER 2 positif non métastatique :

Dans notre série, 352 patientes présentaient un cancer du sein HER 2 positif sans métastases lors du diagnostic dont 333 patientes, soit 94,60 %, ont bénéficié d'une chirurgie mammaire à visée curative. Parmi ces patientes, 232 ont été opérées d'emblée, alors que 101 ont été opérées après une chimiothérapie néo adjuvante 19 patientes, soit 5,40 % n'avaient bénéficié d'aucun traitement chirurgical.



**Diagramme 25 : Répartition des cas selon l'indication chirurgicale.**

79,28% des patientes (264 cas) ont subi une intervention chirurgicale radicale, la chirurgie dans la totalité des cas consistait en une mastectomie selon la technique de Patey suivie d'un curage axillaire. Le traitement conservateur d'emblée est effectué chez 20,72% des patientes (69 cas).



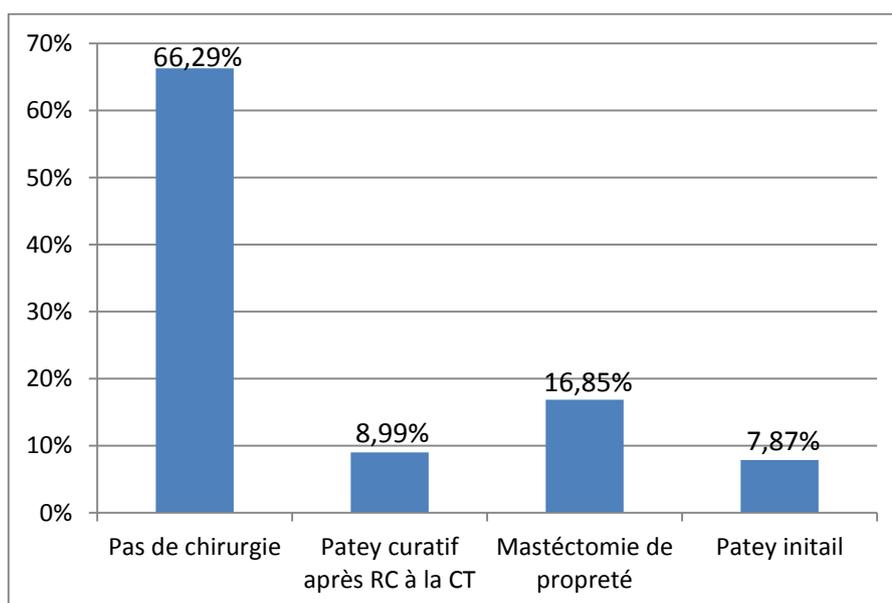
**Diagramme 26: Répartition des cas selon le type de chirurgie.**

**1-2 Cancer du sein HER 2 positif métastatique :**

Dans notre série, 89 patientes étaient métastatiques lors du diagnostic. 59 patientes n’avaient pas l’indication chirurgicale.

Une mastectomie de propreté a été réalisée chez 15 patientes soit 16,85 %, alors que seulement 8 patientes ayant bénéficiées d’une intervention chirurgicale a visée curative type PATEY après réponse complète à la chimiothérapie, alors que 7 patientes ont bénéficiées d’une chirurgie curative type Patey malgré leur statut métastatique.

Le diagramme ci-dessous montre la représentation des cas selon l’indication chirurgicale.



**Diagramme 27: Indication chirurgicale du CSMHER2+.**

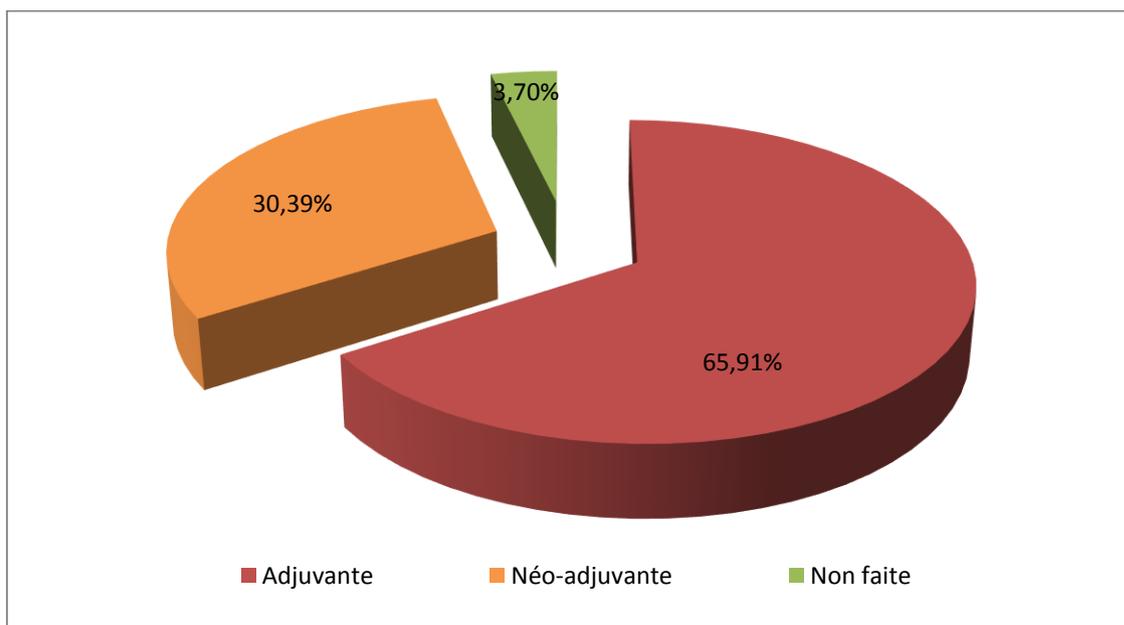
Une chirurgie des métastases a été pratiquée chez 3 patientes, 2 patientes ont bénéficiées d'une chirurgie sub-totale des métastases cérébrales et 1 patiente a bénéficiée d'une chirurgie du rachis type laminectomie.

## 2- Traitement systémique :

### 2-1 CSHER2+ non métastatique :

Parmi 352 patientes, 232 patientes, soit 65,91%, ont bénéficiées d'une chimiothérapie adjuvante, alors que 107 patientes, soit 30,39%, avaient l'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante.

13 patientes ont été perdues de vue après un traitement chirurgical avec dépassement de 6 mois après chirurgie.



**Diagramme 28: Répartition selon l'indication de la chimiothérapie.**

A. Stade adjuvant :

Dans notre série, 232 patientes soit 65,91 % avaient l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

Le délai moyen après la chirurgie était de 10,28 semaines avec des extrêmes de 20,57 semaines de maxima et 2 semaines de minima et un écart type de 6,75.

Dans la situation adjuvante, 226 patientes, soit 97,41%, ont bénéficiées d'une chimiothérapie séquentielle type anthracyclines suivis de taxanes avec au total 6 cures, parmi les protocoles indiqués il avait : 3 cures FEC 100 ou 3 cures AC 60 suivi de 3 cures docetaxel ou 3 cures paclitaxel 1 cure chaque 3 semaines ou bien paclitaxel 1 cure chaque semaine chez 224 patientes , alors que le protocole 3 cures EC suivis de 3 cures paclitaxel était indiquées chez 2 patientes. Les taxanes seuls ont été indiqués chez 6 patientes, soit 2,59%.

Ceci était en association avec l'anti-HER2 comme suit :

95.67% ont bénéficié également d'un traitement par trastuzumab et presque 91% de ces patientes ont achevé une année de traitement.

Le double blocage Trastuzumab-Pertuzumab a été administré chez 5 patientes.

**Tableau 3 : Répartition des cas selon le protocole indiqué.**

Type de chimiothérapie	Nombre	Protocole indiqué	Nombre de patientes
CT séquentielle	226	3FEC 100+3 DOC 100 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines	123
		3AC60+3 DOC 100 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines	93
		3EC+3PACLI 175 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines	2
		4AC60+12PACLI HEBDO 80-90 mg/m <sup>2</sup>	8
TAXANES SEULS	6		6

## B. Stade néo-adjuvant

Dans notre série, 30,40 % soit 107 patientes ont bénéficiées d'une chimiothérapie néoadjuvante.

104 des patientes ont bénéficiées d'une chimiothérapie séquentielle types anthracyclines suivis de taxanes ou EC suivis de taxanes avec au total 6 cures, parmi les protocoles indiqués on avait : 3 cures FEC 100 ou 3 cures AC 60 suivi de 3 cures docetaxel ou 3 cures paclitaxel 1 cure chaque 3 semaines ou bien 9 cures paclitaxel 1 cure chaque semaine.

Une chimiothérapie néoadjuvante par anthracyclines seuls a été administrée à 2 patientes, à base de Doxorubicine selon le protocole AC60 et une patiente a bénéficié d'un traitement par taxanes seuls à base de paclitaxel en nombre de 12 cures à raison d'une cure chaque semaine.

Ceci était associé également à l'anti-HER2 :

Presque 91% ont bénéficié d'un traitement par trastuzumab.

Le double blocage n'a été administré que chez 8 patientes vu la non-disponibilité du Pertuzumab.

60 patientes avaient une réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante + l'anti-HER2, après un examen sénologique on a indiqué une mastectomie avec curage ganglionnaire, alors que 34 patientes avaient une réponse incomplète dont l'indication était d'ajouter davantage des cures de taxanes + anti-HER2 avant de bénéficier d'un traitement chirurgical local.

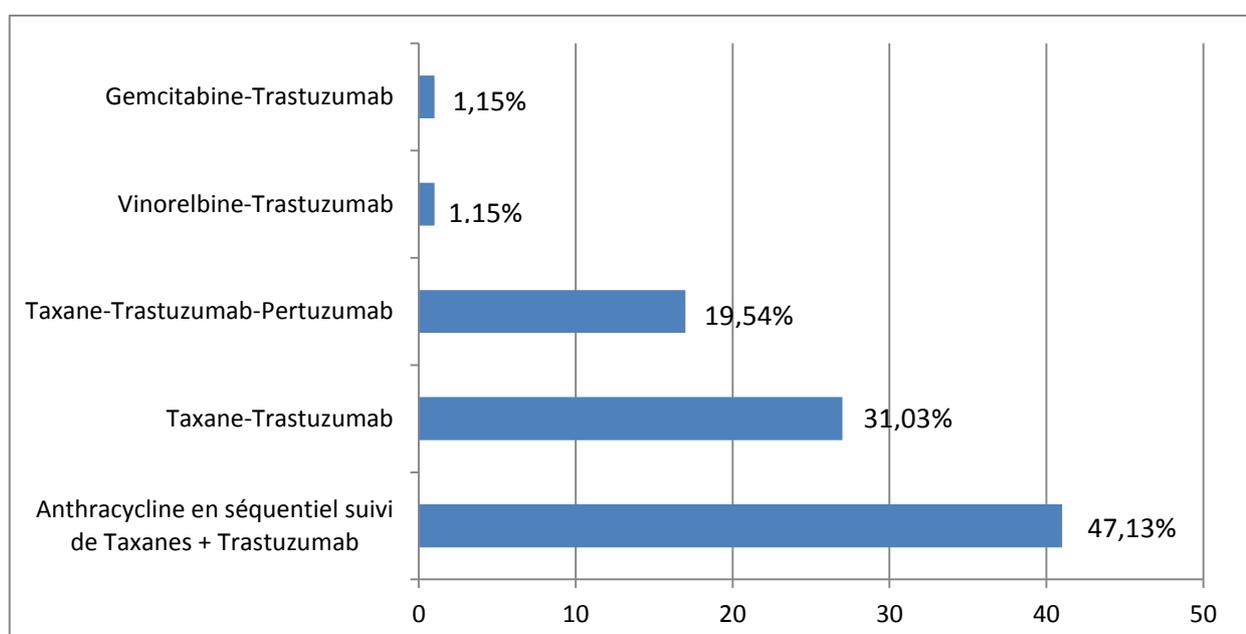
Chez 5 patientes, l'évolution était marquée par une rechute métastatique, alors que 6 patientes ont été perdues de vue.

En revanche 2 patientes ont décédées.

## 2-2 Chimiothérapie au stade métastatique :

### A. 1ere lignée métastatique :

Dans notre étude, 87 patientes, soit 97,75%, ont bénéficiées d'une chimiothérapie palliative 1ère ligne + anti-HER2 dont les protocoles indiqués se répartissent comme suit :



**Diagramme 29: Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la première ligne métastatique + anti-HER2.**

Une évaluation clinique, biologique et radiologique 3 mois après le début du traitement dont les résultats sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : Evaluation CBR selon le protocole de CT de 1ère lignée métastatique.**

Protocoles	Nombre	RC	SD	RP	PD	PDV	Décès
ANTRACYCLINE + TAXANES + TRA	41	6	9	4	13	7	2
TAXANE+TRA	27	0	12	3	9	2	1
TAXANE+TRA+PERTU	17	1	3	8	2	2	1
VINOURELBINE+TRA	1	0	0	0	1	0	0
GEMCITABINE+TRA	1	0	0	0	0	0	1
PDV	2					2	
Total	89	7	24	15	25	13	5

Une maintenance par Trastuzumab ou Trastuzumab–Pertuzumab a été faite chez 28 patientes parmi 71 patientes évaluées après une 1ère lignée, soit 39,43% (tableau n°5). La moyenne de cycles de maintenance administrée en 1ère ligne métastatique est de 20.31 cycles [3–53] pour le Trastuzumab seul, et 14.75 cycles [2–35] pour le Trastuzumab–Pertuzumab.

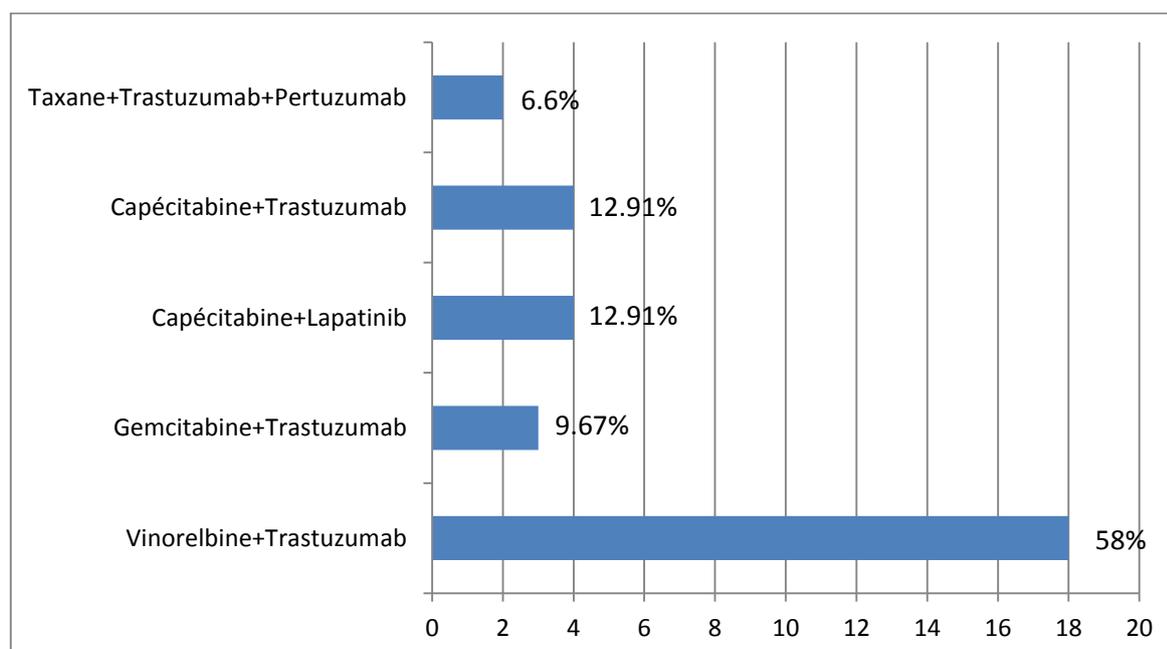
**Tableau 5: Nombre de patientes ayant reçu un traitement par maintenance.**

Traitement par maintenance	Fréquence	Pourcentage
Trastuzumab seul	16	22,53%
Trastuzumab+Pertuzumab	12	16,90%
Total	28	39,43%

Après un traitement par maintenance 6 patientes (21.43%) ont présentées une progression métastatique.

#### B. 2ème lignée métastatique :

Une chimiothérapie 2ème ligne métastatique associée à la thérapie ciblée ont été administrée chez 31 patientes, soit 43.66% des patientes évaluées.



**Diagramme 30: Répartition selon le protocole de chimiothérapie de la deuxième ligne métastatique + anti-HER2.**

**Tableau 6 : Evaluation CBR selon le protocole de CT de 2<sup>ème</sup> lignée métastatique.**

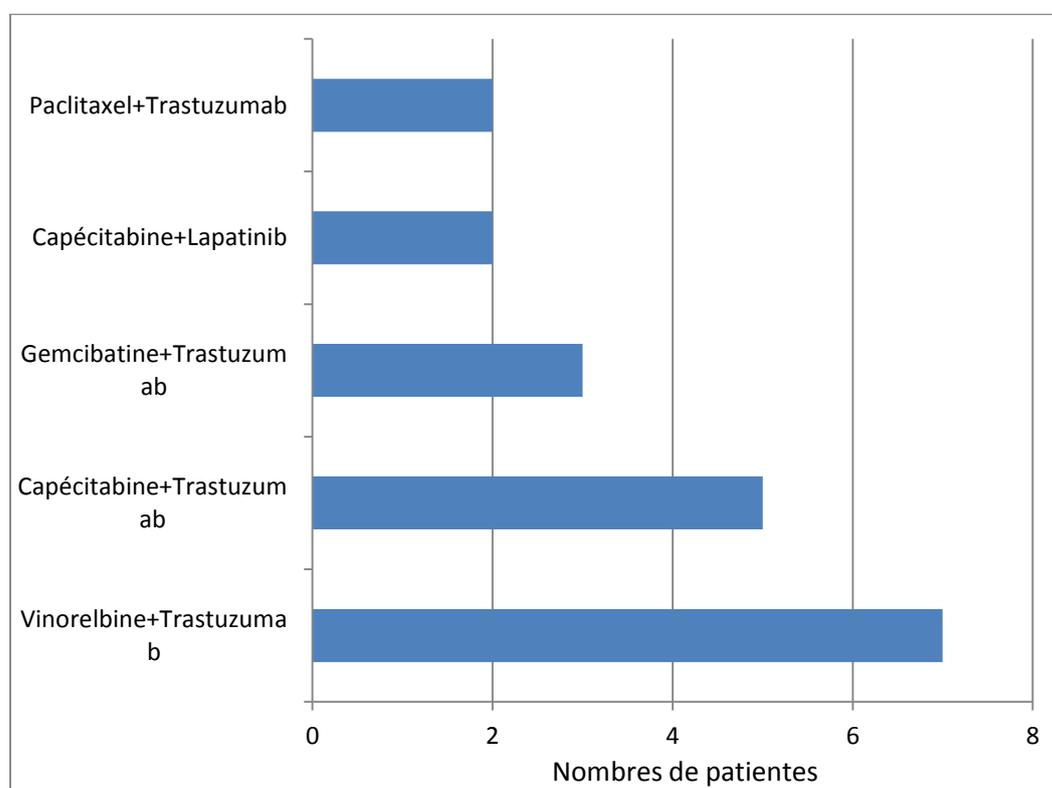
Protocole	Nombre	RC	SD	RP	PD	PDV	Décès
Vinorelbine+Tra	18	0	3	0	10	2	3
Gemcitabine+Tra	3	0	1	0	2	0	0
Capécitabine+Lapatinib	4	0	0	0	2	2	0
Capécitabine+Tra	4	0	2	0	0	2	0
Taxane+Tra+Pertuzumab	2	0	0	2	0	0	0
Total	31	0	6	2	14	6	3

Une maintenance par Trastuzumab ou Trastuzumab–Pertuzumab a été faite chez 8 patientes parmi 22 patientes évaluées après une 2<sup>ème</sup> lignée, soit 36,36%.

Après un traitement par maintenance 3 patientes ont présentées une progression métastatique.

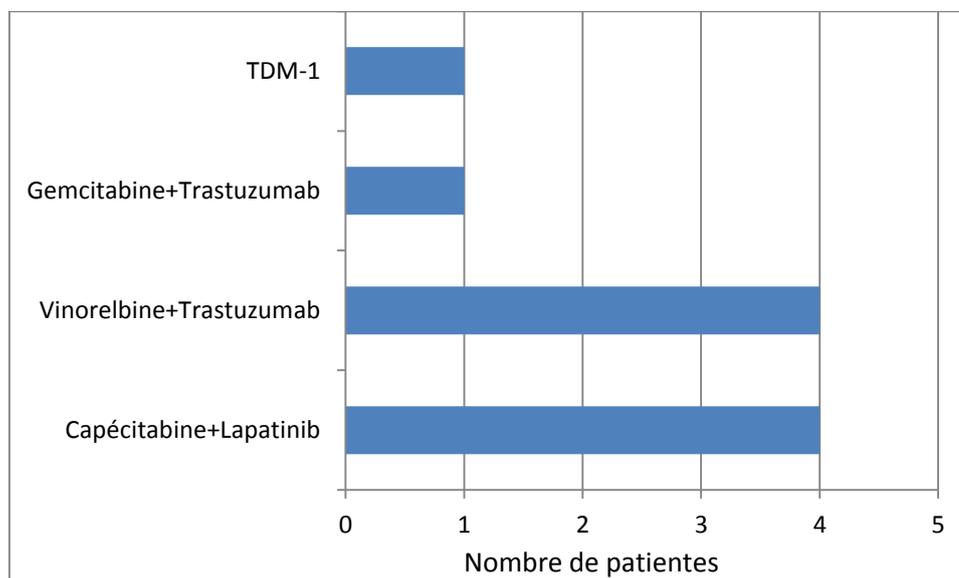
### C. 3<sup>ème</sup> lignée métastatique :

L'indication d'une 3<sup>ème</sup> lignée de chimiothérapie + anti-HER2 a été posée chez 19 patientes.

**Diagramme 31 : Répartition des patientes selon les protocoles de la 3<sup>ème</sup> lignée de chimiothérapie + anti-HER2.**

**D. 4<sup>ème</sup> lignée métastatique :**

Une chimiothérapie de 4<sup>ème</sup> lignée + anti-HER2 a été administrée chez 10 patientes, soit 11.23% de l'ensemble des patientes ayant un profil métastatique.



**Diagramme 32: Répartition des patientes selon les protocoles de la 4<sup>ème</sup> lignée de chimiothérapie.**

**3- Radiothérapie :****3-1 Radiothérapie adjuvante :**

Dans notre série, une radiothérapie externe adjuvante a été administrée chez 280 patientes soit 79.54% de l'ensemble des patientes non métastatiques.

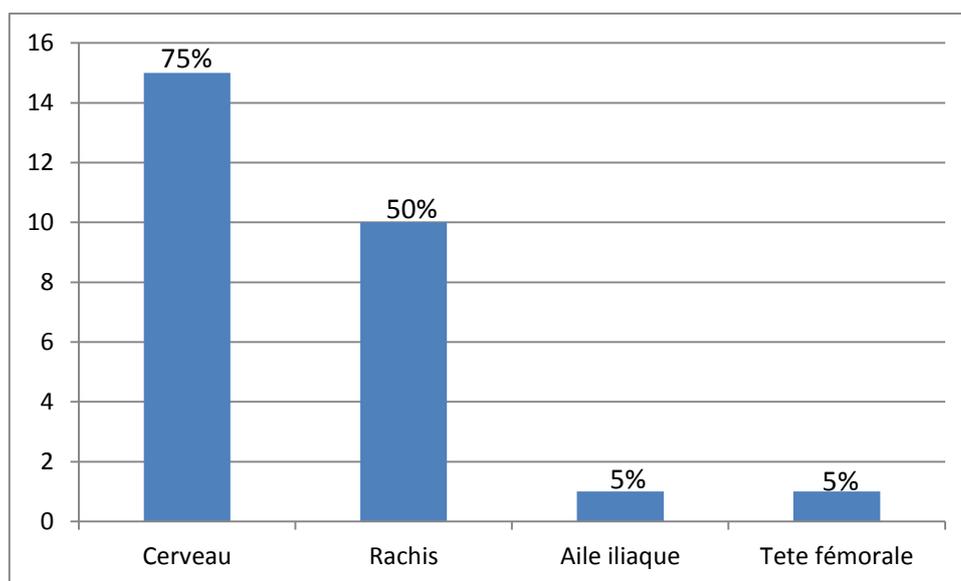
La dose de 42 GY en 16 séances (2.8 GY/ séance), a été délivrée chez 250 (89.28%) patientes. 30 patientes ont bénéficiées d'un boost dont la dose totale était respectivement : 60GY (1 patiente), 50GY (1 patiente), 46GY (3 patientes) et 53,2GY chez 25 patientes.

**3-2 Radiothérapie dans le stade métastatique :**

Une radiothérapie externe à visée curative a été administrée chez 8 patientes après une réponse complète à la chimiothérapie suivie d'un Patey + curage ganglionnaire.

Une radiothérapie des localisations métastatiques a été réalisée chez 20 (22.47%) patientes.

Les sites touchés sont représentés sur le diagramme (n°33). Il convient de souligner que les pourcentages de sites ne totalisent pas 100% en raison du chevauchement.



**Diagramme 33: Répartition selon le site métastatique bénéficiant d'une radiothérapie.**

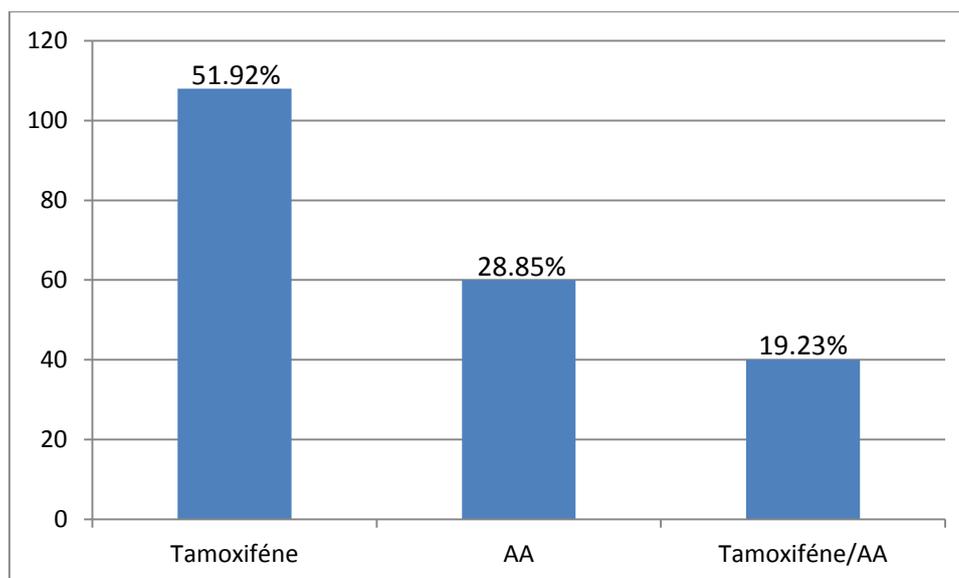
Une patiente a bénéficiée d'une radiothérapie hémostatique sur le sein.

#### 4- Hormonothérapie :

##### 4-1 Adjuvante :

Une hormonothérapie adjuvante a été indiquée chez 208 (59.09%) des patientes.

Le type d'hormonothérapie utilisée se répartit dans le diagramme suivant comme suit :



**Diagramme 34 : Répartition des patientes selon leur traitement hormonal entrepris.**

Une castration chimique a été administrée chez 18 patientes.

##### 4-2 Au stade métastatique :

Dans la situation métastatique, 29 patientes ont bénéficiées d'une hormonothérapie soit, 32.58% de l'ensemble des patientes métastatiques.

18 (62.07%) patientes avaient un traitement hormonal à base de tamoxifène alors que 11 (37.93%) patientes ont bénéficiées des anti-aromatases.

La castration chimique a été administrée chez 6 patientes.

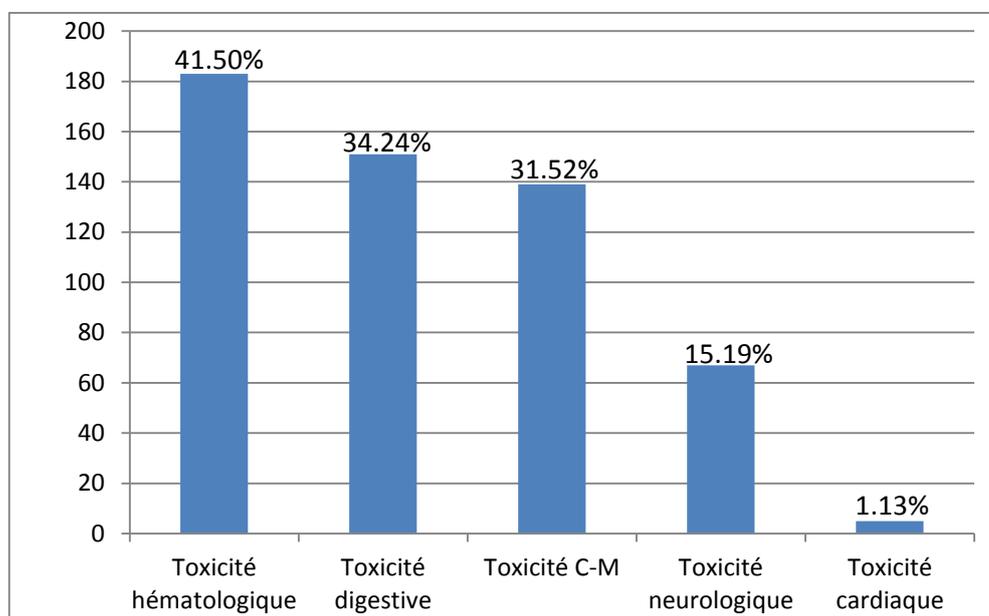
L'hormonothérapie était associée au trastuzumab dans 100% des cas.

## VIII. Toxicité :

### 1- Chimiothérapie :

Dans notre série, 212 patientes ont présentées une toxicité à la chimiothérapie.

La toxicité hématologique représente 41.50 % de toxicité liée à la chimiothérapie observée dans notre étude, ainsi qu'une toxicité digestive a été rapportée dans 34.24 %, les autres séquelles sont représentées dans le diagramme ci-dessous :

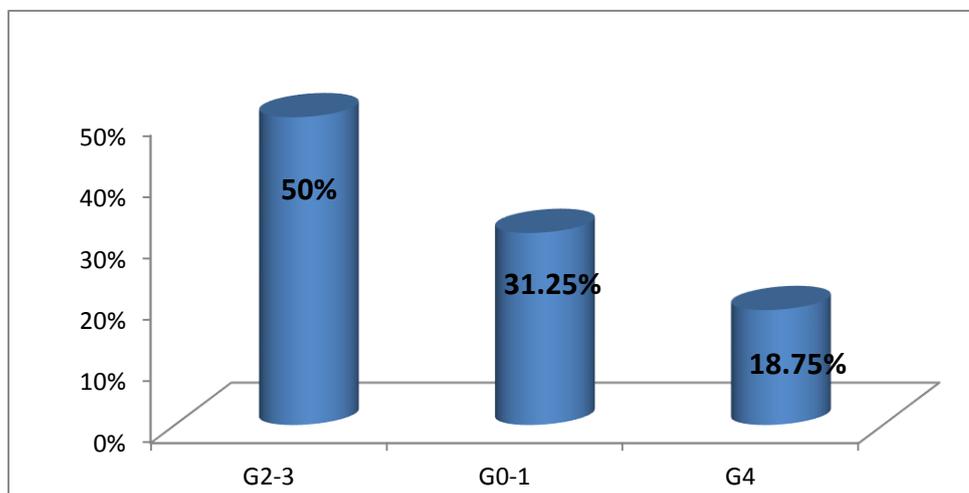


**Diagramme 35 : Répartition des cas selon le type de toxicité.**

### 1-1 Toxicité hématologique :

#### A. Anémie :

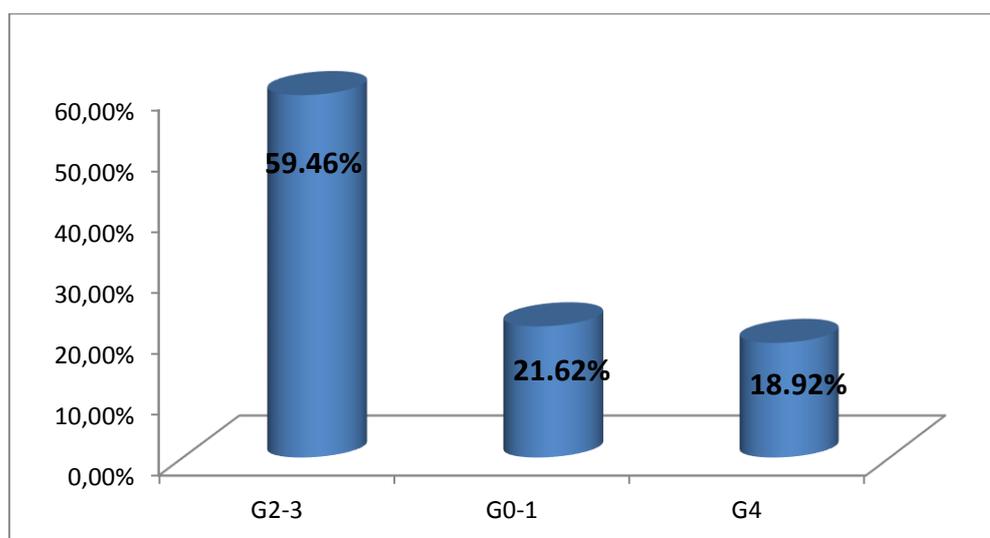
La survenue de l'anémie a été notée chez 32 patientes soit 15.09 % de l'ensemble des toxicités observées dans notre étude.



**Diagramme 36 : Répartition des cas selon le grade de l'anémie.**

#### B. Neutropénie :

La neutropénie était la toxicité hématologique la plus marquée, elle était retrouvée chez 157 patientes (74.05%), dont 120 patientes ont présentées une neutropénie apyrétique alors que 37 patientes avaient une neutropénie fébrile.



**Diagramme 37 : Répartition des cas selon le grade de neutropénie.**

**C. Thrombopénie :**

18 patientes soit 8.49 % ont présentées une thrombopénie chimio-induite.

**D. Pancytopénie :**

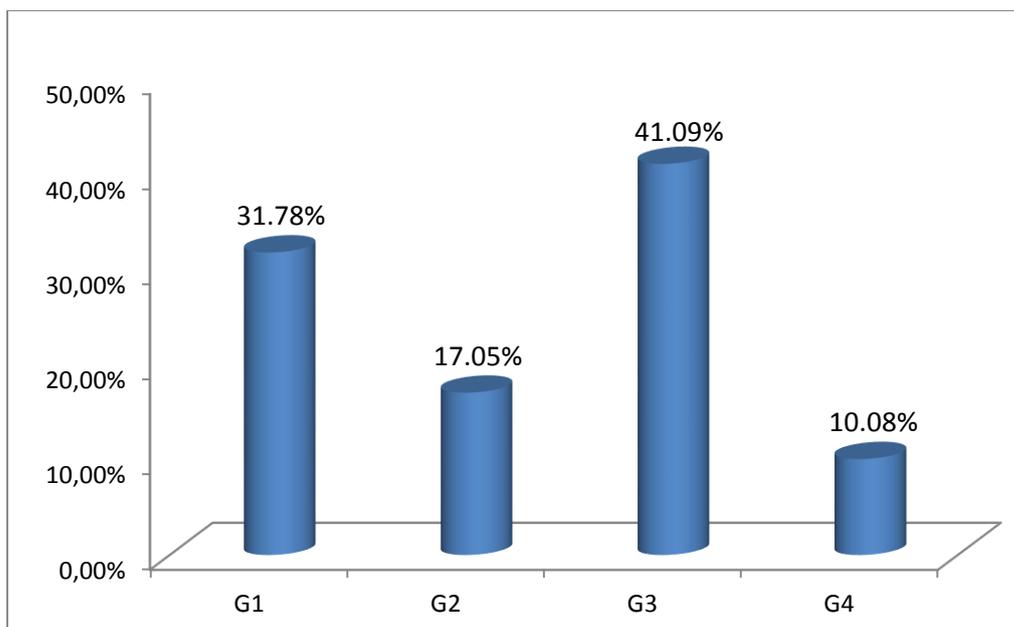
Une Pancytopénie a été vue chez 10 patientes soit 4.71%.

**1-2 Toxicité digestive :**

Dans notre série 152 patientes soit 34,46% ont présentées une toxicité digestive.

**A. Nausées / vomissements :**

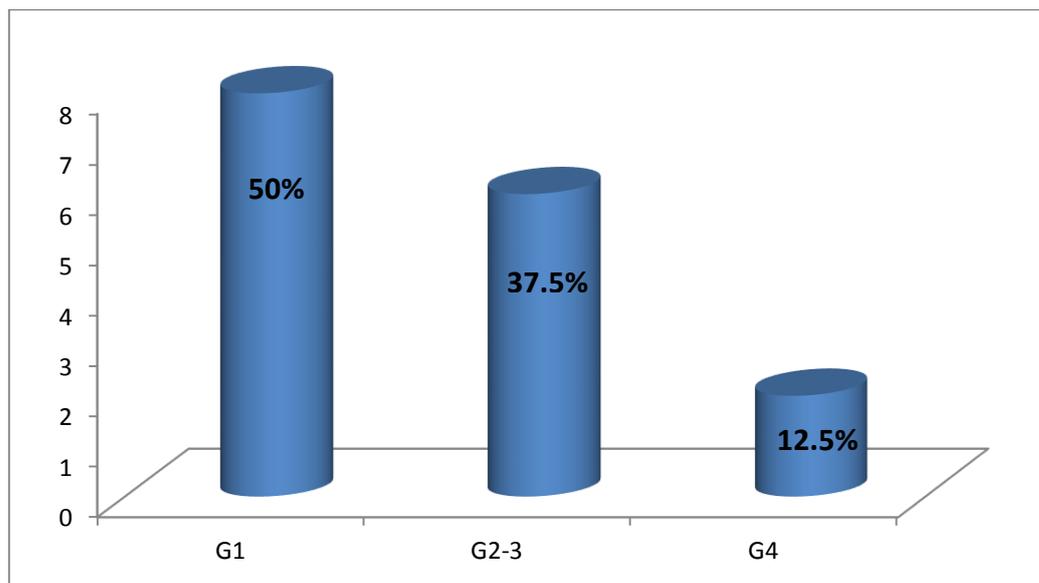
129 patientes soit 60.85% des patientes ont présentées des nausées/ vomissements.



**Diagramme 38 : Répartition des cas selon le grade de nausées/ vomissement.**

**B. Diarrhée :**

La diarrhée a été marquée chez 16 patientes soit 7.55%



**Diagramme 39 : Répartition des cas selon le grade de diarrhée.**

**C. Autres :**

10 patientes rapportaient des douleurs abdominales.

La toxicité hépatique était rarement symptomatique, l'élévation du bilan hépatique était le mode de découverte de cette toxicité qui était retrouvée chez 21 (9,90%) patientes et fut la raison pour laquelle la chimiothérapie a été arrêtée jusqu'à la normalisation du bilan hépatique.

**1-3 Toxicité cutanéomuqueuse :**

La toxicité cutanéomuqueuse a été observée chez 139 patientes soit 31.51%.

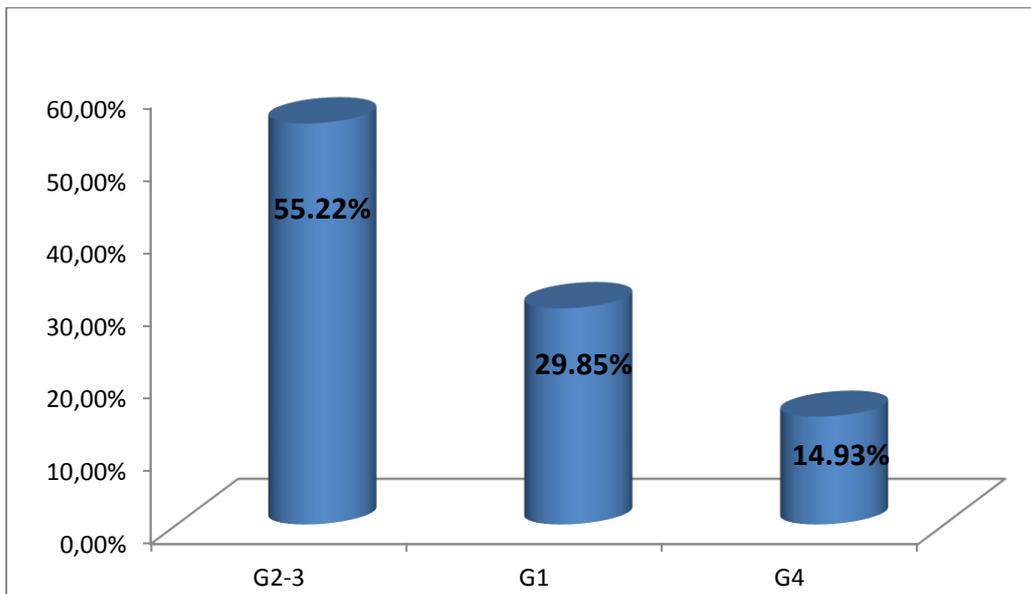
**A. Alopécie :**

L'alopécie a été rapportée par 16 patientes, soit 7.55%, se répartissent comme suit :

- Grade 1 : chez 9 patientes.
- Grade 2 : chez 5 patientes.
- Grade 3 : chez 2 patientes.

**B. Mucite :**

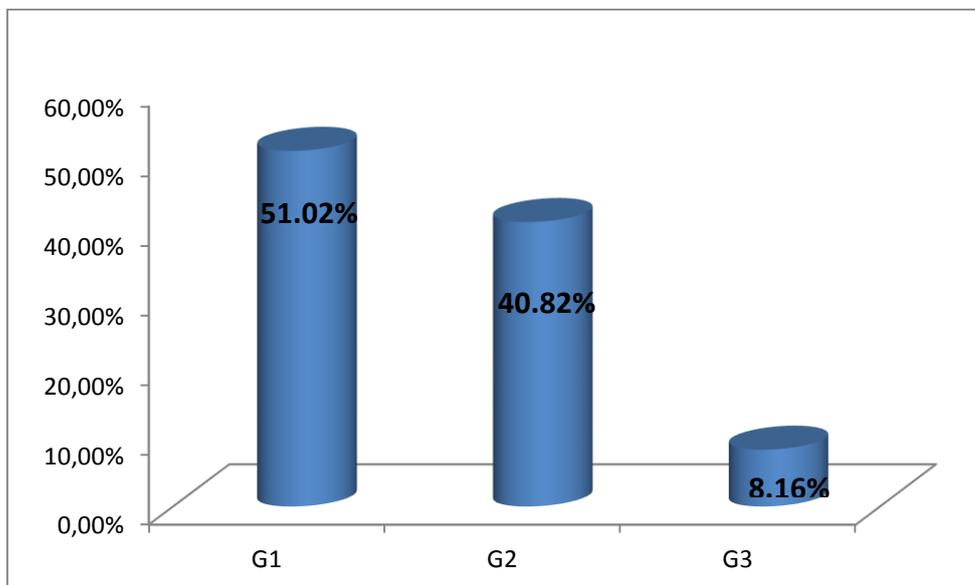
67 (31.60%) patientes ont rapportées une mucite.



**Diagramme 40 : Répartition des cas selon le grade de la mucite.**

**C. Syndrome main pied :**

Le syndrome Main-Pied a été présent chez 49 (23.1 %) patientes.



**Diagramme 41: Répartition des cas selon le grade du syndrome main-pied.**

**D. Autres atteintes cutanées**

- Prurit : chez 16 patientes.
- Photosensibilité : chez 9 patientes.
- Erysipèle : chez 3 patientes.
- Toxidermie grave chez 5 patientes, dermatose paranéoplasique chez une patiente et eczéma systémique chez une patiente. Ces affections ont nécessité une hospitalisation en dermatologie et fut la raison du changement de protocole en cause.

**1-4 Toxicité neurologique :**

Dans notre étude 67 patientes soit 10.63 % ont présentées une toxicité neurologique, dont 15 patientes ont présentées une neuropathie périphérique type paresthésie, alors que 3 patientes avaient des vertiges.

**1-5 Toxicité cardiaque :**

Toutes les patientes avaient bénéficié d'une évaluation cardiaque par ECG et échographie cardiaque avant le démarrage du traitement et tous les 3 mois sous anti-HER2.

Dans notre série 5 patientes soit 1.13 % ont présentées une toxicité cardiaque type diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche et palpitations.

**2- Thérapie ciblée :**

38 patientes avaient une toxicité liée au Trastuzumab qui se répartie comme suit :

- La toxicité cardiaque était majoritairement retrouvée chez 33 patientes, nécessitant une adaptation en fonction des contrôles.
- 3 patientes présentaient une allergie au produit.
- Une patiente a présenté une thrombopénie induite par le trastuzumab.
- Une autre avait une onychomycose.

### 3- Radiothérapie :

Parmi les 308 patientes ayant reçu une radiothérapie adjuvante ou palliative, 62 ont présenté des complications qui se répartissent comme suit :

- Radiodermite chez 36 patientes.
- Œsophagite chez 6 patientes.
- Dysphagie chez 9 patientes.
- Signes inflammatoires chez 10 patientes.
- Pneumonie post-radique chez 1 patiente.

### 4- Hormonothérapie :

On a observé chez 17 patientes des complications ou des effets secondaires liées à l'hormonothérapie qu'ils recevaient. Ostéoporose chez 6 patientes, Métrorragies chez 3, un épaissement endométrial chez 4, des bouffées de chaleur chez 3 et un CIN grade II au niveau du col chez une patiente.

## IX. Evolution :

### 1- Evolution des CHER+ non métastatiques :

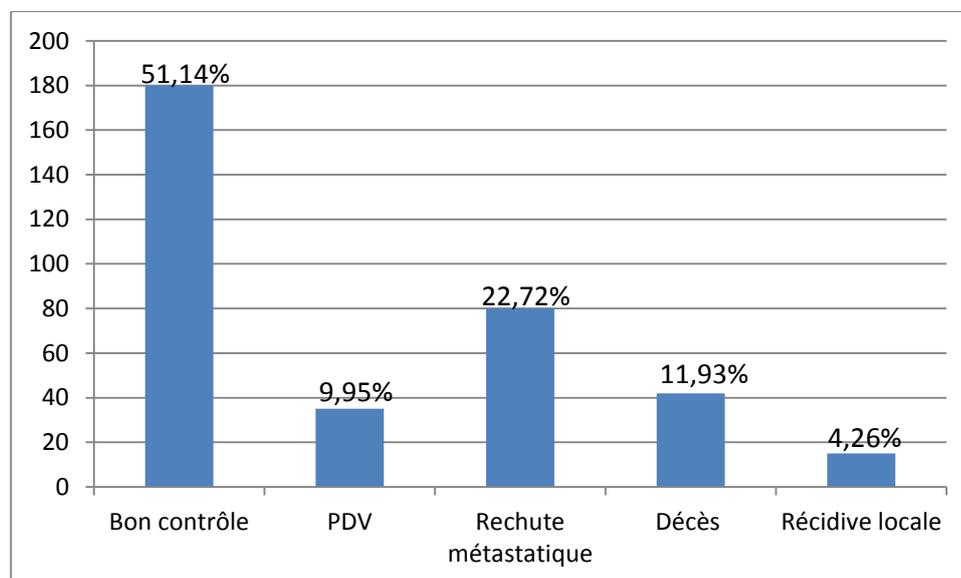
#### 1-1 Réponse aux traitements :

Dans notre série, l'évolution a été précisée chez 317 patientes soit 90.06 % de l'ensemble des cas non métastatiques.

- 35 patientes soit 9.95 % ont été perdues de vue.

L'évolution du cancer chez les patientes de notre étude était comme suit :

- 180 patientes soit 51.14 % avaient un bon contrôle.
- 42 patientes soit 11.93 % ont été décédées.
- La récurrence locale a été marquée chez 15 patientes.
- 80 patientes soit 22.72% ont présentées une rechute métastatique.
- 

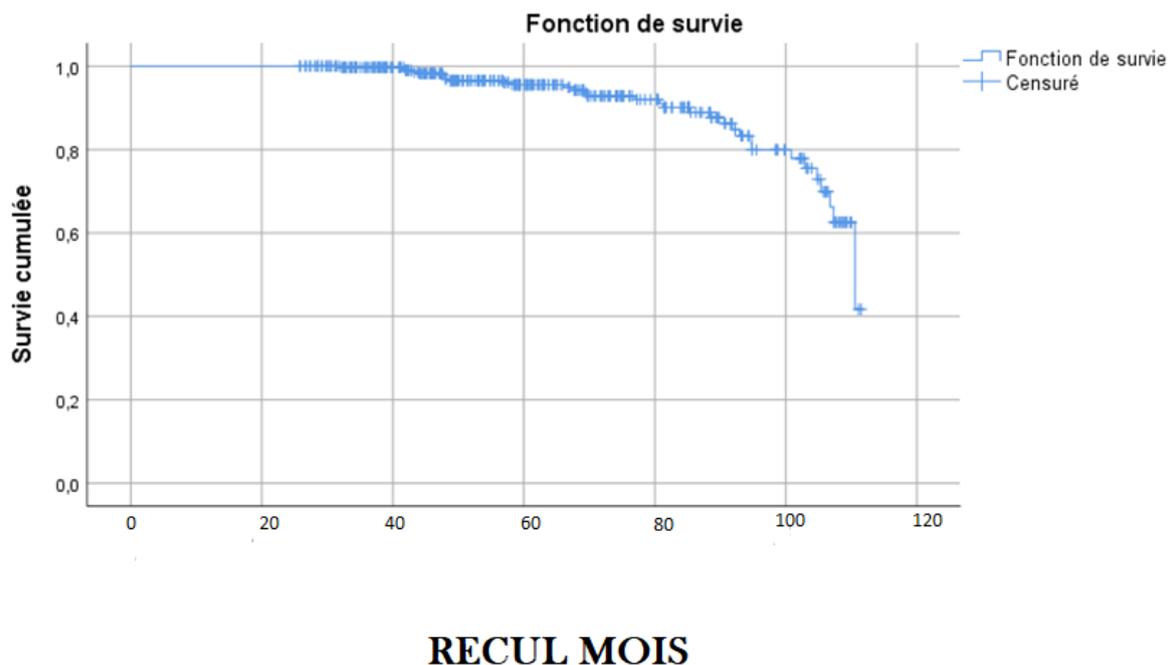


**Diagramme 42: Répartition des patientes selon l'évolution.**

## 1-2 Survie globale :

Dans notre série, les patientes ayant un CSHER2+ non métastatique avaient une durée de survie globale médiane de 110 mois soit 9,16 années avec un écart type de 2,774 et des extrêmes entre 105 et 116 mois (8,75–9,66 an).

La survie globale à 5 ans (60 mois) était de 95 % chez les patientes non métastatiques dans notre série.

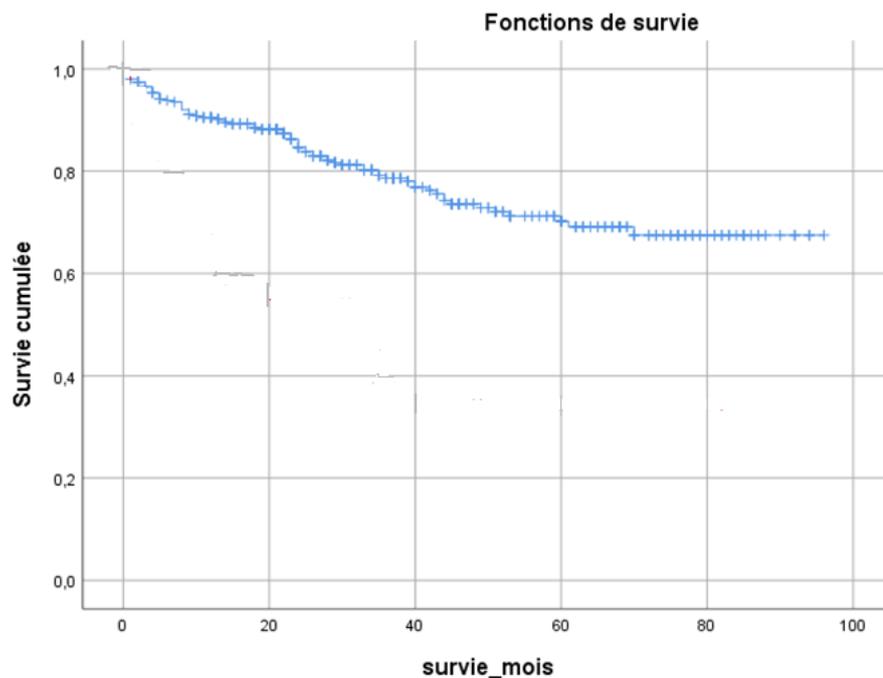


**Figure 1:** Survie globale du CSHER2+ non métastatique

### 1-3 Survie sans rechute :

Dans notre étude, la survie sans récurrence médiane était de 74 mois (6,16 ans) avec un écart type de 2,192 mois.

La survie sans récurrence à 5 ans (60 mois) est estimée à 69%.



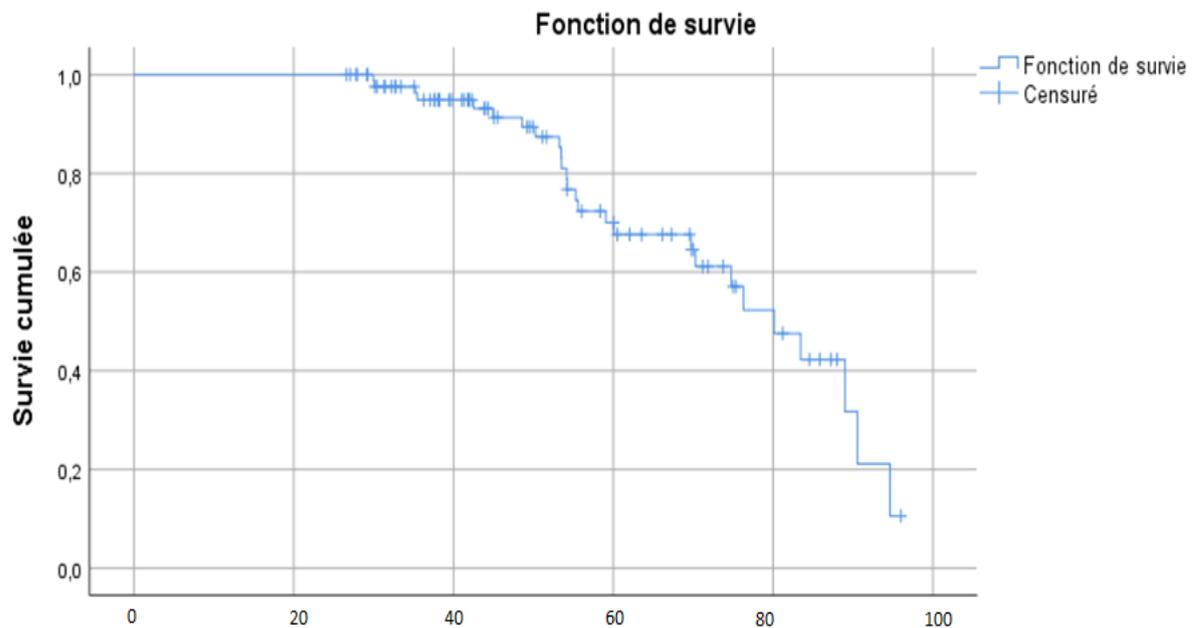
**Figure 2:** Survie sans récurrence (SSR) du CSHER2+

## 2- Evolution des CSHER+ métastatiques :

### 2-1 Survie globale :

Dans notre série, les patientes ayant un CSHER2+ métastatique avaient une durée de survie globale médiane de 80 mois soit 6,67 années avec un écart type de 5,310 et des extrêmes entre 69 et 90 mois (5,75–7,5 an).

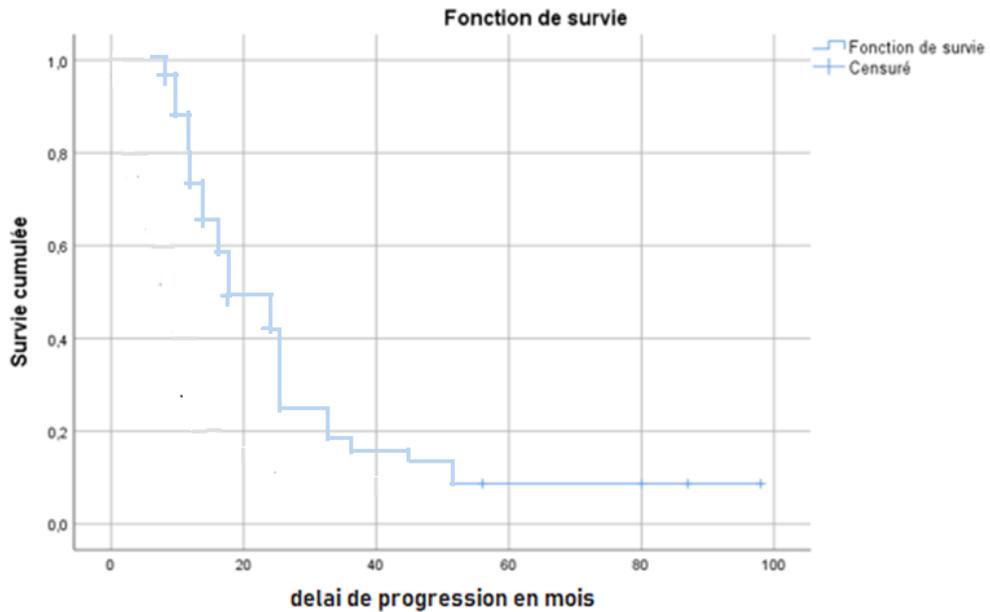
La survie globale à 5 ans (60 mois) était de 68 % chez les patientes non métastatiques dans notre série.



**Figure 3:** Survie globale du CSHER2+ métastatique

**2-2 Survie sans progression :**

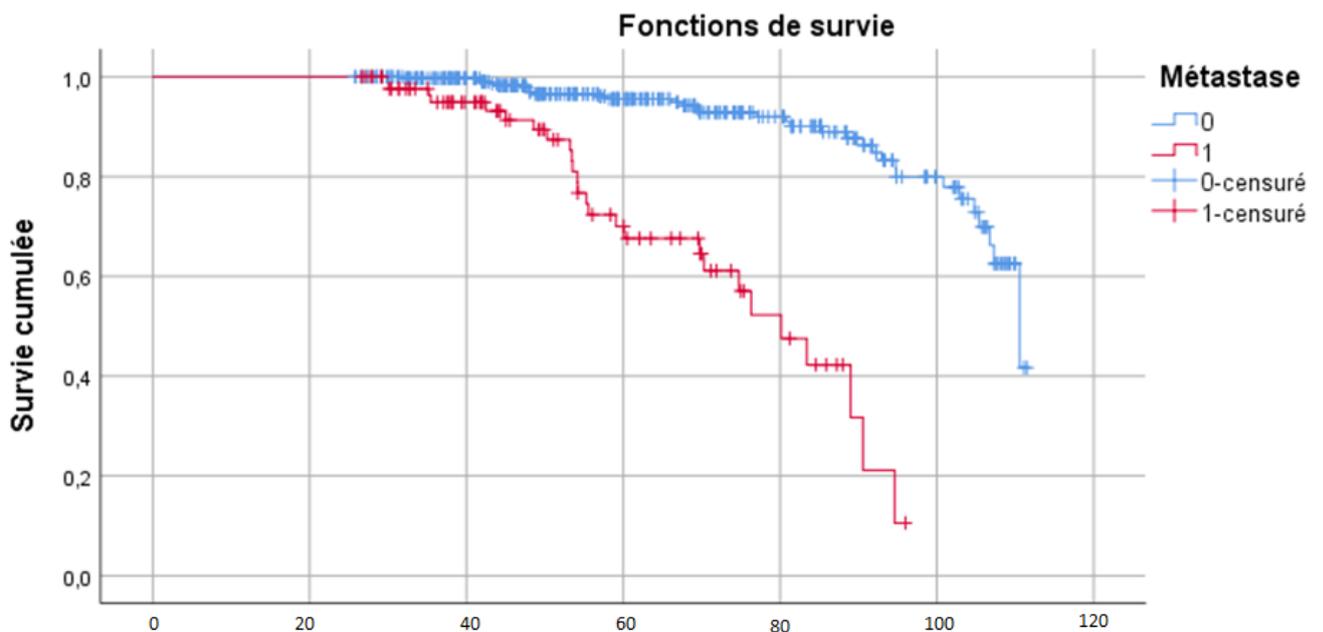
Dans notre étude, la survie sans progression médiane était 12 mois avec un écart type de 2,134 mois.



**Figure 4:** Survie sans progression (SSP) du CSMHER2+

**3- Comparaison de survie entre CSHER2+ M0/M1 :**

Au terme de survie globale, la différence de survie entre les patientes ayant un CSHER2+ non métastatiques et celles métastatiques était significative (P=0,0001).



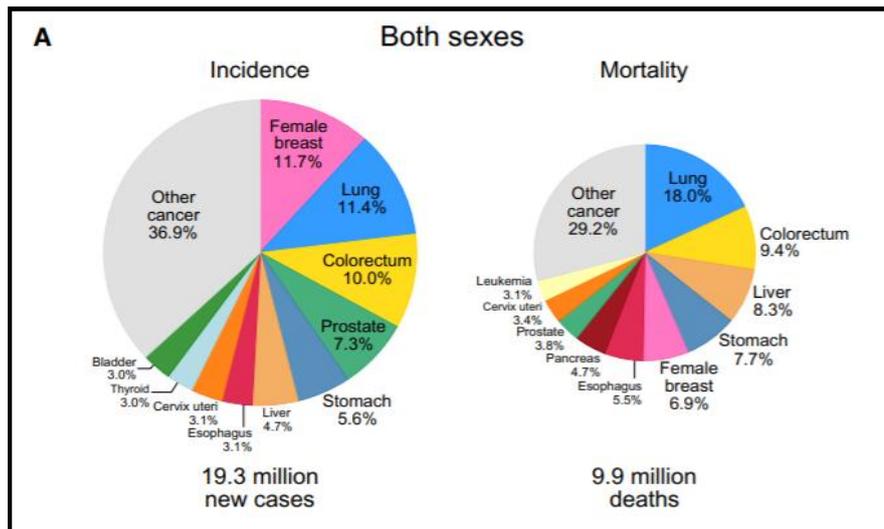
**Figure 5:** Différence de survie globale entre CSHER2+ M0/M1.

# DISCUSSION

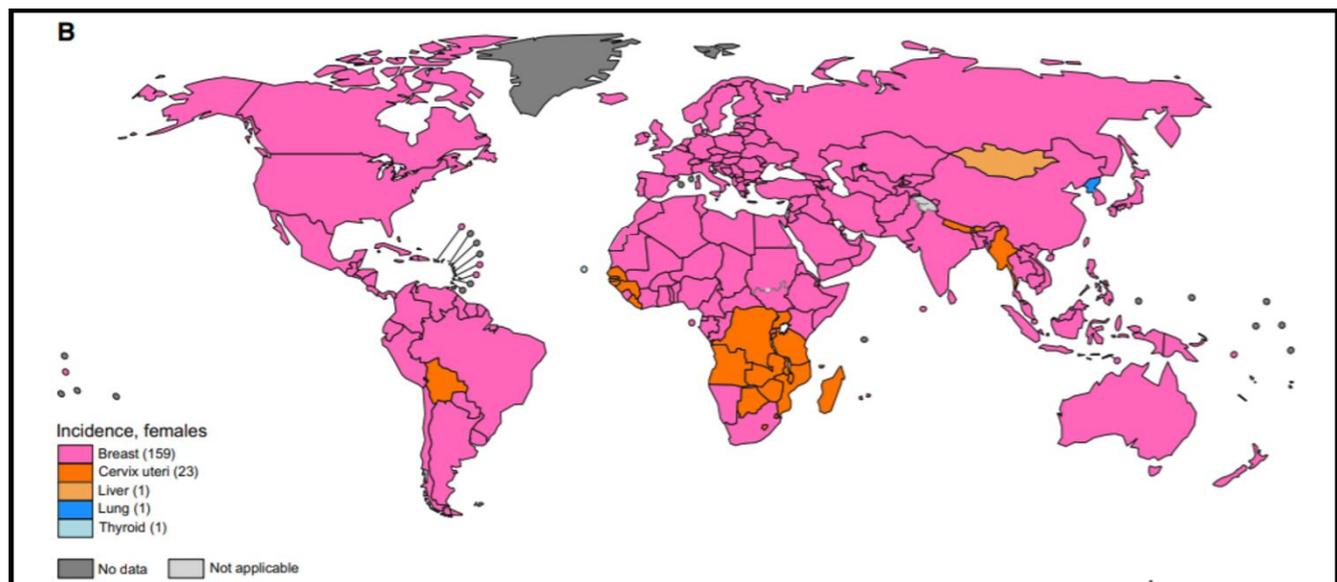
# I. Données épidémiologiques

## 1- Incidence du cancer du sein :

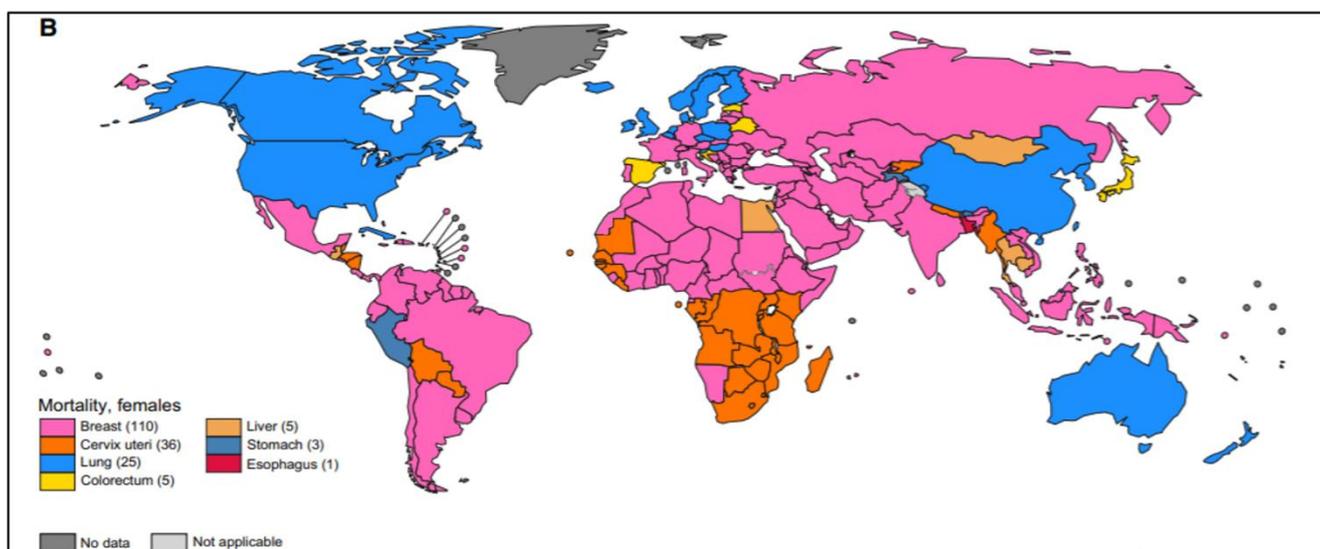
Le cancer du sein chez la femme a maintenant dépassé le cancer du poumon comme principale cause d'incidence mondiale du cancer en 2020, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas, soit 11,7 % de tous les cas de cancer [1] (fig.6).



**Figure 6 :** Répartition des cas et des décès pour les 10 principaux cancers les plus courants en 2020 pour les deux sexes, Source : GLOBOCAN 2020 [1].



**Figure 7 :** Incidence du type du cancer le plus courant en 2020 dans chaque pays chez les femmes[1].



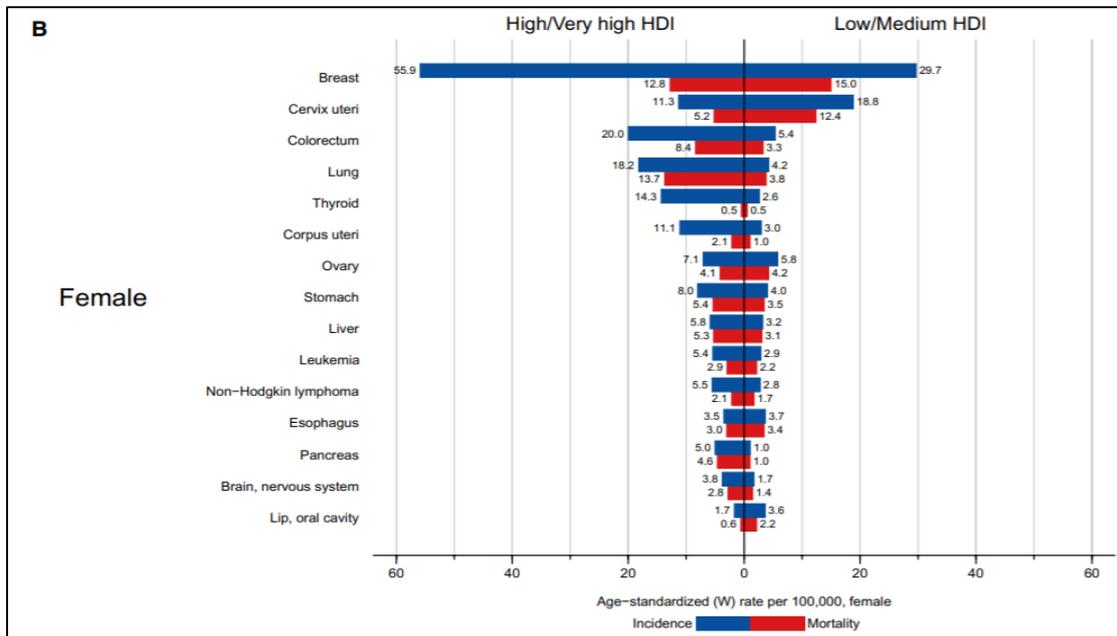
**Figure 8** : Mortalité par sites de cancer par pays en 2020 chez les femmes [1].

C'est la cinquième cause de mortalité par cancer dans le monde, avec 685 000 décès. Chez les femmes, le cancer du sein représente 1 cas de cancer sur 4 et 1 décès par cancer sur 6, se classant au premier rang pour l'incidence dans la grande majorité des pays (159 pays sur 185) (fig.7) et pour la mortalité dans 110 pays (fig.8). Il existe des exceptions, notamment en termes de décès, avec la maladie précédée par le cancer du poumon en Australie/Nouvelle-Zélande, en Europe du Nord, en Amérique du Nord et en Chine (partie de l'Asie orientale) et par le cancer du col utérin dans de nombreux pays d'Afrique subsaharienne.

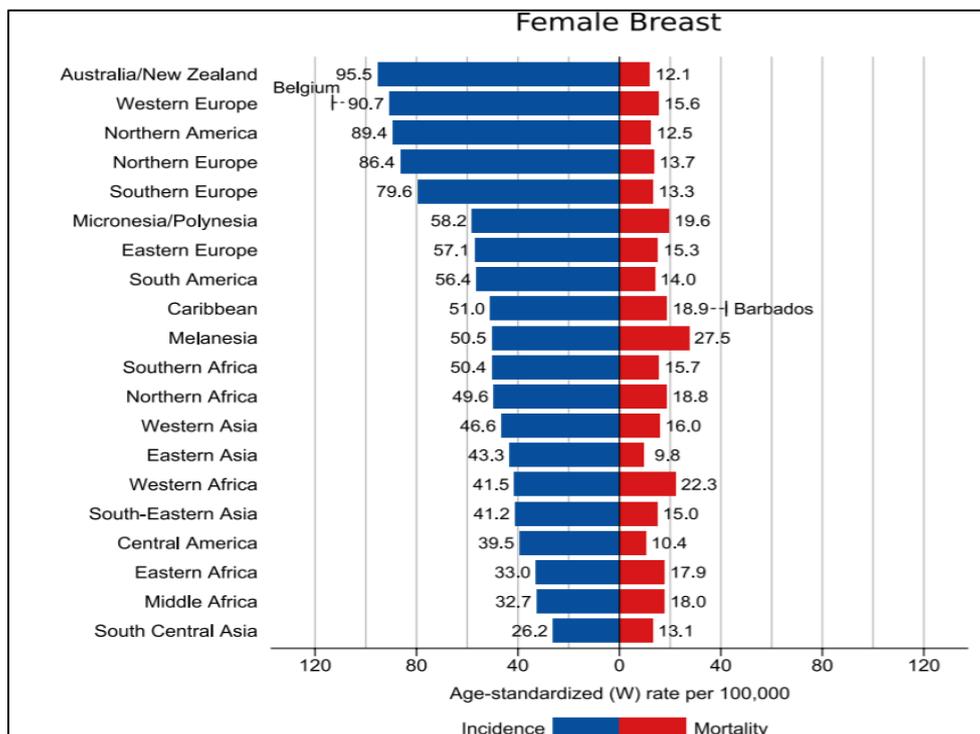
Les taux d'incidence sont 88 % plus élevés dans les pays développés que dans les pays en transition (55,9 et 29,7 pour 100 000, respectivement) (fig. 10), les taux d'incidence les plus élevés (>80 pour 100 000) se retrouvent en Australie/Nouvelle-Zélande, en Europe de l'Ouest (la Belgique présente l'incidence la plus élevée au monde), en Amérique du Nord et en Europe du Nord, alors que les taux les plus bas (<40 pour 100 000 habitants) se situent en Amérique centrale, en Afrique de l'Est, en Moyen-Orient et en Asie centrale du Sud (fig. 10).

Cependant, les femmes vivant dans les pays en transition ont des taux de mortalité 17% plus élevés que les femmes dans les pays développés (15,0 et 12,8 pour

100000, respectivement) (fig. 10) en raison des taux de mortalité élevés, les taux de mortalité les plus élevés étant observés en Mélanésie, Afrique de l'Ouest, Micronésie/Polynésie et Caraïbes (la Barbade a la mortalité la plus élevée au monde).



**Figure 9** : Taux d'incidence et de mortalité normalisés selon l'âge dans les pays de l'indice de développement humain (IDH) élevé/très élevé par rapport aux pays de l'IDH faible/moyen chez les femmes en 2020. Les 15 cancers les plus courants dans le monde sont présentés par ordre décroissant du taux global normalisé selon l'âge pour les deux sexes combinés. Source : GLOBOCAN 2020.



**Figure 10** : Taux d'incidence et de mortalité par 100 000 habitants du le cancer du sein chez les femmes en 2020.

Au Maroc, l'incidence standardisée du cancer du sein a grimpée durant ces 2 dernières années, passant de 51 cas pour 100000 habitants en 2018 à plus que 56.5 en 2020[2].

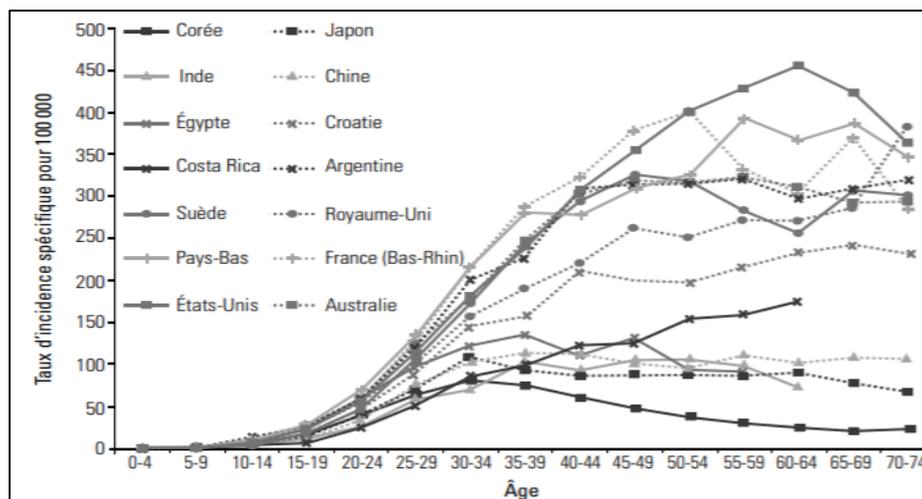
En France, selon le GLOBOCAN [3].on a estimé à plus de 58000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2020, ce qui correspond à un taux de 99,1/100 000. Cette incidence représentait 28 % des cancers féminins. Durant la même année, le nombre de décès était de l'ordre de 14183 soit un taux de 15,6/100000.

## 2- Age :

L'âge constitue un facteur de risque très important et sa courbe d'incidence est dite : « âge-dépendant » : plus l'âge augmente, plus le risque augmente [4]. Malgré que le cancer du sein peut survenir à n'importe quel âge, son risque d'apparition augmente avec l'âge.

Il était démontré que dès l'âge de 40 ans, le risque de survenue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans [5]. Il est à noter que les deux tiers de ce cancer se développent chez des femmes de plus de 50 ans [6]. Les femmes de moins de 35 ans ont plus de risque de développer des tumeurs plus agressives et à un stade plus avancé par rapport aux tumeurs diagnostiquées chez les femmes les plus âgées [7]. Cependant, cette maladie reste rare chez ce groupe de femmes : seulement 2% des diagnostics se produit dans le groupe d'âge plus jeune en Europe et aux États-Unis et 10% dans les pays d'Afrique et d'Asie [7].

La figure 11 représente le taux d'incidence selon l'âge dans plusieurs pays : le risque de cancer du sein varie de 1 à 3 cas pour 1 000 femmes avant 35 ans, jusqu' à 20 à 140 cas pour 1 000 femmes avant 75 ans.



**Figure 11** : Incidence du cancer du sein selon l'âge dans différents pays (1998-2002) [8].

Dans notre série, l'âge moyen de nos patientes était 48 ans avec un écart-type de 8 ans et des extrêmes entre 77 ans et 27 ans. Plus que la moitié des patientes avaient un âge entre 40 et 55.

Ceci ne concorde pas avec les données ni en France, ni en USA et ni à celle retrouvées dans une étude menée par Fleurier C, et al, où la moyenne d'âge de survenue était de 61,3 et 60 et 61,1 ans respectivement [9] [10] [11].

Toutefois nous rejoignons les résultats obtenus au registre national du Grand Casablanca (RCRGC), au registre national du Rabat (RCR), à l'INO de Rabat (Etude marocaine au niveau de l'INO 2015), au CHU Ibn Rochd Casablanca, ainsi que les résultats des registres des pays du Maghreb (Algérie et Tunisie) et ceux de la série de Z. Benbrahim, et la série de Tajeddine [12] [13] [14] [15] [16] [17] [83] [68].

**Tableau 7 : Répartition selon l'âge dans les différentes séries.**

Etude	Age moyen
Notre série (2012-2018)	48
Maroc (RCRGC 2005-2007)	49.5
Maroc (RCR 2005)	50.7
Maroc (INO de Rabat 2015)	50.7
Maroc (Z.BENBRAHIM(CHU HASSAN II Fès)2009-2013)	47
Maroc (Ahmadaye et al (CHU Ibn Rochd Casablanca) 2013-2014)	50.2
Tajeddine (centre d'oncologie de Marrakech)	53.3
Algérie (Sakhri ;centre d'oncologie de tizi ouzou)	49
Tunisie (Laamouri ;Institut Salah Azaiez)	55.5

### 3- Comorbidités :

20.86% de nos patientes étaient diabétique type 2, nos résultats étaient dans l'intervalle rapporté par la littérature, où des études de cohortes comparatives et des études cas-témoin [18] ont suggéré que le diabète de type 2 peut être associé à plus de 10 à 20% du risque relatif de cancer du sein.

21.99% patientes étaient hypertendues, l'étude de Peeters et all [60] a montré que la relation de l'association entre l'hypertension et le cancer du sein s'est révélée incertaine, et que l'hypertension n'a aucune influence sur le pronostic et la survie des patientes atteintes de cancer du sein.

### 4- ATCD familiaux :

Les antécédents familiaux de cancer du sein augmentent considérablement le risque ultérieur de faire un cancer du sein [19,20, 21,22]

Le risque de cancers héréditaires dans ces familles diminue avec l'augmentation de l'âge au diagnostic des cas de cancer du sein familial au 1er degré (mère, sœurs, filles).

De plus, les femmes qui avaient un antécédent familial du cancer du sein bilatéral au 1er degré, diagnostiqué après 80 ans, présentaient 2,2 fois plus de risque

de développer un cancer du sein après l'âge de 60 ans comparativement aux femmes n'ayant aucun antécédent familial [23].

Dans la plupart des cas, le cancer ne représente qu'une forme sporadique dans la famille, mais dans certaines familles il peut s'agir d'un risque héréditaire véritable. On définit comme héréditaire un cancer dont le gène de susceptibilité a été identifié. Ces cancers sont rares et leur fréquence est estimée entre 5 et 10 % [20, 22, 24,25]. Les mutations génétiques BRCA1 et BRCA2 (Breast Cancer Antigen) sont les plus impliquées dans la survenue des cancers du sein héréditaires. Ces gènes multiplient par dix le risque du cancer du sein avec un risque de 80% chez les femmes porteuses de ces mutations jusqu'à l'âge de 70 ans [22,23]. Les cancers du sein liés aux gènes BRCA surviennent généralement avant l'âge de 50 ans, mais il n'est pas rare de voir des cas diagnostiqués à un âge plus avancé [24]. Les recherches actuelles visent à identifier d'autres gènes responsables des formes familiales.

Dans notre étude 64 patientes, soit 14.51%, avaient une histoire familiale de cancer du sein.

Au Maroc, on note des taux de présence d'antécédent familial de cancer du sein de 6,75%, 6,8%, 8%, enregistrés à Fès, Marrakech et Rabat , respectivement [26, 27, 28].

Au Maghreb, on a enregistré un taux de 15,3% et 20,5% en Tunisie, et un taux de 11,4% en Algérie. Ces chiffres sont en concordance avec nos résultats. Contrairement à ce fait, les antécédents familiaux de cancer du sein chez la femme en France et en Angleterre étaient de 23% et 33% respectivement [29,30].

## 5- Statut hormonal :

Il était démontré que l'âge précoce de la ménarche et l'âge tardif de la ménopause augmentent le risque du cancer du sein [31], tandis que l'ovariectomie pré-ménopausique réduit le risque de cancer du sein pré-ménopausique d'environ

9 %, pour chaque augmentation d'un an à la ménopause, alors que le risque de cancer du sein post-ménopausique ne diminue que d'environ 4 % pour chaque augmentation d'un an de l'âge à la ménarche [49].

L'âge de la ménopause de plus de 50 ans est associé à un risque accru de cancer du sein [51, 38].

En 2012, le « Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer » [33], a mené une méta-analyse sur des femmes ayant présenté un cancer du sein où il a été mis en évidence que le risque d'avoir un cancer du sein augmente par un facteur 1,050 pour chaque année de puberté plus précoce et, indépendamment par un facteur de 1,029 pour chaque année de ménopause supplémentaire.

Dans notre étude, Les patientes ménopausées représentent 39,46% et 60,54% toujours en période d'activité génitale.

## **6- Contraception orale :**

L'association contraception orale - cancer du sein reste un sujet très controversé. La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, d'élévation accrue du risque du cancer du sein liée à la contraception orale.

Une méta-analyse sur des données individuelles de 54 études épidémiologiques, incluant 53 297 cas de cancers du sein et 100 239 femmes témoins a été réalisée par le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) [32]. Les résultats de cette étude ont montré que les femmes en cours d'utilisation d'une contraception orale augmentent discrètement leur risque de développer un cancer du sein à 1,24, cette augmentation décroît progressivement après l'arrêt d'utilisation des contraceptifs et disparaît complètement 10 ans après cet arrêt.

Alors qu'une méta-analyse a été menée en 2006, cette fois consacrée au risque de survenue du cancer du sein avant la ménopause [34]. Elle retrouve une petite augmentation avec un OR = 1,19 (1,09-1,29), le risque semble surtout augmenter en cas de prise de contraception orale pendant plus de 4 ans avant une première grossesse menée à terme : OR = 1,52 (1,25-1,82). Cette méta-analyse va donc dans le sens d'un effet promoteur de la contraception orale sur des cancers préexistants.

En 2014, une étude a montré que l'utilisation de CO pendant plus de 15 ans augmenterait le risque du cancer du sein (RR=1,5 ; 95% CI, 1,1-2,2). Cette étude a également montré que la prise quotidienne pendant plus de 5 ans a été également associée à un RR de 1,6; 95% CI, 1,1-2,5, et que les amplitudes de risque étaient généralement plus élevées chez les femmes âgées de 20 à 39 ans [35].

Selon les résultats d'une récente revue systématique de la littérature, publiés en 2018, concernant la contraception hormonale et cancer [36]: Une augmentation modérée du risque du cancer du sein est retrouvée en cours d'utilisation de la contraception orale oestroprogestative. Cette augmentation de risque diminue après l'arrêt de la contraception hormonale.

D'autre part, il est démontré que le risque du cancer du sein dû aux contraceptifs oraux est contre balancé par une protection pour les cancers de l'ovaire et de l'endomètre [37].

Dans notre étude, la prise de contraception orale a été retrouvée chez 57,37% des patientes. Ce résultat est en concordance avec une étude marocaine qui a retrouvé un taux de 54,76% d'utilisation des CO chez les femmes cancéreuses [38]. Et dans la série de Tajeddine [68] 44% ont pris la pilule pendant une durée de 8 ans, contre 27,5% seulement dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [67].

Chez plus de 78% de nos patientes, on note une durée d'utilisation des CO de plus de 5 ans, alors que le type de CO n'a pas été évalué dans notre étude.

## 7- Gestité et parité :

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à la parité, à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants, un rôle important dans la genèse du cancer du sein [41].

Selon une revue de la littérature élaborée par NEW ZEALAND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (NZHTA) concernant les facteurs de risque du cancer du sein chez la femme, montre que les résultats de l'ensemble des études faites sur la nulliparité versus parité ou nombre de parité, concordent avec le fait que la nulliparité est un facteur de risque du cancer du sein et que le niveau de protection est associé à l'augmentation du nombre de parité avec une réduction d'environ 0,09 du niveau du risque relatif pour chaque parité ultérieure [39].

Aujourd'hui, il est largement reconnu que la grossesse a un double effet en termes de risque du cancer du sein. Ce risque semble être augmenté immédiatement après la grossesse, avec un risque relatif de 2 à 3 pendant les trois premières années, puis diminuer graduellement à distance de celle-ci avec un effet protecteur à long terme [40].

Certains ont émis l'hypothèse que l'élévation des taux d'œstradiol et de progestérone associé à la grossesse exerçait un effet délétère immédiat qui faisait place, après 10 ans, à un effet protecteur de la grossesse [41].

Dans une étude cas-témoins, l'âge plus avancé lors du premier accouchement était le facteur de risque le plus important de cancer du sein, avec un risque relatif de plus de six fois (OR, 6,34; IC à 95%, 2,04-27) [42].

Le risque relatif pour les femmes avec un âge de la première grossesse > 35 ans a été mesuré et se situe entre 2,25 et 3,7 par rapport aux femmes ayant une première grossesse entre 20 et 30 ans [43, 44]. Cet effet s'applique en particulier aux

cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs [45] et ceux diagnostiqués après la ménopause [46].

Selon les auteurs, les femmes accouchant pour la première fois après 30 ans ont un risque 5 fois plus élevé que celles accouchant avant 20 ans [47,48].

Une explication de ces résultats est qu'un début de grossesse à terme réduit le risque de formation de tumeurs, mais à un âge plus avancé, il peut favoriser la croissance de cellules tumorales existantes [46]. Cependant, une 1<sup>ère</sup> grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein [49] du fait d'une augmentation de la durée entre le début de la puberté et de la 1<sup>ère</sup> grossesse à terme.

Les grossesses interrompues même si elles surviennent à un âge jeune, n'entraînent pas de diminution du risque de cancer mammaire. Dans la plupart des séries publiées, leur impact sur le risque de cancer mammaire est nul [45,50].

Dans notre série, 22,90% des patientes étaient primipares, la multiparité a été retrouvée chez 63,50% et 13,60% étaient nullipares.

## **8- Allaitement :**

L'allaitement est un facteur de protection contre le cancer du sein, et de nombreux chercheurs ont souligné le rôle de la lactation dans la prévention du cancer du sein [51,52]. L'effet protecteur de l'allaitement semble plus important chez les femmes qui ont eu de longues périodes d'allaitement au cours de leur vie, en particulier en cas de mutation BRCA1. En revanche, pour celles porteuses d'une mutation BRCA2, l'allaitement ne semble pas associé à une réduction significative du risque de survenue d'un cancer du sein [53].

Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans l'effet protecteur de l'allaitement: anovulation, différenciation cellulaire des cellules mammaires et excrétion dans le lait des cancérogènes du sein. Le résultat d'une étude

cas-témoins a montré que la combinaison de deux facteurs de protection (deux accouchements ou plus et une lactation pendant plus de 13 mois) pouvait réduire le risque de développer un cancer du sein jusqu'à 50% [54].

Selon la littérature, le risque de cancer du sein serait réduit de moitié pour les femmes allaitant plus de 24 mois leur enfant par rapport à celles allaitant un à six mois [47] et de 33 %, par rapport à celles jamais allaité [55]. Une diminution significative de ce risque de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois et serait de 3 % après un allaitement d'une durée de 5 mois, et donc pour bénéficier d'une protection minimale, l'allaitement doit durer au moins 5 mois [55]. Cette diminution significative est corrélée au nombre de mois d'allaitement et au nombre d'enfants allaités. L'organisation mondiale de la santé recommande une durée d'allaitement de 6 mois pour des raisons pédiatriques et non carcinologiques [106].

Trois études rétrospectives nord-américaines récentes ont révélé une réduction du risque de 30 à 80% chez les femmes âgées de 50 à 79 ans ayant allaité leurs enfants [56][57]. Par ailleurs, l'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [58].

Cependant, pour Freudenhein et al, cet effet protecteur est faible et ne s'observe que pour des durées d'allaitement longues (> 20 mois) [59]. Et selon d'autres auteurs, il n'est retrouvé que chez des femmes multipares ayant allaité au moins 12 mois.

Dans notre étude, 66.89% de nos patientes étaient allaitantes, la durée de l'allaitement n'a pas été étudiée, donc l'analyse de ce paramètre dans notre série n'est pas complète.

## **II. Les aspects cliniques du cancer du sein :**

### **1- Circonstances de découverte :**

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle-même d'un nodule du sein. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement mamelonnaire, une mastodynne, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein.

#### ➤ Le nodule :

Selon CHAN [61], 83% des patientes avaient découvert un nodule du sein à l'autopalpation, alors que dans 10% des cas, la tumeur était découverte suite à l'apparition d'autres signes.

Dans l'étude effectuée par FOXCORT [62], la tumeur était découverte suite à l'autopalpation d'un nodule dans 72%, alors que pour MINTZER [63] ce taux était de 87%.

D'après BAKKALI [64] et BOUAMAMA [65], la forme nodulaire était également la plus fréquente et représentait 90% des cas.

Dans notre série, le nodule du sein était le signe clinique révélateur dans 75.96% des cas ce qui concorde avec les résultats de l'INO (70%) [66], ceux de la Maternité Lalla Meriem de Casablanca (58,9%) [67], de la série de Tajeddine (76%) [68] et les résultats de Ben Ahmed en Tunisie (80%) [69].

### **2- Délai de consultation :**

C'est le temps écoulé entre le premier signe de la maladie et la date de la première consultation chez un médecin.

Dans notre étude, ce délai était en moyenne 7 mois avec un minimum de 15 jours et un maximum de 40 mois. Ce délai tardif serait dû dans les pays en voie de développement au manque de moyens et d'accès aux structures sanitaires ; dans les

pays développés, il serait dû à une insuffisance de sensibilisation de la population jeune contre ce cancer.

En comparaison aux données de la littérature, ce délai était de 8 mois en 2012 et de 10 mois en 2008 dans les séries marocaine respectivement [70],[71], en Maghreb on trouve le même délai (6 mois )en Algérie chez BARAKAT [72], et en Tunisie[73] , à l'échelle international, 7 mois en Mexico[74] .

En revanche, la France et les États-Unis rapportent des délais de 34 jours [75] et 48 jours, [76] respectivement. Des études dans d'autres pays à revenu faible comme le Brésil et la Malaisie ont rapporté des retards de 7,6 mois [77] et de 5,5 mois [78], respectivement, similaires à nos résultats.

**Tableau 8 : Répartition selon le Délai moyen de consultation par mois dans les différentes séries.**

<b>Etude</b>	<b>Délai moyen de consultation par mois</b>
Tunisie	8 mois
KAHLAIN	6 mois
Z.BENBRAHIM	6 mois et 21 jours
Tajeddine	15 mois
Notre série	7 mois

Le délai de consultation a été supérieur à 3 mois dans 50% des cas dans une étude Tunisienne [79], dans 96,8% des cas dans l'étude de KAHLAIN au COIR [80], dans 90,2% des cas à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [67], et dans 88% des cas dans la série de Tajeddine [68]. Dans notre étude, presque 70% de nos patientes avaient un délai de consultation  $> 3$  mois et 10% avaient un délai  $\geq 18$  mois. Ce qui signe la consultation à un stade déjà avancé pour la majorité de nos patientes.

### 3- Siège de la tumeur :

Pour la majorité des auteurs, le cancer du sein est unilatéral et survient le plus souvent au niveau du sein gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% -2% des cas).

Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro- externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro- externe du sein [81].

Selon l'INO [66], l'atteinte du sein gauche représente 56% de même que l'étude tunisienne faite en 2002 avec un taux de 51,2%.

Dans notre série, le siège a été dans 95.46% unilatéral avec une prédominance du côté gauche dans 55.10% des cas. La topographie retrouvée dans notre série concorde avec celle retrouvée dans la littérature. Cependant le siège précis par rapport au quadrant atteint été manquant dans notre série.

### 4- Taille clinique de la tumeur :

La taille tumorale a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus volumineuse. La taille de la tumeur du sein à une place primordiale tant dans l'indication d'un traitement conservateur que dans la reconstruction mammaire. Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique que le sein, il peut paraître paradoxal qu'une majorité de patientes consultent à un stade évolué de la maladie.

La taille tumorale est donc un facteur pronostique important et se trouve en corrélation directe avec le taux de survie [82]. Les patientes ayant des tumeurs plus petites ont alors une meilleure survie.

La taille tumorale moyenne au diagnostic a été de 5,5 cm dans l'étude de KAHLAIN au COIR [80], de 6 cm [1-20 cm] dans l'étude de Z.Benbrahim [83], et de 6.76 cm dans la série de Tajjedine [68]. Dans notre série la taille moyenne a été de

4.55 cm, Les tumeurs entre 2 et 5 centimètres ont représenté la majorité des tumeurs : 44.18 % des cas contre 22.85 % des tumeurs dont la taille  $\leq$  2 centimètres.

## 5- Aires ganglionnaires :

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, après chaque examen du sein.

La présence d'une atteinte ganglionnaire constitue le deuxième facteur pronostique par ordre d'importance, de façon globale et dans chaque stade T.

De nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. La survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et est de 25 à 30 % en présence d'envahissement néoplasique des ganglions [84].

La plupart des patientes atteintes d'une tumeur évoluée du sein se présentent avec un envahissement ganglionnaire cliniquement décelable. Le taux des adénopathies cliniques dans notre étude était de 34.24%, ce taux était de 56% dans l'étude de Tajeddine [68] et de 65.7% dans la série de KARIMI [67].

**III. Examens paracliniques :** Les procédures d'imagerie diagnostique du cancer du sein prennent leur place après l'examen clinique locorégional. La mammographie aidée parfois par l'échographie en est le pilier. Les autres techniques (IRM, TDM, mammo-scintigraphie ...) ne sont indiquées qu'en cas de mauvaise performance des techniques de référence. Toutefois, L'imagerie a ses limites, et devant un tableau clinique suspect de malignité, une imagerie normale ou non contributive ne devrait pas empêcher le recours impératifs à la biopsie de la lésion suspecte cliniquement.

#### **1- Mammographie :**

C'est un examen essentiel, réalisé durant les 10 premiers jours du cycle. Elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, de profil, des prolongements axillaires, et au besoin complémentée par des clichés centrés agrandis.

Le diagnostic radiologique est essentiellement basé sur la mammographie, l'analyse de sa capacité pour déceler les lésions malignes est effectuée impérativement au moyen des outils médico-statistique, principalement la sensibilité et la spécificité.

La sensibilité de la mammographie dans les études randomisées est comprise entre 68 et 88 %, maximale dans les seins gras, mais diminuant dans les seins denses et chez les femmes les plus jeunes [85,86]. La spécificité de la mammographie dans les études randomisées est comprise entre 82 et 93 % [85,86], faible lorsque les seins sont denses ou hétérogènes.

On pourra ainsi mettre en évidence des opacités stellaires et spiculées, représentation mammographique la plus fréquente et la plus suspecte, des microcalcifications dont on s'attachera à décrire le nombre, la forme, le caractère polymorphe, les asymétries de densité, les désorganisations architecturales et les anomalies de téguments.

Ces images sont classées en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique suivant la classification BI-RADS (Brest Imaging Reporting and Data System) de l'ACR [87].

La classification BI-RADS de l'ACR est une classification validée par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (l'ANAES) qui a été mise en évidence par les experts de l'American College of Radiology pour pouvoir homogénéiser la présentation des résultats des mammographies.

En mammographie, la masse à contours indistincts est le mode de présentation le plus fréquent des cancers de sein HER2+ : 42 % de la série de Taneja et al. [88].

La présence de calcifications (polymorphes, dans la masse ou en amas de distribution segmentaire) est significativement associée à un statut HER2+, leur présence, corrélée à la composante intracanalair associée, peut prédire un statut HER2+ quand le score HER2 est équivoque 2+ sur la microbiopsie (en immunohistochimie) [89].

Dans notre étude toutes les patientes ont bénéficiés d'une mammographie bilatérale, 77% des lésions mammographiques étaient ACR 5 selon la classification ACR, suivie par les lésions ACR4 dans 23% des cas, les caractéristiques radiologiques n'ont pas été précisés.

## 2- Echographie :

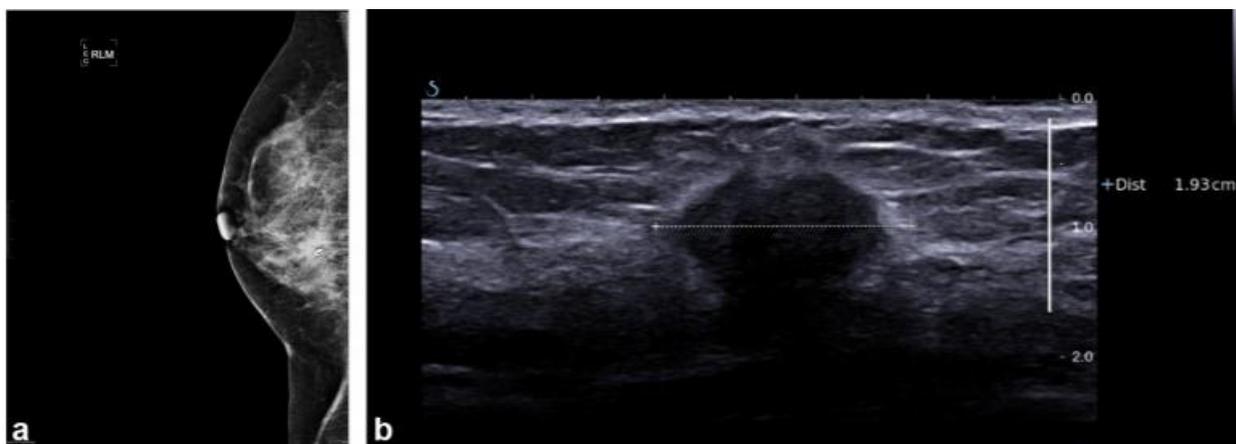
L'échographie mammaire est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie. C'est dans les zones de densité accrue chez la femme jeune et en cas de tumeurs kystiques que l'échographie apporte plus de renseignements.

➤ Indications de l'échographie mammaire [92] :

- Diagnostic d'une image mammographique ambiguë, notamment infraclinique.
- Opacité mammographique apparemment bénigne.

- Présence d'un élément palpable et mammographie occulte.
- Microcalcifications ambiguës.
- Bilan préthérapeutique d'un cancer.
- Exploration du sein porteur d'une prothèse.
- Surveillance du sein traité pour cancer.
- Sein inflammatoire.

En échographie, pour les cancers de sein HER2+ on observe une masse irrégulière, dont les bords sont diversement décrits dans la littérature, mais on sait combien l'appréciation des contours dépend de l'appareillage et de la lecture de l'opérateur: bords significativement indistincts dans 94 % des masses pour Au-Yong et al. [91], mais spiculés dans 56 % des cas de Wang et al. [90].



**Figure 12** : Quarante-sept ans, masse palpable. Carcinome canalaire infiltrant (CCI) HER2+ (non luminal). a : mammographie, profil (postclip avant chimiothérapie néoadjuvante): masse à bord indistinct, présence de quelques microcalcifications polymorphes ; b : : échographie : masse de 20 mm ovale à bord indistinct [93].

### 3- Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM a une excellente sensibilité dans le diagnostic de cancer du sein, supérieure à 90 % pour les cancers invasifs. En revanche, la spécificité est moyenne avec des chiffres variant entre 40 et 80%. Du fait de cette spécificité moyenne, pour garder une valeur prédictive positive acceptable, l'utilisation de l'IRM en dépistage ne peut être envisagée que dans la population de patientes ayant une prévalence de cancer élevée, et pour laquelle la mammographie est en difficulté [95].

Elle reste un examen de deuxième intention en aval de la mammographie et de l'échographie, ses indications, selon European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA) sont [94] :

- Les indications d'un cancer du sein diagnostiqué sont :
  - patiente de moins de 60 ans avec une discordance d'au moins 1 cm en taille entre la mammographie et l'échographie, avec impact attendu sur la décision thérapeutique.
  - patiente programmée pour un traitement complémentaire par irradiation partielle sur les données de l'examen clinique et de l'imagerie conventionnelle.
  - patiente jeune de moins de 40 ans.
  - dissociation radio-clinique (ex : diagnostic clinique de cancer avec mammographie normale).

### 4- Biopsie mammaire :

Elle est réalisée par le médecin radiologue ou gynécologue, souvent accompagnée par une échographie pour guider l'aiguille dans la tumeur. Selon la taille du nodule découvert, le prélèvement s'effectue soit à l'aide d'un pistolet pour l'obtention des fragments de petites tailles (microbiopsie), soit par une chirurgie au bloc opératoire pour la plus grande taille (macrobiopsie).

Dans notre étude la microbiopsie au tru-cut a été réalisée chez 85% des cas. Alors que la biopsie chirurgicale a été effectuée chez 2.27%, cet élément n'a pas été précisé chez 9.30%.

#### 5- Examen extemporané :

C'est l'examen permettant de porter au cours de l'intervention un diagnostic fiable de malignité, ce qui présente un intérêt considérable en terme de stratégie thérapeutique et de contrôle du geste chirurgical.

Le rôle de cet examen est de conditionner l'attitude thérapeutique immédiate, au cours de la même anesthésie en guidant le geste opératoire et en fournissant un diagnostic histologique rapide de la tumeur afin de réaliser un curage axillaire en cas de nature carcinomateuse infiltrante et élargir éventuellement le geste mammaire [96].

#### **IV. Examen anatomopathologique :**

##### **1- Taille de la tumeur :**

Dans notre étude, la taille histologique de la tumeur a variée entre 1 cm et 11,5 cm. La taille moyenne était de 4,27 cm avec un écart-type de 1,46 cm. Cela concorde avec les résultats trouvés en Tunisie où la taille tumorale histologique variait entre 1 à 105 mm avec une moyenne de 31 mm et une taille moyenne de tumeur de 3,2 cm en Arabie Saoudite [97,104].

Cependant, le carcinome mammaire dans notre série se caractérisait par un mauvais pronostic avec une taille tumorale histologique moyenne nettement supérieure à la taille tumorale histologique moyenne rapportée dans les pays occidentaux (25-26 mm) [98,99].

Dans la série d'Al-Thoubaity[104], dans les cancers HER2+ ; 35.3% des patientes avaient une taille < 2 cm, 47.1% entre 2 et 5 cm et 17.6% avaient une taille > 5 cm, Il est également important de noter que dans cette étude, 42,6% des patients avaient une taille de tumeur < 2 cm, tout type confondu alors que dans des pays comme les États-Unis et la Pologne, elle est de 58,4% et 51,9%, respectivement [100,101].

Dans notre étude, la répartition des patientes selon la taille tumorale était comme suit : 15.52% (<2 cm), 46.81% (entre 2 et 5 cm), 29.19% (> 5 cm), cet élément n'était précis chez 8.48% des patientes.

Characteristics	Luminal A	Luminal B	HER-2 positive	Triple negative	Total
Total	434 (58.5%)	104 (14%)	85 (11.5%)	117 (16%)	740(100%)
Age (years)					
≤50	236 (54.3%)	61 (58.7%)	50 (58.8%)	90 (76.9%)	437(59%)
> 50	198 (45.7%)	43 (41.3%)	35 (41.2%)	27(23.1%)	303(41%)
Tumor size (cm)					
≤2	221(50.9%)	32(30.8%)	30(35.3%)	32 (27.4%)	315(42.6%)
> 2 – ≤ 5	200 (46.1%)	52 (50%)	40(47.1%)	70 (59.8%)	362(48.9%)
> 5	13 (3%)	20(19.2%)	15 (17.6%)	15(12.8%)	63(8.5%)
HER-2					
Negative	192(44.2%)	20(19.2%)	15(17.7%)	20(17.1%)	247(33.4%)
Positive					
1-3	52(12%)	50(48.1%)	50(58.8%)	50(42.7%)	202(27.3%)
> 4	190(43.8%)	34(2.7%)	20(23.5%)	47(40.2%)	291(39.3%)

**Figure 13** : Répartition selon la taille tumorale dans la série d'Al-Thoubaity.

## 2- Type histologique :

Le type histologique joue un rôle très important dans le pronostic de la maladie. L'OMS a proposé en 2012 [102] une classification des tumeurs malignes du sein qui a été adoptée par la plupart des équipes dans le monde. La figure ci-dessous expose la classification des tumeurs du sein proposée par l'OMS en 2012.

Les carcinomes canaux infiltrants, actuellement appelés carcinomes infiltrants de type non spécifique.

En général, le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représente 70 à 80% des cancers infiltrants, en 2ème rang on le trouve le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représentant ainsi 5 à 15 % des cancers infiltrants.

Cela ne s'applique pas dans les cancers de sein avec surexpression HER2 ou le type histologique dans la quasi-totalité des cas est le carcinome canalaire infiltrant alors que plus de 95 % des carcinomes lobulaires expriment le récepteur d'oestrogènes et ne surexpriment pas HER2 [103].

Selon une étude égyptienne [105], tous les carcinomes avec surexpression HER2 était de type canalaire infiltrant, et 98,8% dans la série Thoubaity [104].

Cela se concorde avec notre étude où le carcinome canalaire infiltrant était prédominant représentant 98,19%, le carcinome lobulaire infiltrant n'était présent que chez 3 patientes, soit 0,68%.

### 3- Grade SBR :

Le système de grading utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson modifié par Elston et Ellis, nommé aujourd'hui le grade de Nottingham.

C'est un grade histopronostique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative qui se base sur la différenciation tumorale, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique. Chaque paramètre est coté de 1 à 3 et le grade associant les trois paramètres, sera de 3 à 9 : le grade I (3, 4, 5) de bon pronostic, le grade II (6, 7) de pronostic intermédiaire et le grade III (8, 9) de pronostic défavorable [107].

Lors d'une étude portant sur 2219 patientes ayant fait l'objet d'un suivi de plus de 111 mois, Rakha et ses collègues ont démontré que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade; plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostique indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale et la survie sans récurrence [108].

Hoff et al ont démontré dans leur série que les tumeurs de haut grade étaient plus susceptibles d'avoir un statut HER2 positif que les tumeurs de bas grade, et par conséquent, la présence d'une amplification HER2 dans un carcinome canalaire invasif de grade 1 SBR devrait inciter à réévaluer la tumeur afin d'exclure la possibilité d'une erreur de classification [109]. De même, d'autres études ont également trouvé une corrélation statistiquement significative entre le statut HER2 positif et un grade histologique élevé [110-111].

Dans notre étude, Les tumeurs grade III représentaient 58,05% ce qui concorde avec la série d'Al-Thoubaity [104] ou le grade III chez les patientes avec surexpression HER 2 était prédominant, représentant ainsi 58,8%.

#### **4- Le marqueur de prolifération Ki67 :**

L'anticorps Ki67 est un marqueur de prolifération exprimé par les cellules en cycle (phases G1, G2, S, M). Des études récentes concordent pour montrer la valeur pronostique défavorable d'un index Ki67 élevé. De nombreuses études sont en cours pour améliorer la standardisation de la lecture et le choix du seuil de positivité (entre 10 à 20% selon les études).

De même, les CS avec Ki-67 > 14% au niveau des cellules tumorales ont un risque de récurrence locale ou de métastases plus élevé, impactant sur les survies, globale et sans progression [112].

Ce cut-off de 14% a conduit à la discrimination entre CS moléculaires luminaux A et B par Chang et al qui ont utilisé la combinaison du taux de Ki-67, de l'expression des récepteurs hormonaux et du statut HER 2 neu [113].

De même, deux méta-analyses ont reporté une association statistiquement significative entre une expression élevée de Ki67 et un risque accru de rechute et de décès liés au cancer du sein [114, 115].

Dans notre série, Les tumeurs avaient un index de prolifération élevé >20% sont prédominant représentent ainsi 39,45%.

#### **5- Emboles vasculaires :**

La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leurs présences favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [116,117, 118]. Elles constituent un facteur de risque de récurrence locale [119].

Une étude menée à Rabat en 2016 [120], a montré que le groupe luminal B est corrélé à un pourcentage élevé d'emboles vasculaires (44,4%) et d'envahissement ganglionnaire (73,9%), puis le groupe HER2+ s'associe à un taux élevé de grade histologique III (39,5%) et d'emboles vasculaires (42,1%).

Dans notre série, la recherche d'emboles tumoraux a été précisée chez 376 patientes dont 111 étaient positifs soit un taux de 25,17%.

## 6- Envahissement ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire est un bon indicateur de la survie à long terme (fig 15) [121,122].

La mortalité, chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire, est 4 à 8 fois plus élevée que celle en absence d'atteinte ganglionnaire [121-123-124].

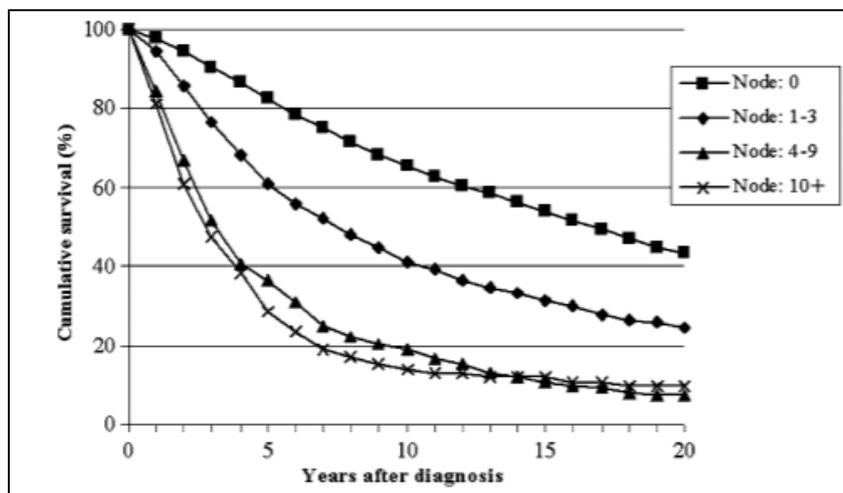
Le pronostic est aussi lié au nombre de ganglions envahis et plus particulièrement le nombre de ganglions atteints et le rapport de nombre de ganglions atteints sur celui de ganglions prélevés. Ceci dit, que les patientes ayant 10 ganglions axillaires ou plus ont 70 % de plus de décès à 10 ans que pour celles ayant 1 à 3 ganglions [122].

Certaines études, ont conclu à une forte corrélation entre le sous-type HER2 enrichi et la présence d'envahissement ganglionnaire [113, 125], bien que d'autres n'ont pas permis de déceler une telle association [126-127].

Dans notre étude, L'envahissement ganglionnaire a été retrouvé histologiquement sur pièce chirurgicale chez 273 patientes, soit 61,90%.

L'envahissement ganglionnaire était présent chez 61,9%, cela concorde avec les résultats de la série d'Al-Thoubaity (82,3%) et la série d'Abbass Fouad (66,7%). [104-128]

Ces résultats montrent une corrélation étroite entre les groupes moléculaires luminal B et HER2+ avec l'envahissement ganglionnaire ce qui n'est pas le cas avec le groupe basal-like, cela est concordant avec les travaux de Carey et al. [129].



**Figure 14** : Taux de survie cumulé des patientes atteintes de cancer du sein diagnostiquées dans le sud des Pays-Bas entre 1970 et 1994 et suivies jusqu'en 2004 [107].

## 7- Statut des récepteurs hormonaux :

La superfamille des récepteurs stéroïdiens nucléaires (NSR) [130], est essentielle pour la vie humaine et la reproduction. De même, la capacité du cancer du sein à subvertir le rôle positif des NSR dans les tissus normaux pour améliorer sa survie, est devenue une vulnérabilité dans l'application des thérapies [131].

Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone (RE et RP) sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormonodépendance du cancer du sein.

Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes [132].

Le récepteur d'androgène joue également un rôle dans la carcinogène du cancer du sein, mais sa valeur pronostique n'est pas encore claire. L'AR est un facteur de

transcription nucléaire activé par un ligand, il est également un membre de la superfamille NSR [133].

Ces récepteurs sont présents dans près de 80% des cancers du sein contrairement à seulement 15–25% des cellules épithéliales mammaires normales [134].

On estime qu'environ 65% des cancers du sein sont positifs pour ER et PR (ER+/PR+) et que près de 13% ne sont positifs que pour ER (ER+/PR-). Seulement 2% des cancers du sein sont négatifs pour ER et positifs pour PR (ER-/PR+) [134].

McGuire et al ont confirmé que le statut ER représente l'un des facteurs pronostiques parmi les plus importants en cancer du sein [135], alors que jusqu'à présent, PR n'a pas été démontré comme un facteur prédictif de réponse au traitement antihormonal [136,137]. Cependant, plusieurs études ont démontré que PR représenterait un facteur pronostique indépendant, ayant une valeur moindre que celle de l'ER [138, 139, 140].

Face au nombre croissant d'opinions contradictoires à propos de seuil de positivité des récepteurs hormonaux, les principaux experts mondiaux se sont réunis dans le cadre de la conférence de St-Gallen en 2009 afin de discuter des seuils de positivité de ER et d'émettre des recommandations en fonction de l'évidence disponible [141]. Ces recommandations furent ensuite entérinées par l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et le College of American Pathologists (CAP) en 2010 puis publiées dans le Journal of Clinical Oncology en 2010 [146]. Après avoir fait une analyse détaillée de la littérature, les experts ont recommandé qu'un seuil de 1% plutôt que de 10% soit utilisé pour déterminer la positivité d'une tumeur aux récepteurs hormonaux tout en indiquant l'obligation d'effectuer ces tests en présence de 2 contrôles [142].

La relation inverse entre le statut HER-2 et les récepteurs hormonaux a été largement décrite dans la littérature [143, 144, 145, 146, 147], Il était démontré que les tumeurs ER/PR positives présentaient une faible incidence de surexpression HER-2/neu (9,6%), tandis que 31,2% des tumeurs ER-/PR-négatives étaient HER-2/neu positives par FISH.

Les récepteurs hormonaux (RH) étaient retrouvés chez 70,75% des patientes contre 29,25% de récepteurs hormonaux négatifs. Ils étaient recherchés chez toutes patientes.

## **8- Statut de l'oncogène HER2 :**

### **8-1 Biologie de l'HER2:**

HER2 (aussi appelé c-erbB2 ou neu) est un facteur oncogène de la croissance, de la survie, de l'invasion et de métastase du cancer du sein. C'est un membre des récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR), famille des récepteurs transmembranaires tyrosine kinases, il diffère des autres membres de la famille par l'absence du domaine liant le ligand.

La kinase HER2 est principalement activée par dimérisation avec d'autres membres de la famille HER, avec HER3 représentant le partenaire de dimérisation préférentiel, bien que lorsque HER2 est présent en quantité excessive, il peut se dimériser avec d'autres molécules HER2.

La portion tyrosine kinase de HER3 est défectueuse, mais HER3 est capable de lier les ligands de la famille de la néuréguline et de traiter d'autres membres de la famille. En revanche, HER2 est incapable de lier ces ligands.

Après la dimérisation, l'activation de la kinase se produit et entraîne de nombreux effets en aval. Ces effets comprennent l'activation des voies de prolifération et de survie, médiées par la voie intracellulaire PI3K/Akt/mTOR et la voie de la protéine kinase activée par mitogène (MAPK).

## 8-2 Pathologie de l'HER2 :

L'amplification HER2 peut être testée de plusieurs façons. La protéine de surface des cellules HER2 peut être évaluée par immunohistochimie (IHC; utilisant un système de notation 0, 1+, 2+, 3+) ou le nombre de copie d'ADN d'HER2 qui peut être évaluée par hybridation in situ de fluorescence (FISH).

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et le College of American Pathologists (CAP) ont publié une ligne directrice conjointe pour l'évaluation de HER2 qui représente la norme actuelle de soins.

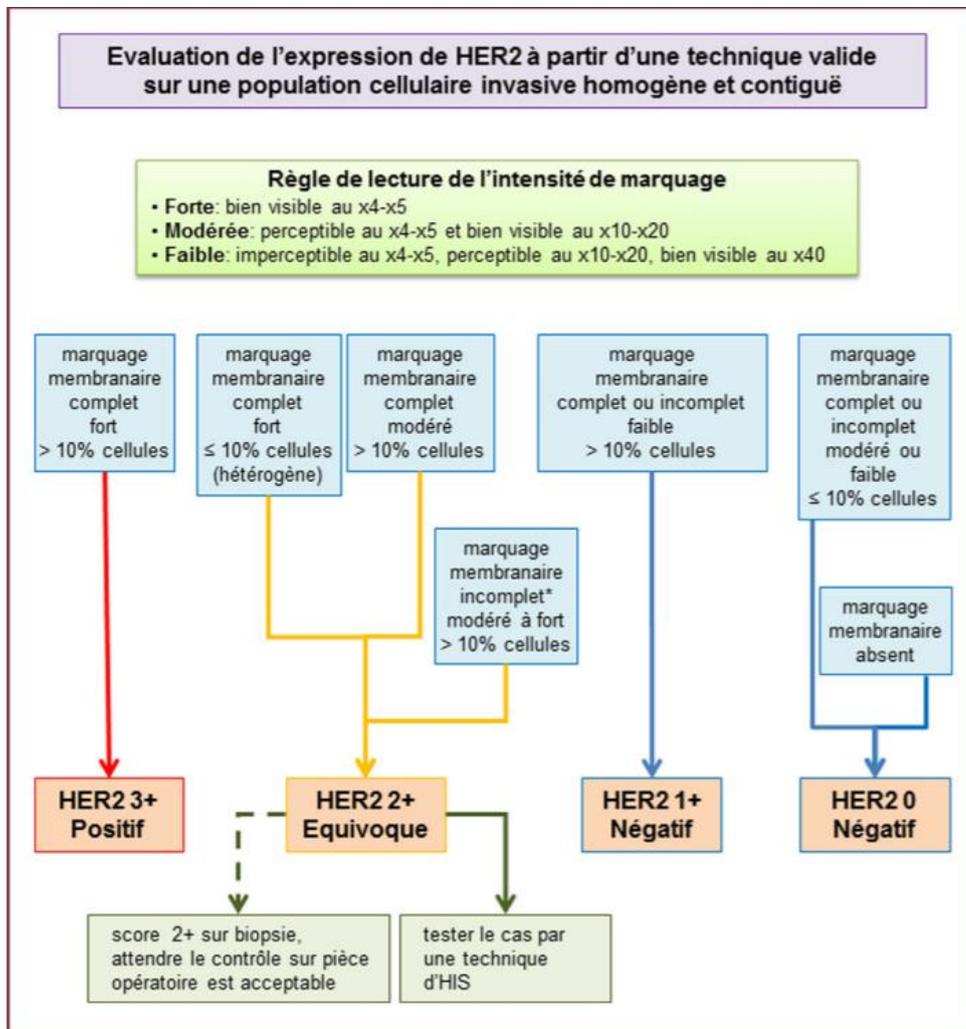
Ces recommandations (modifiées à partir de Wolff et ces collègues) sont présentées dans la figure suivante:

### Key Recommendations for Oncologists

- Must request HER2 testing on every primary invasive breast cancer (and on metastatic site, if stage IV and if specimen available) from a patient with breast cancer to guide decision to pursue HER2-targeted therapy. This should be especially considered for a patient who previously tested HER2 negative in a primary tumor and presents with disease recurrence with clinical behavior suggestive of HER2-positive or triple-negative disease.
- Should recommend HER2-targeted therapy if HER2 test result is positive, if there is no apparent histopathologic discordance with HER2 testing, and if clinically appropriate. If the pathologist or oncologist observes an apparent histopathologic discordance after HER2 testing, the need for additional HER2 testing should be discussed.
- Must delay decision to recommend HER2-targeted therapy if initial HER2 test result is equivocal. Reflex testing should be performed on the same specimen using the alternative test if initial HER2 test result is equivocal or on an alternative specimen.
- Must not recommend HER2-targeted therapy if HER2 test result is negative and if there is no apparent histopathologic discordance with HER2 testing. If the pathologist or oncologist observes an apparent histopathologic discordance after HER2 testing, the need for additional HER2 testing should be discussed.
- Should delay decision to recommend HER2-targeted therapy if HER2 status cannot be confirmed as positive or negative after separate HER2 tests (HER2 test result or results equivocal). The oncologist should confer with the pathologist regarding the need for additional HER2 testing on the same or another tumor specimen.
- If the HER2 test result is ultimately deemed to be equivocal, even after reflex testing with an alternative assay (i.e., if neither test is unequivocally positive), the oncologist may consider HER2-targeted therapy. The oncologist should also consider the feasibility of testing another tumor specimen to attempt to definitely establish the tumor HER2 status and guide therapeutic decisions. A clinical decision to ultimately consider HER2-targeted therapy in such cases should be individualized on the basis of patient status (comorbidities, prognosis, and so on) and patient preferences after discussing available clinical evidence.

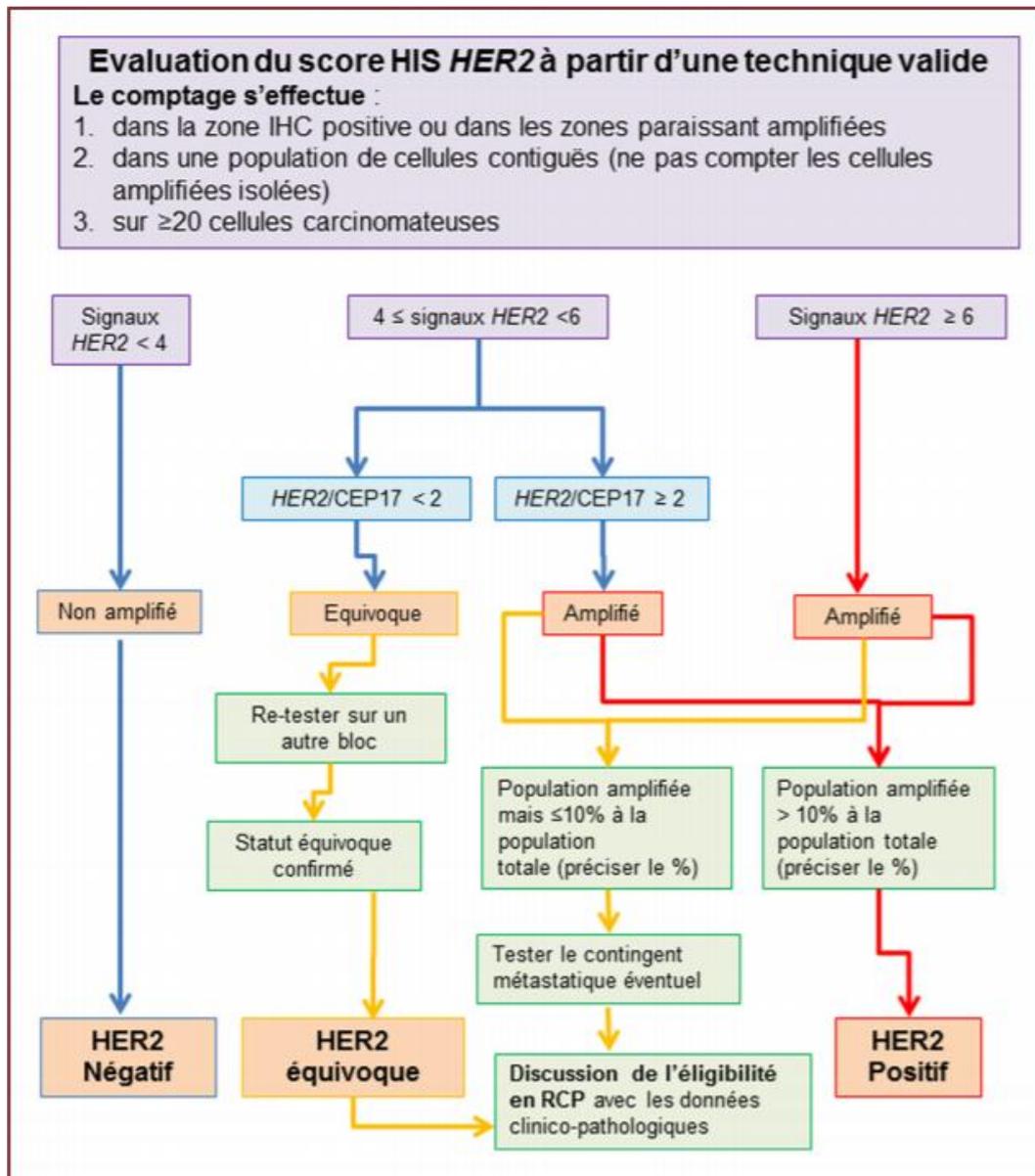
**Figure 15:** Recommandations de l'ASCO/ concernant l'évaluation de l'HER2 dans le cancer du sein.

Le groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS) en France, a proposé des algorithmes pour le diagnostic des tumeurs HER2- positives [148].



**Figure 16** : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon le GEFPICS 2014

[148].



**Figure 17** : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en FISH selon le GEPICs 2014

[148].

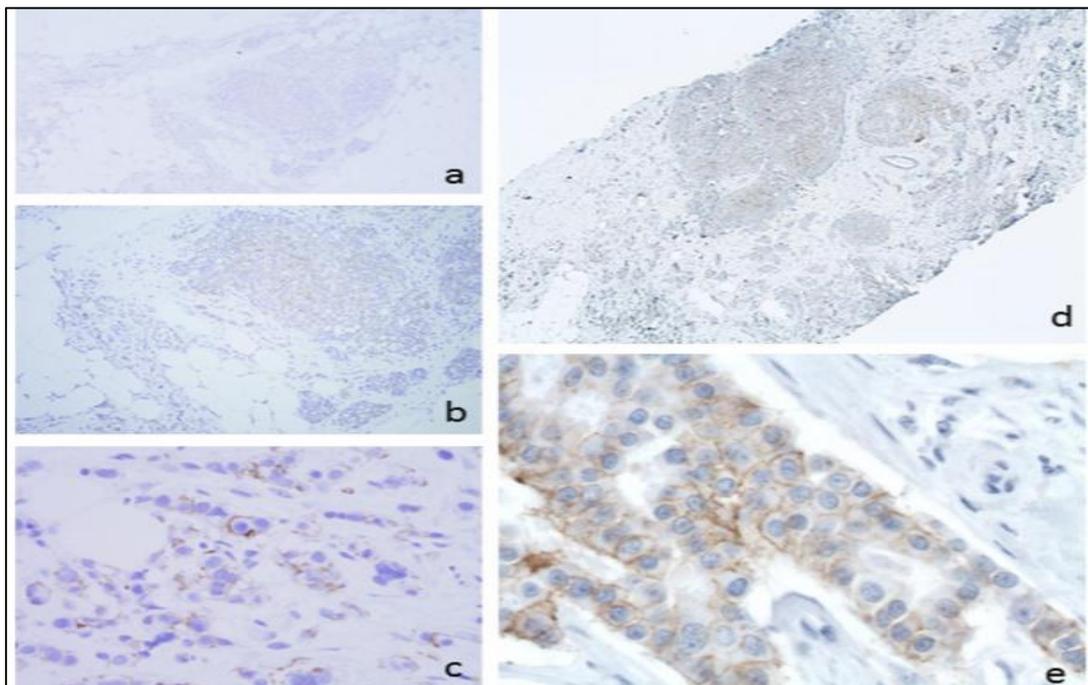
Le résultat est exprimé selon une graduation de 0 à 3+.

- S'il est de 0 ou de 1+, la recherche est négative, il n'y a pas surexpression de HER2.
- S'il est de 3+, le résultat est positif, il y a surexpression de HER2.
- Lorsque le résultat est de 2+, il est incertain. La technique dite « d'Hybridation In-Situ » est alors utilisée pour confirmer ou infirmer la surexpression HER2. Le résultat est alors soit négatif, soit positif.

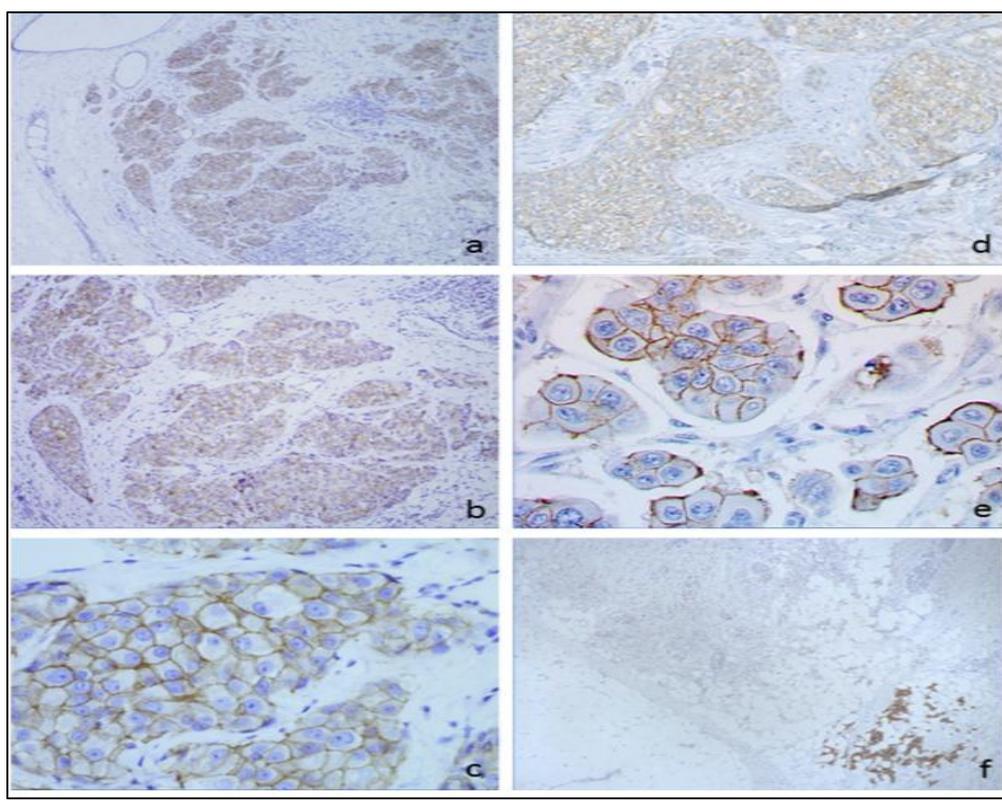
En cas de test HER2 positif, une thérapie ciblée anti-HER2 pourra alors être proposée.

**Tableau 9 : thérapie ciblée en fonction du statut HER2**

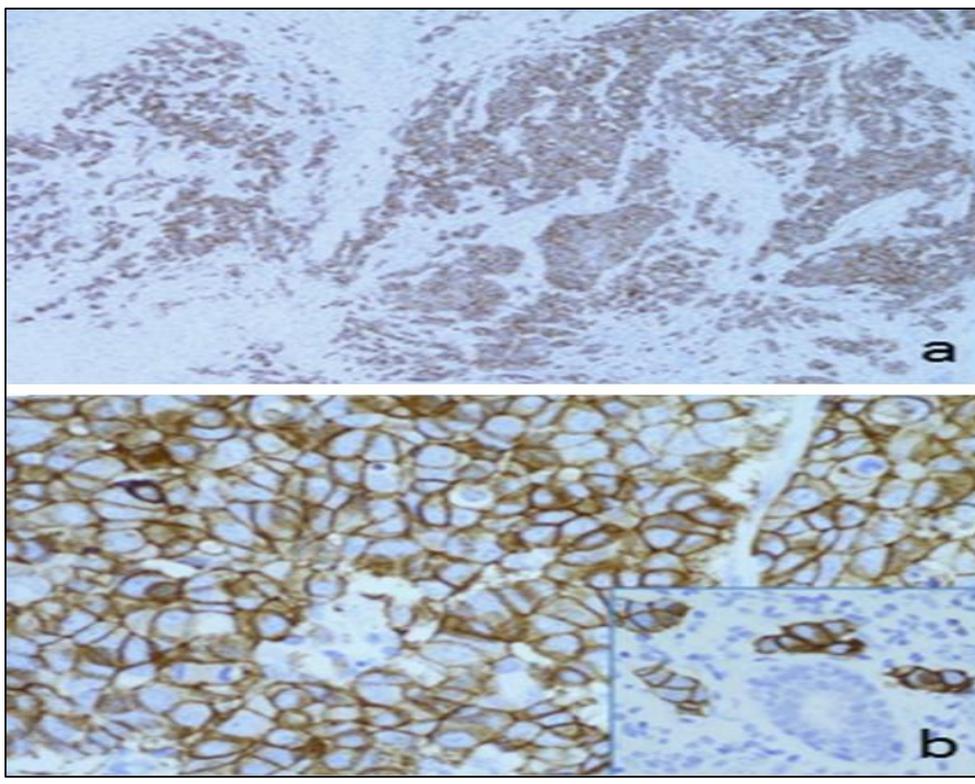
	marquage	Indication thérapeutique anti HER2
0+	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives	non
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives	non
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de $\geq$ 10% de cellules invasives	OUI, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives	oui



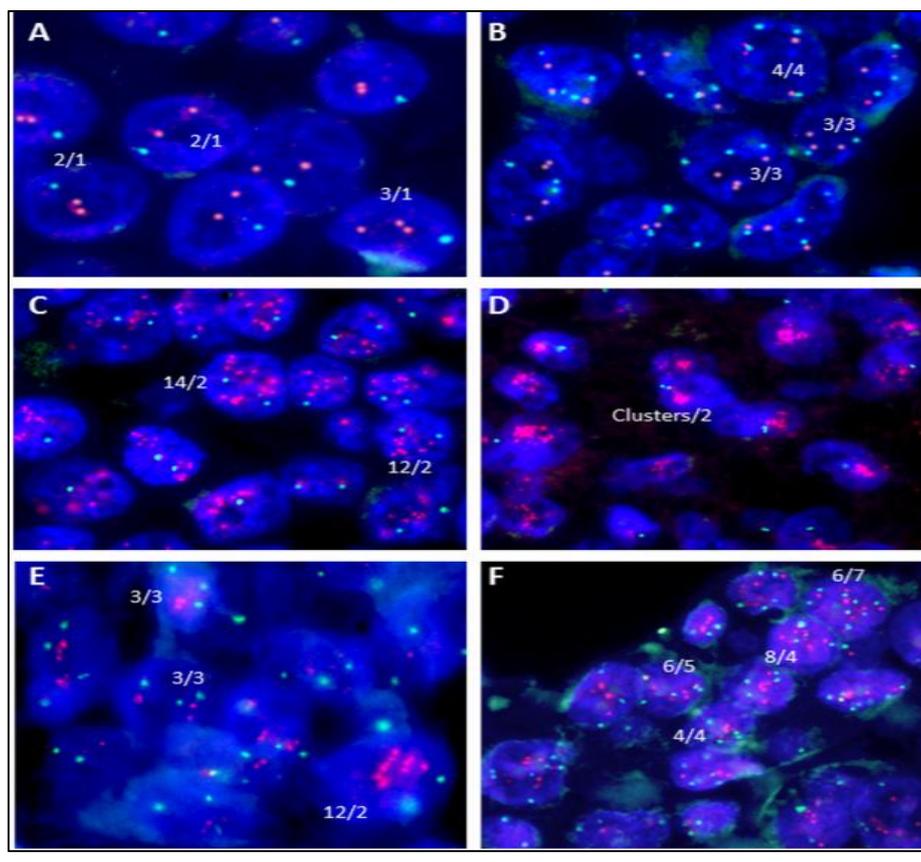
**Figure 18** : Exemples de scores IHC HER2 1+[148].



**Figure 19** : Exemples de scores IHC HER2 2+ [148].



**Figure 20** : Exemple de score IHC HER2 3+ [148].



**Figure 21** : Hybridation in situ fluorescente (FISH). Signal HER2 en rouge, CEP17 en vert [148].

### 8-3 Fréquence des CSHER2+ :

Selon la littérature, et d'après plusieurs études, il était admis que la positivité d'HER2 était présente chez 15–20% de l'ensemble du cancer de sein [149,150]. Il y a même certaines études qui estiment cette incidence à 20–25% [151].

Dans les recommandations ASCO/CAP 2013, il n'est pas suggéré de seuil de positivité attendu pour HER2. Néanmoins, il est rapporté dans la littérature que le taux moyen de positivité de HER2 est compris entre 11 et 20 %, avec des pourcentages encore plus faibles pour les tumeurs de petite taille (pT1a et pT1b : 9 % de taux de positivité) [148]. Le chiffre moyen de cas HER2 positifs en France est de 12,12 %  $\pm$  0,8 % selon l'étude HERFRANCE [152]. Dans les cancers du sein métastatiques, la prévalence de l'amplification du gène HER-2 est plus élevée et se situe autour de 30 %.

Il est important à noter que le pourcentage de positivité de HER2 est différent suivant la taille tumorale, le stade, et le type histologique (pourcentage de score 3+ : 5 % pour les carcinomes lobulaires, moins de 4 % pour les mucineux, 0 % pour les tubuleux...) [153].

Dans notre série, le pourcentage des cancers du sein HER2 + était 20.51% ce qui rejoint les pourcentages décrits dans la littérature. Le statut HER2 a été recherché chez 100% des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2 positif via un examen par immunohistochimie (IHC) chez 390 patientes, soit 88,44% de la population étudiée. Un test supplémentaire par statut de l'oncogène HER2 : méthode d'hybridation « in situ » par fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 51 autres patientes chez qui l'IHC retrouvait une expression à 2+.

## V. Profil immunohistochimique et moléculaire :

### 1- Profil moléculaire :

Sorlie et Pérou ont proposé la première taxinomie moléculaire des cancers du sein [154,155]. Elle fut obtenue par l'étude de la variation globale de l'expression de gènes de 65 tumeurs de 42 patientes sur des microarrays à ADN complémentaire portant les sondes de 8102 gènes et validée sur un set de 115 tumeurs [155,156]. Le modèle statistique dit « non supervisé » a retenu initialement 534 gènes d'intérêt. Il a permis de classer la population en cinq types moléculaires : luminal A et B, HER2, et « normal-like ». Ce dernier type fut ensuite écarté car il correspondait à un biais de sélection de certaines tumeurs contaminées par du tissu mammaire non cancéreux [157]. De même, un type luminal C fit une apparition éphémère. Les tumeurs exprimant des gènes codant pour les protéines des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules du sein furent classées dans le type dit « luminal ».

➤ Sous-type Luminal A

➤ Sous type Luminal B :

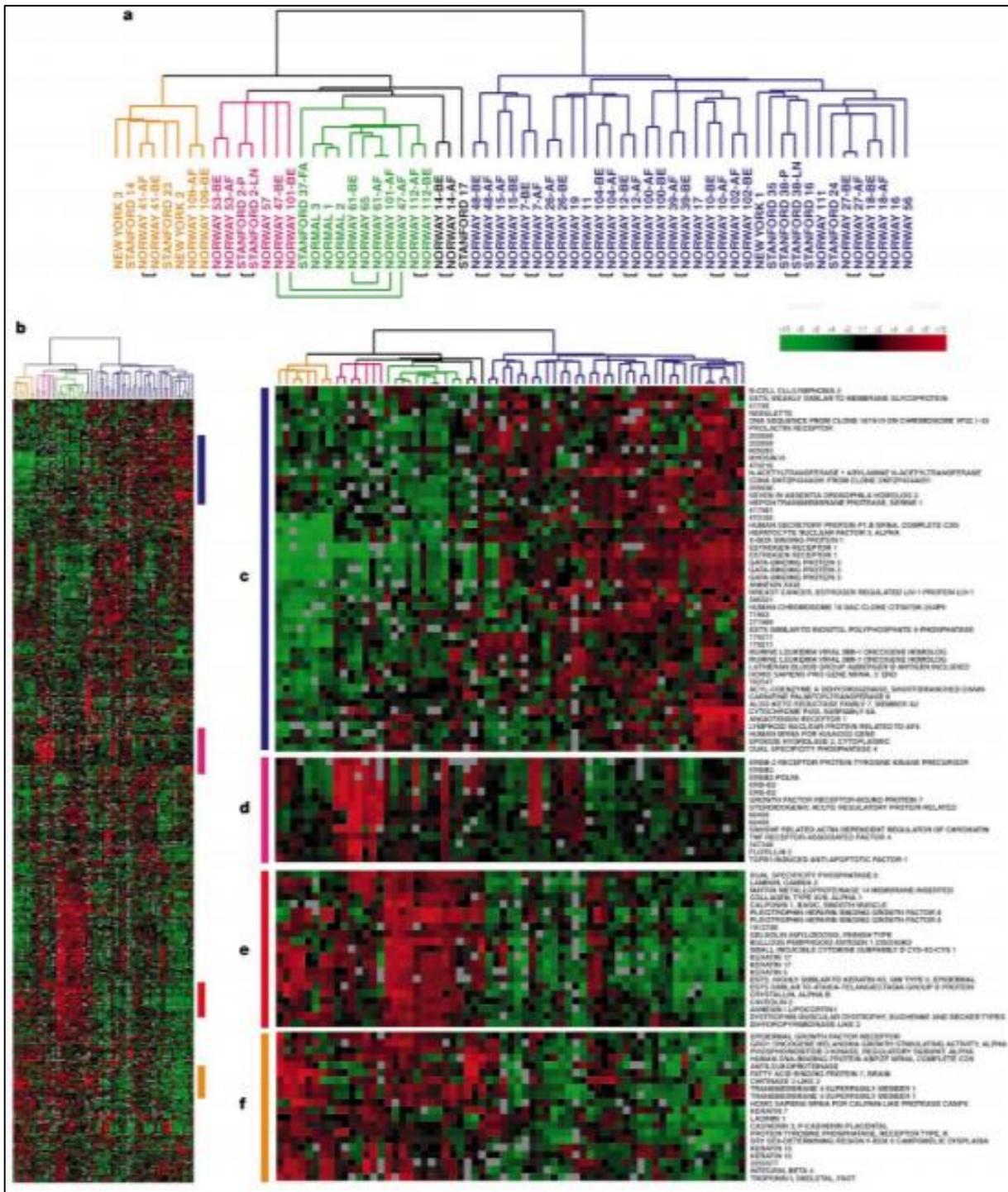
Possède le même profil immunohistochimique que le type précédant. Cependant les récepteurs à l'oestrogène sont moins exprimés en plus de la surexpression de l'HER2 et une expression plus élevée des gènes liés à la prolifération. La forte prolifération dans ce phénotype entraîne un risque relatif de rechute par rapport au sous type luminal A. Les tumeurs luminal B sont également des tumeurs hormonosensibles, mais devraient bénéficier en plus de l'introduction de la chimiothérapie. Ils représentent aussi une indication au traitement par le trastuzumab

➤ Sous type HER-2 :

Caractérisé par une forte expression de plusieurs gènes de l'amplicon ErbB2 (en particulier GRB7) et une négativité des récepteurs à l'oestrogène. Il présente également une expression élevée des gènes liés à la prolifération et une positivité de

p53. Ce sous type est associé à un mauvais pronostic et une résistance à l'hormonothérapie notamment le tamoxifène.

- Sous type Basal
- Sous type Normal



**Figure 22** : Classification moléculaire des cancers du sein [157].

Trois nouvelles catégories ont été identifiées au sein des tumeurs ER- dont la valeur pronostique et l'intérêt clinique reste à déterminer : Les tumeurs basses en claudin de phénotype proche des cellules souches (carcino-sarcomes) ; le groupe apocrine caractérisé par une activation des récepteurs aux androgènes ; et le groupe interféron-like exprimant STAT1 [158].

Molecular Subtype	Frequency (%)	ER/PR/HER2	CK5/6 EGFR	Genes of Proliferation	Characteristic Genes	Histologic Grade	TP53 Mutation	Prognosis
Basal-like	10–20	ER- PR- HER2-	+	High	KRT5, CDH3, ID4, FABP7, KRT17, TRIM29, LAMC2	High	High	Poor
HER2-enriched	10–15	ER- PR- HER2 +	+/-	High	ERBB2, GRB7	High	High	Poor
Normal breast-like	5–10	ER-/± HER2-	+	Low	PTN, CD36, FABP4, AQP7, ITGA7	Low	Low	Intermediate
Luminal A	50–60	ER+ PR+ HER2-	-	Low	ESR1, GATA3, KRT8, KRT18, XBP1, FOXA1, TFF3, CCND1, LV1	Low	Low	Excellent
Luminal B	10–20	ER+/- PR+/- HER2+/-	-	High	ESR1, GATA3, KRT8, KRT18, XBP1, FOXA1, TFF3, SQLE, LAPTM4B	Intermediate/High	Intermediate	Intermediate/poor
Claudin-low	12–14	ER- PR- HER2-	+/-	High	CD44, SNAI3	High	High	Poor

Modified from Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:698-707.

**Figure 23** : Les sous-types moléculaires du cancer du sein [159].

## VI. Bilan d'extension :

La réalisation d'un bilan d'extension lors de la découverte d'un cancer infiltrant a pour but d'identifier les cancers présentant d'emblée des métastases à distance de manière asymptomatique, avec comme objectif d'éviter la morbidité d'un traitement chirurgical inadapté et/ou de permettre une bonne adaptation des traitements adjuvants.

Selon les auteurs, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension général systématique après confirmation du diagnostic histologique même en l'absence de point d'appel clinique, comportant une radiographie pulmonaire, une échographie abdominopelvienne (et/ou un examen tomodensitométrique thoraco-abdominal) et une scintigraphie osseuse si la taille tumorale est supérieure à 3 cm ou atteinte ganglionnaire [160].

Les recommandations émises en 2017 par le National Comprehensive Cancer Network [161] sont les suivantes :

- Radio thorax pour les stades 1.
- Radio thorax + scintigraphie osseuse pour les stades 2 N+ avec TDM thoracique + échographie ou TDM abdominale en option.
- TDM thoraco-abdomino-pelvien + scintigraphie osseuse pour les stades 3 et 4.
- PET scan en option.

Or certains auteurs ont remis en question, l'intérêt des examens complémentaires surtout pour les stades précoces.

Bruneton [162] et al incluant 6649 patientes avec un cancer du sein opérable, a démontré que le taux de détection de métastases hépatique par l'échographie abdominale était seulement de 0,51%, les mêmes constatations ont été retrouvées pour la radiographie du thorax. D'autres part, dans une étude incluant 1493 patientes

présentant un cancer du sein stade I ou II, le taux de détection de métastases pulmonaire était de 0,1% [163]. Des résultats négatifs ont été également rapportés dans la recherche de métastases osseuses par la scintigraphie pulmonaire à travers une étude rétrospective [164] incluant 3627 patientes avec un cancer du sein de stade précoce, le taux de détection était de 0,9%.

Cependant, Cox [165] a montré que chez les patientes présentant un stade III de leur maladie, le taux de détection de métastases osseuses pourrait atteindre 16%.

Hussaini [166] a rapporté un taux de métastases à distance de 10,5% chez 144 patientes ayant un stade III (stade IIIB= 51%). Le site de métastases le plus rencontré était l'os (8,3%), suivi du foie (3,5%) et du poumon (2,7%).

Ces résultats ont été confirmés par les recommandations du Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI) [167] qui ont évalué l'intérêt de la radiographie du thorax, de l'échographie mammaire et de la scintigraphie osseuse chez faites en post opératoires chez 10416 patientes asymptomatiques de stade initial I-III. Les auteurs ont rapporté que le taux de détection des métastases était < à 1% chez les patientes au stade I, 3% au stade II et 12% au stade III.

Compte tenu de la forte prévalence des métastases asymptomatiques au diagnostic chez les patientes atteintes de CSLA, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique même en l'absence de point d'appel clinique. En effet, ESO-ESMO international consensus guidelines (ABC2) recommande la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse (niveau de preuve IB) [168].

Le scanner cérébral n'est pas systématique et doit être réservé aux patientes présentant des points d'appel cliniques. Il a été rapporté, certes, une fréquence plus élevée de métastases cérébrales chez les patientes sur-exprimant HER2, variant de

7,8 % à 36,5 % [169]. Cependant, ces estimations, faites à distance du diagnostic, ne présument pas de ce risque au moment du bilan initial. Aucune donnée de la littérature ne permet d'estimer l'incidence des métastases cérébrales asymptomatiques au diagnostic chez les patientes atteintes de tumeur sur-exprimant HER2 ni de mesurer l'impact qu'aurait un diagnostic précoce sur l'évolution de la maladie, ne justifiant pas la réalisation d'une IRM systématique. Par ailleurs, l'âge jeune, la taille de la tumeur et l'absence de récepteurs aux œstrogènes augmentent également le risque de développer des métastases cérébrales [170]. Ces facteurs sont indépendants du statut HER2 et ne permettent donc pas d'isoler de sous population encore plus à risque [170, 171, 172].

La place de la TEP-TDM est essentielle surtout dans la prise en charge des cancers du sein localement avancé. La TEP-TDM permet le bilan d'extension métastatique avec une excellente précision diagnostique (sensibilité : 100 %, spécificité : 93 %, valeur prédictive positive : 100 % et valeur prédictive négative : 90 %). La TEP-TDM au FDG est en effet plus sensible que l'imagerie dite conventionnelle pour le bilan des métastases à distance, notamment ganglionnaires médiastinales, hépatiques, voire abdominales et osseuses [173]. Plusieurs travaux ont rapporté la supériorité de la TEP-TDM pour la détection des métastases osseuses par rapport à la scintigraphie osseuse, mais avec une moindre performance pour les lésions blastiques, soulignant l'importance d'une lecture simultanée des images de scanner, voire d'un complément d'examen par la scintigraphie osseuse. Les autres faux-négatifs de la TEP-TDM sont essentiellement représentés par les lésions de petite taille, notamment au niveau des parenchymes pulmonaire et hépatique. Quant aux foyers faussement positifs, ils constituent essentiellement l'apanage des phénomènes infectieux et/ou inflammatoires.

Shirmeister [174] a évalué l'intérêt de la TEP chez 117 patientes ayant cancer du sein aux stades précoces. Le bilan d'extension standard a révélé la présence de métastases chez 4 patientes. La TEP a permis de « sus-stadifier » la maladie chez 3 autres patientes chez qui le bilan d'extension standard était normal. Yap [175] a conclu, en se basant sur un questionnaire envoyé à différents médecins, que la réalisation du TEP chez 160 patientes, atteintes de cancer du sein tous stades confondus, avait changé le stade initial et la stratégie thérapeutique dans 30% des cas. Van der Hoeven [176] a évalué, à travers une étude prospective, le bénéfice apporté par la TEP des patientes ayant un cancer du sein localement avancée avec un bilan d'extension négatif. L'étude a inclus 48 patientes dont 48% d'entre elles avaient une tumeur T4. L'auteur a rapporté un taux de détection de métastases de 8%.

Au terme de cette revue de la littérature et en conformité avec les recommandations des SOR [177], l'examen par la TEP permet de faire le bilan d'extension de l'invasion locorégionale et métastatique des tumeurs localement avancées lors du bilan initial d'un cancer du sein (Option, niveau de preuve B2). Malgré les résultats très encourageant, nous restons limités par le coût élevé de cet examen, raison pour laquelle aucune de nos patientes n'en a bénéficié.

Dans notre étude, le bilan d'extension a été réalisé chez les patientes comme suivant :

- Une radiographie thoracique chez 56,69%.
- Une échographie abdominale chez 48,07%.
- Une scintigraphie osseuse chez 79,14%.
- Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne chez 75,05%.
- Une TDM cérébrale chez 25,17%.

A l'issu du bilan d'extension plus de 20% de nos patientes étaient métastatiques d'emblée

La localisation métastatique initiale la plus fréquente est l'atteinte osseuse (près de 50 %) et celle des parties molles (ganglions, peau), suivie de l'atteinte pleuro-pulmonaire et hépatique. Seulement 10 à 15 % des patientes se présentent lors de la première rechute avec des métastases multiples [178].

Dans notre étude, les métastases sont principalement retrouvées au niveau pulmonaire, hépatique et osseux. Par ailleurs, l'étude montre que les localisations métastatiques sont uniques dans 28% et multiples dans 72% des cas.

## VII. Traitement :

La décision de la prise en charge thérapeutique d'un patient atteint de cancer, ainsi que tous changements significatifs de l'orientation thérapeutique, sont décidés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en présence de médecins de spécialités différentes (oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, anatomopathologistes). L'objectif de ces RCP est de proposer une solution thérapeutique personnalisée et adaptée à chaque patiente tout en préservant leur qualité de vie.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein prend en compte les caractéristiques cliniques et biologiques de la patiente mais surtout les propriétés anatomopathologiques de la tumeur. En effet, la prise en charge varie en fonction du type histologique de la tumeur et du stade de la maladie.

Le traitement du cancer du sein vise à obtenir une grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un résultat esthétique satisfaisant et une qualité de vie à un cout financier le plus réduit possible.

Ainsi, il aura pour but [179]:

➤ Pour le stade localisé :

- Un contrôle locorégional pour éviter les rechutes au niveau du sein, de la paroi ou au niveau des territoires lymphatiques.
- Un contrôle de la maladie générale pour éviter les rechutes métastatiques.
- Un contrôle des résultats fonctionnels et esthétiques.
- Un contrôle des effets secondaires des traitements proposés pour permettre une réinsertion de qualité.

➤ Pour le stade métastatique

- Un contrôle des symptômes.
- Une meilleure qualité de vie
- Un prolongement de la survie.

## 1- Traitement chirurgical :

La chirurgie reste le premier traitement du cancer du sein. L'évolution de celle-ci aura été marquée par une diminution des indications de mastectomie (qui reste cependant parfois nécessaire) et par une progression des traitements conservateurs, notamment par l'apport des techniques de chirurgie plastique (oncoplastie) qui permet l'exérèse de tumeurs plus volumineuses [180].

Parallèlement à cette progression du traitement conservateur, on a assisté à l'émergence de la technique dite du « ganglion sentinelle », sans devoir faire de curage axillaire en l'absence d'envahissement ganglionnaire [180].

Une désescalade thérapeutique est peut être également en cours en radiothérapie. En cas de mastectomie, la chirurgie réparatrice a également progressé avec les techniques de reconstruction d'emblée qui ne sont cependant pas toujours possibles et qui nécessitent que les patientes soient parfaitement conscientes qu'elles ne retrouveront cependant pas leur sein d'avant, et avec les progrès des lambeaux musculo-cutanés ou cutanéograsseux (DIEP) [180].

### 1-1 Traitement conservateur :

Le traitement conservateur (TC) du cancer du sein a été décrit pour la première fois en 1924 par Sir Geoffrey Keynes, chirurgien anglais à l'hôpital St. Bartholomew de London [181]. En 1939, M. Vera Peters, une radio-oncologue de Toronto, a commencé à traiter des patientes qui avaient subi une chirurgie conservatrice avec des rayonnements [182,183]. Dans les années 1950 et 1960, ce traitement était de plus en plus accepté dans la pratique clinique et, dans certains établissements, cette approche thérapeutique était considérée comme un gold standard.

Il consiste à l'ablation complète du cancer du sein avec une marge de tissu normal entourant la tumeur. Ceci est suivi de façon standard par la radiothérapie (RT).

Les principaux objectifs du traitement conservateur du sein sont d'assurer une survie équivalente à la mastectomie, un taux acceptable de récurrence locale et un résultat esthétique acceptable pour la patiente [184].

Les principaux temps de l'exérèse sont les suivants [185] : large décollement sous cutané, incision de la glande jusqu'au pectoral, décollement postérieur, tumorectomie, clipage des berges du lit tumoral, remodelage et plastie glandulaire.

La chirurgie conservatrice est indiquée généralement devant [186]:

- Lésion unifocale T1 ou T2 < 3cm.
- Tumeurs < 5cm si le rapport taille tumorale / volume mammaire le permet.
- Lésions bifocales (T1 ou T2 < 3cm) si elles sont dans le même quadrant et accessibles à une exérèse monobloc en limites saines

Ces indications peuvent même être élargies aux tumeurs > 5cm après chimiothérapie néoadjuvante [186].

Cependant, ce traitement conservateur reste limité par des contre-indications :

• BOX 32.1 Contraindications to Breast-Conserving Therapy and Radiation	
<b>Absolute Contraindications</b>	
Pregnancy	
Persistent positive margins	
Inflammatory breast cancer	
Diffuse malignant-appearing calcifications	
<b>Relative Contraindications</b>	
History of collagen vascular disease	
Multiple gross tumors or indeterminate calcifications within the same quadrant	
Two or more primary tumors in separate quadrants	
History of prior radiation to the breast area	
Breast size to tumor size ratio	
<small>From Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin. 1998;48:83-107.</small>	

**Figure 24** : Les contre-indications du traitement conservateur du cancer du sein [187].

Par ailleurs, Le risque de rechute locale est 2 à 4 fois plus élevé chez les femmes jeunes, ce qui a remis en question, pour certains, l'indication du traitement conservateur dans cette population. En cas de traitement conservateur et après

correction des autres facteurs, l'âge reste un facteur indépendant de rechute locale [188].

Une résection in sano de la zone cancéreuse, au prix d'un résultat cosmétique satisfaisant, peut faire appel à plusieurs types d'exérèses (zonectomie, quadrectomie et tumorectomie), qui reposent toutes sur les mêmes bases chirurgicales. Les incisions cutanées sont en général en regard de la tumeur, l'exérèse cutanée n'étant nécessaire que pour les tumeurs adhérentes à la peau ou très superficielles [189].

Dans notre série 20.72 % des patientes (de l'ensemble des cas non métastatiques) ont bénéficiées d'un traitement conservateur, en comparaison avec d'autres séries de littérature :

Nos résultats étaient proches à ceux retrouvées dans d'autres séries africaines [190,191].

Contrairement au résultat retrouvé dans une série française où 82% patientes ont subi un traitement conservateur [192].

### **1-2 Traitement radical :**

Hormis des situations d'exception, les techniques de mastectomie ne sont plus délabrantes. Les trois techniques utilisées sont :

#### **A. Mastectomie radicale modifiée [189] :**

Classiquement nommé « Intervention de Patey », elle correspond en fait à la description de Madden, avec la conservation des muscles pectoraux. Opération de base de la chirurgie du cancer du sein, elle comporte l'ablation de la totalité de la glande, y compris, l'étui cutané et la plaque aréolomamelonnaire.

Les principales indications de la chirurgie radicale sont [193] :

- Les tumeurs multicentriques, multifocales et tumeurs de localisation rétroaréolaire.
- Les lésions de carcinome canalaire in situ étendu.

- Les cancers inflammatoires préalablement traités par chimiothérapie néoadjuvante.
- Lésion T2 > 3cm ou T3 si chimiothérapie néoadjuvante impossible ou refusée par la patiente, ou si la taille de la tumeur ne permet pas d'envisager une chirurgie conservatrice après chimiothérapie néoadjuvante.
- Les récidives sur glande précédemment irradiée.
- Les contre-indications à la radiothérapie: antécédent de radiothérapie thoracique, atteinte cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, certaines maladies de système.
- Radiothérapie irréalisable ou refus de radiothérapie par la patiente.
- Souhait de la patiente.

B. Mastectomie sous cutanée [189]:

La mastectomie sous-cutanée n'est plus réalisée car elle s'accompagne, outre la conservation cutanée, de la préservation de la plaque aréolomamelonnaire. Le risque d'évolution d'îlots glandulaires laissés en arrière de la PAM conduit à proscrire ce type de mastectomie qui ne reste indiquée que pour la chirurgie prophylactique.

C. Mastectomie avec conservation de l'étui cutanée [189]:

Le principe de base de cette technique est de préserver le maximum de peau et de réaliser une résection glandulaire aussi complète que possible. Elle est particulièrement adaptée à la reconstruction mammaire associée. Mais afin de respecter les impératifs carcinologiques.

Cette technique doit être réservée à des indications bien précises (carcinome in situ exclusive, souhait de reconstruction immédiate, absence d'indication de radiothérapie).

La mastectomie peut être réalisée par « propreté » en cas de volumineuses tumeurs nécrosées, ulcéro-hémorragiques ou surinfectées.

Dans notre série le traitement radical présente 79.28 % de l'ensemble des cas non métastatiques.

Tandis pour les CS métastatique : 16.85% ont bénéficiés d'une mastectomie de propreté, environ 9% d'un Patey après RC à la chimiothérapie et 7.87 % des patientes ont bénéficiées d'un Patey initial malgré leur statut métastatique.

### **1-3 Traitement conservateur Versus Traitement radical :**

Six essais randomisés [194, 195] et deux méta-analyses [196,197] menés aux États-Unis et en Europe ont documenté l'équivalence de la tumorectomie + radiothérapie avec la mastectomie, ce qui a été réalisé avec un faible taux de récurrence locale tout en préservant les résultats esthétiques et fonctionnels. Quatre essais cliniques ont maintenant plus de 20 ans de suivi, ce qui confirme les résultats à long terme [198, 199].

Au moment du rapport initial du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), en 1985, rédigé par Fisher et al [200], qui documentait l'équivalence à cinq ans de suivi du traitement conservateur par rapport à la mastectomie, seulement 23,9 % des patientes du stade I du cancer du sein aux États-Unis admissibles à la conservation du sein ont subi l'intervention. Selon le rapport du Dr Fisher, le recours au traitement conservateur est passé à 34,6 % aux États-Unis pour les patientes de stade I, selon la Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).

En 1990, le NIH/CDC (National Institutes of Health Consensus Development Conference) a recommandé que le traitement conservateur du sein soit une méthode appropriée de traitement primaire pour la majorité des femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I et II. En outre, il a suggéré que l'intervention est préférable parce qu'elle fournit des taux de survie équivalents à ceux de la mastectomie totale et de la

dissection axillaire tout en préservant le sein [201]. Après cette recommandation historique, 53,4 % des patientes admissibles du cancer du sein aux États-Unis ont subi un traitement conservateur [202].

Dans une étude de l'American College of Surgeons Commission dans National Cancer DataBase (NCDB) portant sur 16443 femmes atteintes d'un cancer du sein de stade I ou II qui ont été traitées en 1994, Bland et al [203] ont confirmé que seulement 42,6% d'entre elles avaient été traitées selon une approche de conservation du sein. Une enquête récente sur la NCDB du cancer du sein de stade 0 à II a porté sur 553593 patientes et a révélé des taux de tumorectomie de 66,4 %, ce qui n'a pas changé de façon significative par rapport à 67,7 % en 2003. Chez les femmes de 45 ans et moins, le taux de tumorectomie est passé de 61,3 % en 2003 à 49,4 % en 2010 [204].

La plupart des rapports indiquent que la majorité des femmes qui présentent un cancer du sein n'ont pas de contre-indications à la chirurgie conservatrice [204, 205]. Les raisons de la sous-utilisation de la conservation du sein comprennent la préférence de la patiente, l'âge et les facteurs de pronostic médiocre. Les préférences des patientes sont influencées par des questions complexes concernant l'accès aux soins, les préoccupations relatives à la récurrence du cancer et l'impact de la chirurgie sur l'image corporelle et la sexualité [206,207]. Les comorbidités sont rarement un facteur majeur de la sous-utilisation du traitement de conservation mammaire [205].

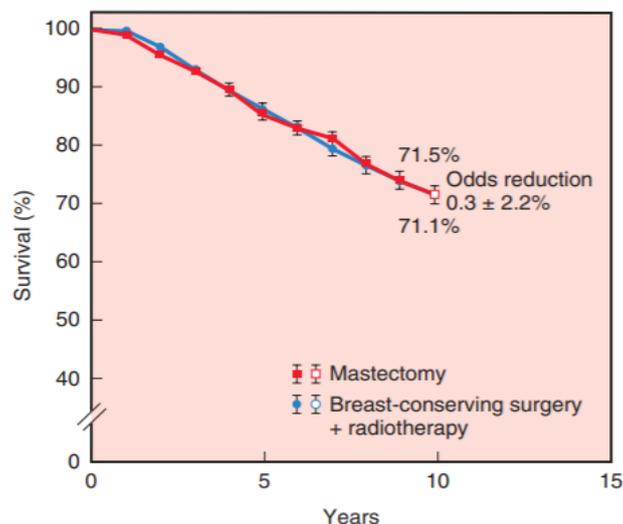
En 2013, van Hezewijk a réalisé un septième essai prospectif randomisé évaluant l'hormonothérapie avec un résultat secondaire qui a démontré un taux de récurrence significativement plus élevé dans la mastectomie seule, mais une survie équivalente chez les patients subissant une mastectomie avec RT ou une tumorectomie avec RT [208]. Aucune différence significative n'a été constatée dans les taux de survie globale et de survie sans maladie. Le suivi sur 20 ans a été signalé

pour plusieurs de ces essais, confirmant l'équivalence de survie à long terme [198, 195].

Trial	No. of Cases	Follow-Up (yr)	Tumor Size (cm)	BCT Surgical Margins	RT Boost	LOCAL RECURRENCE		OVERALL SURVIVAL	
						BCT (%)	Mx (%)	BCT (%)	Mx (%)
NSABP	1851	20	4	Tumor free	No	14	10	46	47
Milan	701	20	2	—	Yes	9	2	42	41
NCI	247	18	5	Grossly free	Yes	22	6	59	58
EORTC	868	10	5	1-cm gross	Yes	20	12	65	66
Danish	793	20	Any	Grossly free	Yes	NR	NR	58	51
Gustave-Roussy	179	15	2	2-cm gross	Yes	9	14	73	65

*BCT, Breast conservation therapy; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mx, mastectomy; NCI, National Cancer Institute; NR, no response; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; RT, radiation therapy.*

**Figure 25 :** Essais randomisés prospectifs comparant le traitement conservateur à la mastectomie.



**Figure 26 :** Survie à dix ans chez environ 3100 femmes dans sept essais randomisés comparant la mastectomie et le traitement conservateur associé à la radiothérapie [219].

## 2- Radiothérapie :

La radiothérapie représente une composante essentielle du traitement du cancer du sein, elle a pour but essentiel le contrôle local de la tumeur, quelle que soit la chirurgie initiale, dans sa pratique, il n'existe pas de particularités dépendant de l'âge des patientes.

La RT est basée sur l'induction de lésions massives de l'ADN dans les génomes cellulaires qui conduisent à l'apoptose.

La RT est un traitement locorégional qui permet de limiter l'étendue de la chirurgie, bien qu'elle fonctionne mieux dans le contexte d'une maladie résiduelle minimale [210].

## 2-1 Radiothérapie externe :

### A. Indications :

Plusieurs études ont montré que l'irradiation du sein après chirurgie diminue significativement le risque de survenue de récurrence et augmente la survie tout en gardant les mêmes indications et les mêmes bénéfices chez les femmes jeunes que celles plus âgées.

Six essais randomisés réalisés sur des sous-groupes de patientes atteintes d'une maladie à un stade précoce ont également confirmé une diminution de la récurrence locorégionale avec l'ajout de la RT [211, 212, 213, 214].

En 2005, le EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) a publié une méta-analyse démontrant des taux de rechute locale trois fois plus élevés après une chirurgie seule qu'après l'association radio-chirurgicale en cas de traitement conservateur avec un impact sur la réduction des taux de mortalité globale et spécifique de 5,4 % à 15 ans de suivi chez 7300 patientes.

L'efficacité de la radiothérapie après mastectomie, a été prouvée par plusieurs études telles que, l'essai Danois 82b [215], qui a démontré une réduction de la rechute locorégionale (de 32 % à 9 %) et une amélioration de la survie globale (de 45 % à 54 % à 10 ans de suivi, et également l'essai Danois 82c [216], qui a démontré que la radiothérapie post-mastectomie réduisait la rechute locorégionale (de 35 % à 8 %) et améliorait la survie globale (de 36 % à 45 % à 10 ans,  $p = 0,03$ ). Ensemble des résultats de ces études ont ouvert la voie à un changement de paradigme en faveur de la RTPM

chez les patientes présentant un risque important de récurrence locorégionale après la chirurgie et le traitement systémique initial.

Classiquement, les indications de radiothérapie adjuvante sont définies à partir des données cliniques et de l'extension pathologique de la maladie sur la pièce opératoire :

- ❖ En cas de traitement conservateur : la RT sur le sein est indiquée dans tous les cas de conservation.
- ❖ En cas de traitement radical : la RT est indiquée en présence d'au moins 1 des facteurs suivants :
  - Tumeur > 5 cm.
  - Limites d'exérèse envahies ou tangentées.
  - Atteinte cutanée ou musculaire.
  - Emboles tumoraux.
  - Multifocalité.
  - SBR III.
  - Age  $\leq$  40 ans.
- ❖ Aires ganglionnaires :
  - Creux axillaire :

Il n'y a pas d'indication d'irradiation de la région axillaire après ganglion sentinelle ou après curage complet, même en cas d'envahissement axillaire. La RT sera discutée en cas de curage incomplet ou d'envahissement axillaire massif [217].

- Creux sus-claviculaire :

Son irradiation est indiquée en cas d'envahissement ganglionnaire  $N \geq 4$  ou envahissement de tous les ganglions prélevés [218].

- Chaîne mammaire interne :

Son irradiation sera discutée en cas de localisation interne ou centrale, ou en cas d'envahissement ganglionnaire massif. Elle tient compte également de la taille tumorale, les emboles tumoraux et l'âge de la patiente. En effet, la radiothérapie de la CMI n'a pas démontré de bénéfice sur la survie sans rechute ou la survie globale, en plus du risque de cardiotoxicité de l'irradiation [219].

❖ Surimpression du lit tumoral (Boost) :

Indiquée dans les cas à haut risque de récurrence locale à raison de 10 à 16 Gy, son intérêt a été démontré notamment par Bartelink et al qui ont objectivé que l'addition de 16Gy de radiation localisée sur le lit tumoral après traitement conservateur réduit significativement le risque de survenue de récurrence locale à 5ans de 19.5% à 10.2% [220].

❖ En cas de chimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie conservatrice ou radicale [221] :

L'irradiation du sein ou de la paroi a les mêmes indications qu'en situation adjuvante, alors que pour les aires ganglionnaires, elle repose sur la notion d'un risque de récurrence ganglionnaire important défini par la présence d'au moins un des éléments suivants :

- La présence de ganglions pathologiques dans le staging clinico-radiologique initial.
- Ganglion axillaire métastasé en préopératoire prouvé par cytologie.
- Un envahissement ganglionnaire résiduel après CNA.
- Des signes de régression dans un ou plusieurs ganglions, prouvant l'existence d'une atteinte ganglionnaire initiale.

B. Délais :

Les délais entre la chirurgie et la radiothérapie sont importants à préciser et à respecter :

❖ Si pas d'indication de chimiothérapie :

Un délai maximum de 8 semaines est recommandé entre la chirurgie et la radiothérapie locorégionale.

❖ Si indication de chimiothérapie :

La radiothérapie doit être débutée après la fin de la chimiothérapie.

Cependant le délai maximal entre la chirurgie et la radiothérapie ne doit pas si possible excéder 28 semaines.

### C. Schémas

Le schéma classique de référence consiste à administrer 50 Gy sur le sein ou la paroi à raison de 2Gy / fraction en 25 fractions étalées sur 5 semaines. Pour les aires ganglionnaires, une dose de 46 Gy est délivrée en 23 fractions à raison de 2 Gy / fraction étalées sur 5 semaines.

Dans notre série, une radiothérapie externe adjuvante a été administrée chez 280 patientes soit 79.54% de l'ensemble des patientes non métastatiques.

La dose de 42 GY en 16 séances (2.8 GY/ séance), a été délivrée chez 250 (89.28%) patientes. 30 patientes ont bénéficiées d'un boost dont la dose totale était respectivement : 60GY (1 patiente), 50GY (1 patiente), 46GY (3 patientes) et 53,2GY chez 25 patientes.

Alors, une radiothérapie externe à visée curative a été administrée chez 8 patientes après une réponse complète à la chimiothérapie suivie d'un Patey + curage ganglionnaire.

### 3- Traitement systémique :

#### 3-1 Stade adjuvant :

##### A. Chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement qui a une action sur les cellules cancéreuses. Le principe de la chimiothérapie consiste à agir sur les mécanismes de division cellulaire afin de détruire les cellules tumorales ou d'inhiber leur croissance et leur prolifération. Elle peut être administrée soit par voie veineuse, soit par voie orale, il s'agit donc d'un traitement systémique passant par la circulation sanguine.

Les chimiothérapies sont classées en plusieurs catégories selon leur mode d'action sur le cycle cellulaire, parmi elles, les classes de médicaments les plus concernés par le cancer du sein sont : les alkylants, les antimétabolites, les agents intercalants de l'ADN et les taxanes.

##### a) Types de chimiothérapie :

###### ❖ **Alkylants :**

Les agents alkylants ont la capacité de créer des liens chimiques forts entre eux et d'autres composés de l'acide nucléique et donc de l'ADN. Par conséquent, le dédoublement de l'ADN devient alors difficile et bloque alors la division cellulaire entraînant la mort de la cellule. Il existe plusieurs types d'agents alkylants et le plus utilisé dans le cancer sein reste le cyclophosphamide qui nécessite l'intervention de cytochromes P450 hépatiques pour son activation. Les toxicités liées aux alkylants sont la myélosuppression susceptible d'engendrer des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées et vomissements) et la cystite hémorragique.

###### ❖ **Antimétabolites :**

Les antimétabolites sont des substances chimiques qui vont inhiber la synthèse des acides nucléiques indispensables dans les processus de division cellulaire. La molécule la plus utilisée dans le traitement du cancer du sein est le 5-Fluoro-Uracile

(5-FU) qui fait partie de la sous-famille des anti-pyrimidiques. Les toxicités associées aux antimétabolites sont la myélosuppression, les mucites et les toxicités de l'épithélium digestif.

❖ **Agents intercalants :**

Les agents intercalants sont des substances qui s'intercalent au niveau de l'ADN et inhibent l'activité des topo-isomérases II. Ils empêchent donc son action qui consiste à dérouler l'ADN pour permettre la réplication et/ou la transcription de l'ADN et bloquent par conséquent la multiplication cellulaire. Parmi les nombreux agents intercalants, les anthracyclines sont les plus administrées dans le cancer du sein, on peut notamment citer l'épirubicine et la doxorubicine. Les effets indésirables les plus retrouvés chez les agents intercalants sont les toxicités hématologiques, digestives et cardiaques pour les anthracyclines.

❖ **Taxanes :**

Les taxanes ont une action au niveau des microtubules et entraînent leur rassemblement et leur stabilisation ce qui empêche la division cellulaire. Le paclitaxel et le docétaxel sont les deux molécules les plus utilisées dans le cancer du sein. Les taxanes sont notamment considérés comme des molécules assez toxiques et entraînent de manière quasi systématique une alopecie et une toxicité unguéale mais également des neuropathies, des aplasies et des œdèmes.

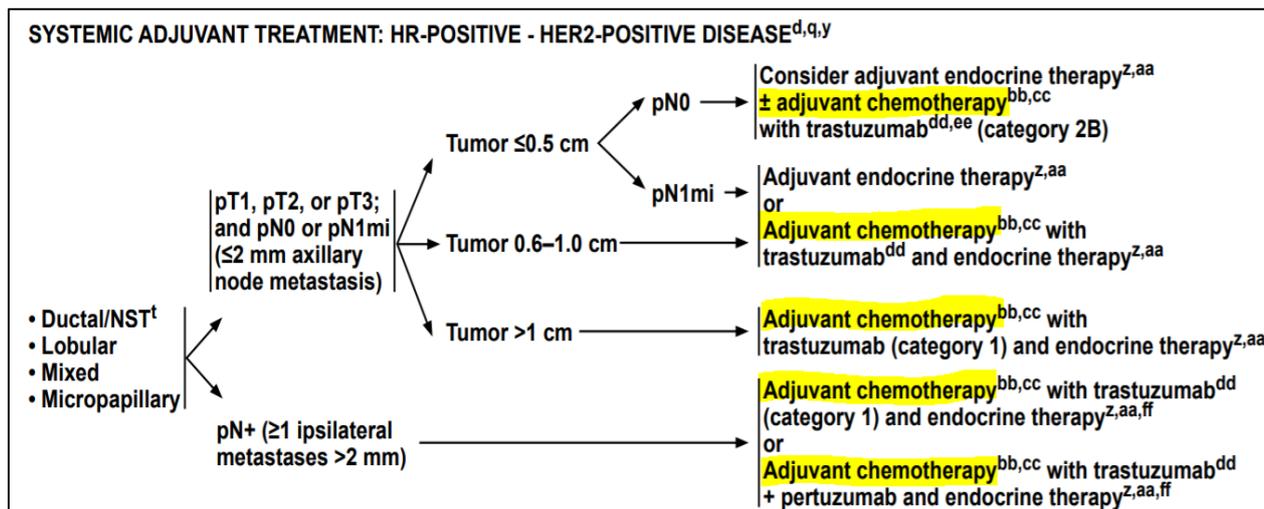
En fonction des situations, la chimiothérapie peut être indiquée en première intention, on parle alors de chimiothérapie néoadjuvante. Elle consiste dans ce cas à réduire la taille de la tumeur avant l'opération et permet de réaliser dans certaines situations une chirurgie conservatrice si la réponse au traitement est assez importante. Elle peut également être administrée après une chirurgie première, il s'agit alors d'une chimiothérapie adjuvante et concerne majoritairement les patientes avec un risque de récurrence important. Elle consiste donc à limiter les rechutes.

b) Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante du cancer du sein est un standard thérapeutique, elle diminue le risque de rechute et de décès.

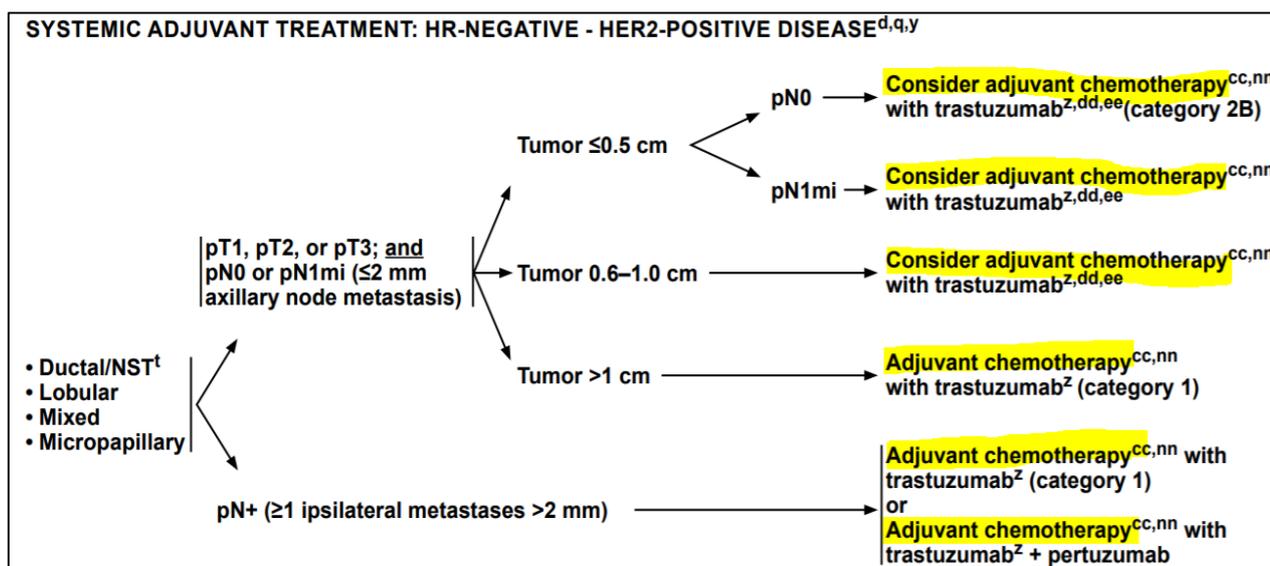
Les indications de la chimiothérapie adjuvante selon les recommandations de la NCCN 2021 [222]:

❖ Pour les tumeurs HER2+ RH+ :



**Figure 27 :** Les indications de la chimiothérapie adjuvante Pour les tumeurs HER2+ RH+ selon les recommandations de la NCCN 2021 [222].

❖ Pour les tumeurs HER2+ RH - :



**Figure 28 :** Les indications de la chimiothérapie adjuvante Pour les tumeurs HER2+ RH - selon les recommandations de la NCCN 2021 [222].

❖ Les protocoles indiqués selon la NCCN [222] :

PREOPERATIVE/ADJUVANT THERAPY REGIMENS

HER2-Positive <sup>k,l,m</sup> Preferred regimens		
<p><b>Paclitaxel + trastuzumab<sup>11</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV weekly for 12 weeks</li> <li>◊ With:</li> <li>▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV with first dose of paclitaxel</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly to complete 1 y of treatment. As an alternative, trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days may be used following the completion of paclitaxel, and given to complete 1 y of trastuzumab treatment.</li> </ul>	<p><b>TCH<sup>12</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Carboplatin AUC 6 IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 6 cycles</li> <li>◊ With:</li> <li>▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV wk 1</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV for 17 wks</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.<sup>s</sup></li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV wk 1</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.<sup>s</sup></li> </ul>	<p><b>TCH + pertuzumab<sup>13</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Carboplatin AUC 6 IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 6 cycles</li> <li>◊ With:</li> <li>▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1</li> <li>▶ Pertuzumab 840 mg IV day 1</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV on day 1</li> <li>▶ Pertuzumab 420 mg IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.<sup>s</sup></li> </ul>

HER2-Positive <sup>k,l,m</sup> Useful in Certain Circumstances			
<p><b>AC followed by T + trastuzumab<sup>14</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles.</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> by 1 h IV weekly for 12 wks</li> <li>◊ With:</li> <li>▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV with first dose of paclitaxel</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly to complete 1 y of treatment. As an alternative, trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days may be used following the completion of paclitaxel, and given to complete 1 y of trastuzumab treatment.<sup>s</sup></li> </ul>	<p><b>Dose-dense AC followed by paclitaxel + trastuzumab<sup>15</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> by 3 h IV infusion day 1</li> <li>◊ Cycled every 14 days for 4 cycles.<sup>f</sup></li> <li>◊ With:</li> <li>▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV with first dose of paclitaxel</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly to complete 1 y of treatment. As an alternative, trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days may be used following the completion of paclitaxel, and given to complete 1 y of trastuzumab treatment.<sup>s</sup></li> </ul>	<p><b>AC or Dose-Dense AC followed by T + trastuzumab + pertuzumab<sup>16</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles or</li> <li>For dose-dense: Cycle every 14 days for 4 cycles</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Pertuzumab 840 mg IV day 1 followed by 420 mg IV</li> <li>▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV</li> <li>▶ Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV days 1, 8, and 15</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV day 1</li> <li>▶ Pertuzumab 420 mg IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy<sup>s</sup></li> </ul>	<p><b>Docetaxel/cyclophosphamide + trastuzumab<sup>17</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles</li> <li>◊ With:</li> <li>▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV wk 1</li> <li>◊ Followed by</li> <li>▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly for 11 wks</li> <li>◊ Followed by</li> <li>▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy of trastuzumab therapy.<sup>s</sup></li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV wk 1</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV every 21 days to complete 1 y of trastuzumab therapy<sup>s</sup></li> </ul>

Activer Windows

HER2-Positive <sup>k,l,m</sup> Other Recommended Regimens	
<p><b>AC followed by docetaxel + trastuzumab<sup>11,18</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles</li> <li>◊ With:</li> <li>▶ Trastuzumab 4 mg/kg IV wk 1</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 2 mg/kg IV weekly for 11 wks</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of trastuzumab therapy.<sup>s</sup></li> </ul>	<p><b>AC followed by docetaxel + trastuzumab + pertuzumab</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>▶ Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Pertuzumab 840 mg IV day 1 followed by 420 mg IV</li> <li>▶ Trastuzumab 8 mg/kg IV day 1 followed by 6 mg/kg IV</li> <li>▶ Docetaxel 75–100 mg/m<sup>2</sup> IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days for 4 cycles</li> <li>◊ Followed by:</li> <li>▶ Trastuzumab 6 mg/kg IV</li> <li>▶ Pertuzumab 420 mg IV day 1</li> <li>◊ Cycled every 21 days to complete 1 y of therapy.<sup>s</sup></li> </ul>

Dans notre série, 65.91 % avaient l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

Les protocoles indiqués étaient comme suit :

**Tableau 10: Les protocoles indiqués dans notre série.**

Type de chimiothérapie	Nombre	Protocole indiqué	Nombre de patientes
CT séquentielle	226	3FEC 100+3 DOC 100 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines	123
		3AC60+3 DOC 100 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines	93
		3EC+3PACLI 175 mg/m <sup>2</sup> /3 semaines	2
		4AC60+12PACLI HEBDO 80-90 mg/m <sup>2</sup>	8
TAXANES SEULS	6		6

Le régime le plus utilisé était une chimiothérapie séquentielle à base de 3 cures d'anthracycline (3 FEC 100) suivi de 3 cures de taxanes (paclitaxel) chaque 3 semaines, ceci était basé sur les anciennes recommandations de la NCCN.

B. Thérapie Ciblée :

a) Trastuzumab :

❖ **Définition :**

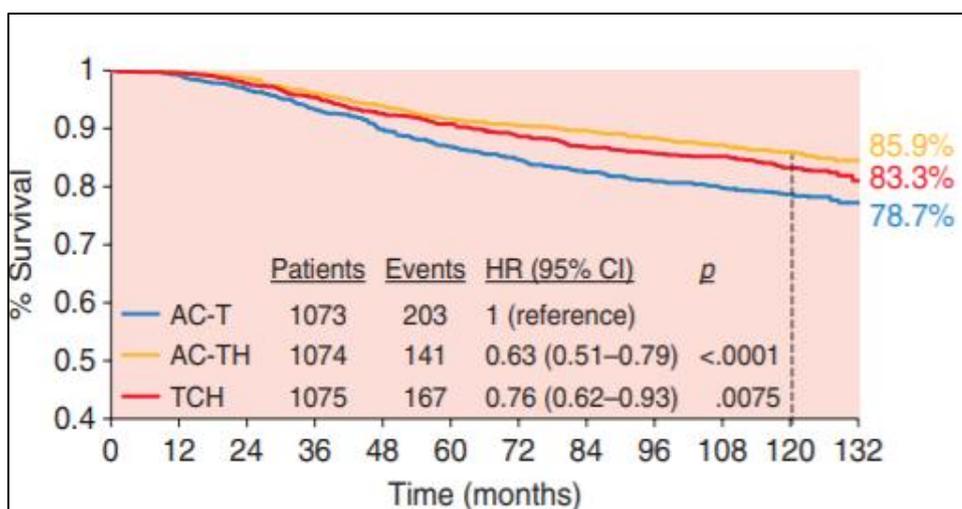
Le trastuzumab est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre le sous-domaine IV de la partie extracellulaire du récepteur HER2. Le trastuzumab affecte le récepteur HER2 de plusieurs façons, mais on pense que son mécanisme d'action principal est la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Il peut également déclencher l'internalisation et la dégradation des récepteurs HER2. Enfin, le trastuzumab interfère avec la dimérisation du récepteur HER2, qui est nécessaire pour son activation, cela conduit à l'inhibition des voies MAPK (protéine kinase activée par mitogène) et PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) /AKT (une sérine/thréonine kinase également connue sous le nom de protéine kinase B) en aval, aboutissant à la suppression de la croissance cellulaire, de la prolifération, de la différenciation, la motilité et la survie [223].

**❖ Indication :**

L'essai randomisé de phase III Herceptin adjuvant (HERA) [224] a évalué l'efficacité du trastuzumab en thérapie adjuvante et vérifié la durée optimale de traitement (1 à 2 ans), après un suivi médian de 11 ans, les résultats ont continué à montrer que le trastuzumab en adjuvant pendant 1 an a considérablement amélioré la survie sans maladie (HR 0.76, 95% CI: 0.68–0.86) et la survie globale (HR 0.74, 0.64–0.86) en comparaison avec le groupe de l'observation. Il n'y a eu aucun avantage au terme de survie sans maladie après une année additionnelle (2 ans en total) de trastuzumab par rapport à la durée normale d'un an de traitement (HR 1.02, 95% CI: 0.89–1.17).

Le Breast Cancer International Research Group (BCIRG), qui a étudié l'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante [225]. Les régimes étudiés étaient le AC standard suivi du docetaxel; le AC suivi du docetaxel et du trastuzumab (AC/TH); et le docetaxel, le carboplatine, et le trastuzumab (TCH). Le rapport initial comportant un suivi médian de 65 mois a montré que la survie sans maladie à 5 ans pour AC/docetaxel étaient de 75 %, ce qui était nettement inférieur à 84 % dans le groupe AC/TH (HR = 0,64,  $p < ,001$ ) et à 81 % dans le groupe TCH (HR = 0,75,  $p = 0,04$ ). La survie globale était également supérieur dans les bras AC/TH et TCH (87 % contre 92 % et 91 %, respectivement,  $p = 0,04$  pour les bras AC/TH et TCH. L'étude a révélé qu'il n'y avait pas de différences significatives entre SSM et SG entre les 2 deux bras (AC/TH) et (TCH).

Cela était appuyé d'avantage dans les résultats finaux présentés au Symposium sur le cancer du sein de San Antonio de 2015 (SABCS) à 10,3 ans de suivi en faveur des 2 protocoles suscités. En revanche, les taux de cardiomyopathie de la TCH sont beaucoup plus faibles que ceux de l'AC/TH (0,4 % c. 2 %, respectivement,  $p = 0,005$ ) [226].



**Figure 29** : Comparaison entre 3 protocoles de Chimiothérapie adjuvante [227].

Trial	Pts (N)	Treatment	DFS (%)	HR	P	OS (%)	HR	P
NSABP B-31/NCCTG N9831	2028	AC → TH	73.7 <sup>a</sup>	0.60	<.001	84 <sup>a</sup>	0.63	<.001
	2018	AC → T	62.2			75		
BCIRG 006	1074	AC → TH	74.6 <sup>b</sup>	0.64	<.0001	85.9 <sup>b</sup>	0.73	.0001
	1075	TCH	73.0	0.75	<.001	83.3	0.76	.0075
	1073	AC → T	67.9			78.7		
HERA	1697	Chemo → Obs	63	0.76	<.0001	81 <sup>c</sup>	0.74	.0005
	1702	Chemo → T (1 year)	69 <sup>c</sup>	1.02		76		
	1700	Chemo → T (2 years)	69					
FinHER	116	V/T + H → FEC	83.3	0.42	.01	96	0.41	.07
	116	V/T → FEC	73			90		
PACS04	260	FEC/ED → T	81	0.86	.42	92 <sup>a</sup>	1.27	NR
	268	FEC/ED → Obs	78			93		

<sup>a</sup> At 8 years.  
<sup>b</sup> At 10 years.  
<sup>c</sup> At 11 years.

AC → T, doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel; AC → TH, doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel plus trastuzumab; Chemo → Obs, chemotherapy followed by observation; Chemo → T, chemotherapy followed by trastuzumab; DFS, disease-free survival; FEC/ET → FEC/ET, fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide followed by epirubicin and trastuzumab; HR, hazard ratio; OS, overall survival; pts, patients; TCH, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab; NR, not rated; V/T → FEC, vinorelbine or docetaxel/trastuzumab followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; V/T + H → FEC, vinorelbine or docetaxel with trastuzumab followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide.

**Figure 30** : Efficacité des différents essais randomisés sur le trastuzumab adjuvant [228].

#### ❖ Trastuzumab en concomitant ou en séquentiel :

HERA a montré une amélioration statistique significative à la fois du SSM et du SG lorsque le trastuzumab séquentiel a été utilisé par rapport à l'observation [224], tandis que l'essai PACS04 [229] n'a pas trouvé de différence statistiquement significative au terme de SSM avec l'utilisation séquentielle du trastuzumab par rapport à l'observation.

L'essai N9831 [230], est la seule étude qui compare directement l'utilisation concomitante ou séquentielle du trastuzumab associée à la chimiothérapie à base de taxanes, après une médiane de 3,9 années de suivi, on a observé une forte tendance à l'augmentation des SSM à 5 ans avec le trastuzumab et le paclitaxel en concomitant par rapport à l'administration séquentielle mais l'analyse de cet essai n'était pas significative.

Malgré l'absence de différence statistique, l'utilisation concomitante du trastuzumab avec les taxanes est généralement favorisée.

❖ **Durée du traitement :**

Les données actuelles soutiennent un an de trastuzumab. Comme on l'a décrit précédemment, l'étude HERA [224] n'a pas montré d'avantage de 2 ans de trastuzumab par rapport à l'année de traitement standard

Plusieurs essais ont étudié des durées plus courtes de trastuzumab en adjuvant de 6 mois [231,234] et de 9 semaines [235, 236]. En raison de ces résultats controversés, le trastuzumab en adjuvant pendant 1 an reste le traitement de choix.

❖ **Deescalation du traitement pour les petites tumeurs HER2+ :**

Une étude à un seul bras portant sur la combinaison en adjuvant du paclitaxel + trastuzumab dans des tumeurs HER2 positives de moins de 3 cm N-. Après un suivi médian de 4 ans, le taux de survie à 3 ans sans maladie invasive était de 98,7 % (IC à 95 % de 97,6 à 99,8). Ce régime était très bien toléré : seulement 3,2 % (IC à 95 %, de 1,7 à 5,4) des patients présentaient une neuropathie de grade III et 0,5 % (IC à 95 %, de 0,1 à 1,8) une insuffisance cardiaque congestive symptomatique [237].

❖ **NSABP-B47 [251] :**

NSABP-B47 visait à déterminer si de faibles expressions de HER2 (1+ ou 2+ par immunohistochimie, mais FISH-) pourraient bénéficier de l'ajout de trastuzumab.

La SSM sur cinq ans était de 89,2 % pour les patients qui n'ont pas reçu de trastuzumab et de 89,6 % pour ceux qui en ont reçu. Avec ce résultat, nous pouvons conclure que les patients dont l'expression de HER2 est faible ne doivent pas bénéficier pas de l'ajout de trastuzumab à leur régime de chimiothérapie.

b) Pertuzumab :

❖ **Définition** :

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant contenant des régions charpentes humaines IgG1(k) et le premier agent de la classe des inhibiteurs de la dimérisation du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Parce que le trastuzumab et le pertuzumab se lient à différents sous-domaines de HER2, ils peuvent fournir un blocage plus complet de la signalisation HER2 lorsqu'ils sont donnés ensemble. Comme le trastuzumab, le pertuzumab stimule également la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) [282].

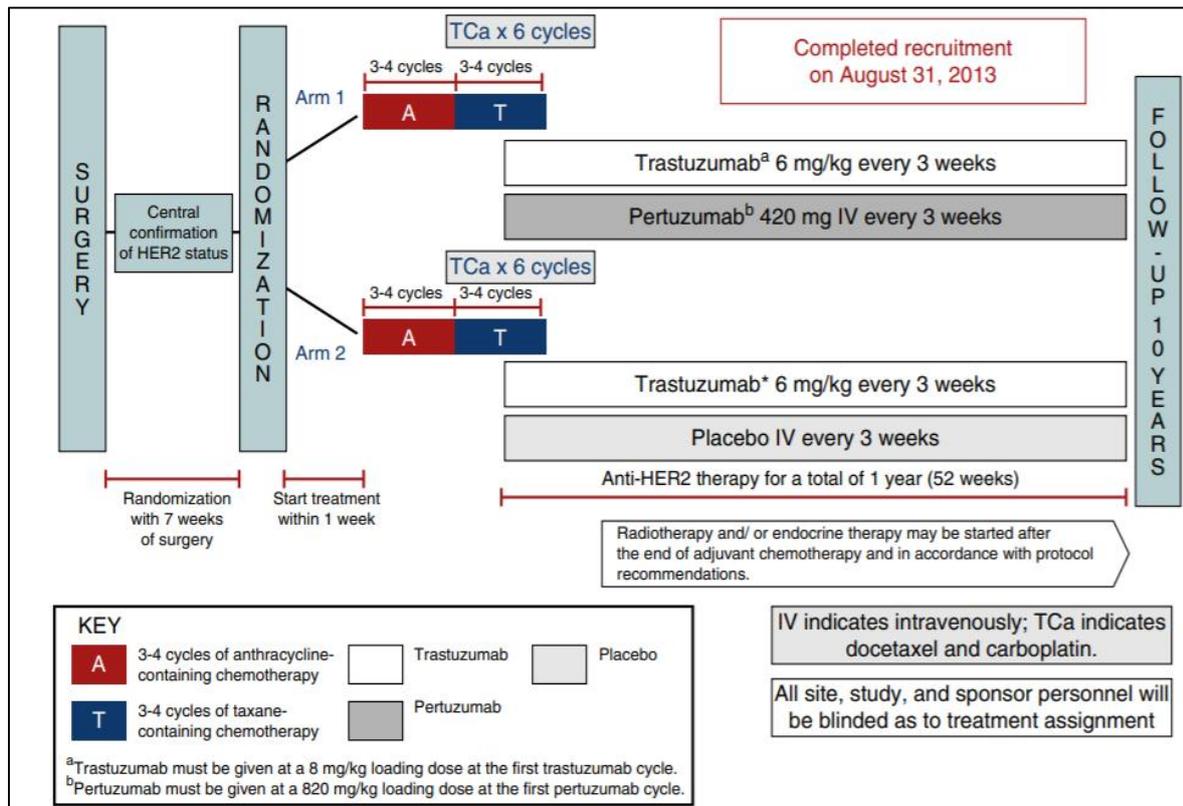
❖ **Indications** :

L'essai APHINITY [239, 240], qui a étudié le bénéfice attendu par l'ajout de pertuzumab au trastuzumab standard pendant une année. Cet essai de phase III a randomisé en 2 bras 4805 femmes pour recevoir une chimiothérapie adjuvante standard pendant 18 semaines, plus un an de trastuzumab et de placebo ou de trastuzumab et de pertuzumab.

La SSM à 3 ans était de 94,1 % comparativement à 93,2 % (HR: 0.81; 95% CI: 0.68—1.00, P= .045) favorisant le bras pertuzumab d'environ 1 %. À un suivi médian de près de 4 ans, 171 (7,1 %) patients du groupe du pertuzumab avaient développé un cancer de sein invasif comparativement à 210 (8,7 %) patients du groupe placebo.

Malgré l'amélioration significative après l'ajout de pertuzumab au terme de SSM, l'importance de ce bénéfice demeure marginale et doit être évaluée par rapport au coût substantiel, ce qui incité la FDA a approuvé l'utilisation du pertuzumab en

adjuvant chez les patientes ayant un CSHER2+ à haut risque de récurrence notamment N+.



**Figure 31** : Essai APHINITY [239, 240].

c) Lapatinib :

Le lapatinib (Tykerb) est un inhibiteur oral double de la tyrosine kinase qui cible HER1 et HER2.

❖ **L'essai de l'évaluation de Lapatinib en adjuvant [241] :**

Le lapatinib a été évalué dans une population de patientes qui n'ont pas reçu de traitement adjuvant par trastuzumab en raison de la non-disponibilité d'un côté, ou avant que le trastuzumab ne soit approuvé pour le traitement du cancer du sein HER2+ d'un autre côté.

Cet essai de phase III a randomisé 3161 patients présentant un CSHER2+ pour recevoir le lapatinib ou un placebo pendant un an après la chimiothérapie. La SSM sur 4 ans était de 87 % dans le groupe lapatinib et de 83 % dans le groupe placebo, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (HR : 0,83; IC à 95 % :

0,70—1,00; P= .053). La SG à 4 ans était de 94 % dans les deux groupes. Une mise en garde de l'essai est que 29% des patients ont commencé à utiliser le lapatinib pendant plus de 4 ans après le diagnostic initial.

Au vu de ces résultats, le lapatinib adjuvant seul n'est pas un traitement approprié dans le traitement adjuvant du CSHER2+.

❖ **L'essai de l'optimisation du traitement adjuvant lapatinib et/ou trastuzumab (ALTTO) [242] :**

L'association entre le trastuzumab + lapatinib a été également étudié en adjuvant, ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization trial) est un essai phase III qui a randomisé 8381 patients pour recevoir le lapatinib avec le trastuzumab en concomitant, le trastuzumab séquentiel suivi du lapatinib, le lapatinib seul ou le trastuzumab seul.

La SSM à quatre ans avec le régime de lapatinib concomitant était de 88 %, avec le régime de lapatinib séquentiel de 87 %, et avec le trastuzumab seul de 86 %.

Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives et, par conséquent, le lapatinib n'est pas un traitement recommandé ou approuvé en adjuvant dans le CSHER+.

d) Neratinib :

Le neratinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase par voie orale. C'est un pan-HER inhibiteur qui se lie irréversiblement au récepteur du facteur de croissance épidermique (HER1), HER2, et HER4. Cette liaison entraîne une diminution de la phosphorylation et de l'activation des voies de signalisation en aval. Elle diffère des anticorps monoclonaux tels que le trastuzumab, car elle bloque le site de liaison ATP sur le domaine intracellulaire de la molécule HER2, inhibant ainsi la transduction du signal en aval par la voie kinase AKT-PI3. Il diffère également des autres inhibiteurs

de la tyrosine kinase tels que le lapatinib parce qu'il se lie non seulement à HER1 et HER2, mais aussi à HER4 et le fait irréversiblement [243,244].

❖ **L'essai ExteNET [245,246]:**

Bien que, comme il a été décrit précédemment, il n'y ait aucun avantage à deux ans de trastuzumab en adjuvant, on appelle, le passage à une thérapie ciblée différente pour le HER2 après un an de trastuzumab « la thérapie adjuvante prolongée » cette attitude peut être avantageuse et, d'où la prémisse de l'essai ExteNET.

C'est un essai de phase III en double aveugle, contrôlé contre un placebo et multicentrique qui a recruté un total de 2840 femmes. Les patientes ont été réparties aléatoirement pour recevoir du neratinib pendant un an ou un placebo après avoir terminé un an de traitement adjuvant standard par le trastuzumab.

La survie sans maladie invasive à 5 ans était de 90,2 % contre 87,7 % favorisant le bras neratinib (HR 0,73 ; CI à 95 % : 0,57—0,92 ; P=.008). Le sous-groupe HR+ avait les meilleurs taux de bénéfice.

En juillet 2017, la FDA a approuvé le neratinib pour le traitement adjuvant prolongé de CSHER2+.

e) Ado-Trastuzumab Emtansine :

Le trastuzumab emtansine (T-DM1) est un anticorps conjugué dans lequel des molécules de DM1, un inhibiteur cytotoxique de polymérisation des microtubules, sont liées au trastuzumab par l'intermédiaire d'un coupleur stable de thioéther.

Ce mécanisme unique permet l'administration du médicament cytotoxique directement dans les cellules tumorales. Le T-DM1 se lie au domaine extracellulaire de la protéine HER2 et produit les effets du trastuzumab sur les récepteurs HER2.

En outre, l'anticorps conjugué est intériorisé par la cellule, où les molécules de DM1 sont libérées [247].

**❖ L'essai ATEMPT [248]:**

L'essai ATEMPT évalue si la chimiothérapie peut être omise au stade I du cancer du sein HER2 positif. Les patients sont randomisés à recevoir soit T-DM1 ou paclitaxel en combinaison avec le trastuzumab, suivis d'un an de trastuzumab. La SSM à 3 ans pour T-DM1 était de 97,8 % (IC à 95 %, 96,3—99,3), les toxicités cliniquement révélées (CRTs) étaient présentes chez 46% dans le bras T-DM1 et 47% dans le bras TH.

Les résultats de cet essai étaient pertinents et montrent que chez les patientes ayant un CSHER2+, 1 an de T-DM1 en adjuvant était associé à une excellente SSM sur 3 ans, mais n'était pas associé à moins de toxicité par rapport à la TH.

**❖ L'essai KATHERINE [249] :**

Cette étude a évalué l'utilisation de T-DM1 en adjuvant par rapport au trastuzumab chez les patientes qui n'ont pas obtenu une réponse pathologique complète après le traitement néoadjuvant.

Au moment de l'analyse intermédiaire, parmi les 1 486 patients assignés au hasard (743 dans le groupe T-DM1 et 743 dans le groupe trastuzumab), une maladie invasive ou un décès était survenu chez 91 patients du groupe T-DM1 (12,2 %) et 165 patients du groupe trastuzumab (22,2 %). Le pourcentage estimé de patientes sans maladie invasive à 3 ans était de 88,3% dans le groupe T-DM1 et de 77,0% dans le groupe trastuzumab. La survie sans maladie invasive était significativement plus élevée dans le groupe T-DM1 que dans le groupe trastuzumab (rapport de risque pour la maladie invasive ou le décès, 0,50 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,39 à 0,64 ;  $P < 0,001$ ). La récurrence à distance comme premier événement de maladie invasive est survenue chez 10,5 % des patientes du groupe T-DM1 et 15,9 % de celles du groupe trastuzumab. Le profil de sécurité était identique entre les 2 bras, avec plus d'événements indésirables associés au T-DM1 qu'au trastuzumab seul.

A l'issue de cette étude, le T-DM1 en adjuvant est devenue le standard pour les patientes ayant une tumeur résiduelle après un traitement néoadjuvant.

❖ **L'essai de T-DM1 en adjuvant pour les patientes âgées ayant un CSHER2+ (ATOP) [250] :**

Il s'agit d'un essai à un seul bras de phase II qui vise à étudier des patientes de 60 ans ou plus qui ont un CSHER2+ de stade I—III qui refusent ou qui ne sont pas candidates à la chimiothérapie standard. Ils ont reçu un total de 17 cours de T-DM1 toutes les 3 semaines. L'objectif primaire est la SSM. L'étude a débuté en 2015 et devrait se terminer en 2022.

C. Anti-angiogénique :

Le **bévacizumab** est un anticorps anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il se lie au VEGF, facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, inhibant de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

❖ **L'essai de BETH [252] :**

Cette étude ouverte randomisée de phase III a évalué l'ajout du bevacizumab aux régimes adjuvants à base d'anthracycline et de non-anthracycline (TCH). Dans les deux groupes, les patientes ont continué à prendre du trastuzumab avec ou sans bevacizumab après la chimiothérapie pour compléter un an de traitement ciblé. À un suivi médian de 38 mois, les taux de la SSM étaient de 92 % pour les deux groupes de TCH. Un paramètre secondaire a comparé la SSM dans les groupes anthracycline et TCH, et n'a trouvé aucune différence significative entre les régimes bevacizumab et no-bevacizumab.

Compte tenu de la toxicité supplémentaire, comme prévu, dans les bras bevacizumab, sans aucun avantage supplémentaire, cette stratégie n'a pas été explorée plus à fond.

Dans notre étude, 95.67% ont bénéficié d'un traitement par trastuzumab en adjuvant et presque 91% de ces patientes ont achevé une année du traitement.

Le double blocage Trastuzumab–Pertuzumab était administré chez seulement 5 patientes en raison de la non-disponibilité du Pertuzumab.

Le Lapatinib n'a été administré chez aucune patiente en adjuvant.

### 3-2 Stade néoadjuvant :

#### A. Chimiothérapie Néoadjuvante :

##### a) Avantages : [222]

- Facilite le traitement conservateur du sein.
- Rendre, les tumeurs inopérables, opérables en réduisant leur taille.
- La réponse histologique au traitement systémique néoadjuvant fournit plusieurs important facteurs pronostiques surtout le sous type HER2+.
- Identifie les patientes présentant une maladie résiduelle à risque élevé de rechute afin de permettre l'ajout de régimes adjuvants supplémentaires, en particulier chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 +.
- Laisse du temps pour les tests génétiques.
- Laisse du temps pour planifier la reconstruction mammaire chez les patientes qui choisissent la mastectomie.
- Laisse du temps pour la prise de décision retardée en vue d'une chirurgie définitive.

- Fournit des informations pronostiques importantes dont la principale est la réponse pathologique complète (pCR) à la chirurgie qui va guider le traitement adjuvant.

b) Indications [222] :

➤ Pour les patientes inopérables :

- Cancer inflammatoire.
- Volumineux ganglions axillaires c N2.
- c N3.
- c T4.

➤ Pour les patientes opérables :

- Cancer du sein HER 2+ si : cT  $\geq$ 2 or cN  $\geq$ 1.
- Tumeur de grande taille par rapport à la taille du sein chez une patiente qui souhaite conserver le sein.
- Patientes ayant cN+ susceptible de devenir cN0 avec une thérapie systémique néoadjuvante.
- Patientes chez qui la chirurgie définitive peut être retardée.

Les patientes désirant conserver leurs seins qui ne sont pas candidates à cette approche au moment du diagnostic peuvent s'attendre à des taux globaux de conservation des seins pouvant atteindre 72,3 % (RC 1,7, IC à 95 % 1,6 à 1,8). [253,254].

Les patientes diagnostiquées par un cancer du sein inflammatoire peuvent bénéficier d'un traitement néoadjuvant pour leur survie, et le traitement néoadjuvant est considéré comme une norme de soins pour cette population à moins qu'il existe une contre-indication [255].

Si les patientes ne sont pas candidates à une intervention chirurgicale au moment du diagnostic, le traitement néoadjuvant peut également être utilisé pour réduire la taille de tumeur au point où ils sont plus susceptibles d'être opérés.

c) Protocoles :

Les protocoles indiqués selon les recommandations de la NCCN [222] sont les mêmes que les protocoles de la chimiothérapie adjuvante.

B. Thérapie ciblée :

a) Trastuzumab :

Tenant compte de sa valeur pronostique, FDA et EMA ont défini la réponse histologique complète (pCR) comme étant le paramètre primaire pour les essais cliniques en néoadjuvant [253, 258].

❖ **L'essai TECHNO [259] :**

Cet essai a été l'un des premiers essais à analyser la fréquence de la pCR avec une chimiothérapie néoadjuvante combinée au trastuzumab et son effet sur le pronostic.

Au total, 39 % des patients ont atteint un pCR, ce qui prouve l'efficacité élevée de cette thérapie dans le stade néoadjuvant.

Ceux qui ont atteint le pCR avaient un SG de 3 ans de 96,3 % comparativement à 85,0 % chez ceux qui n'en avaient pas.

La pCR était le seul facteur pronostique significatif pour la survie.

❖ **L'essai NOAH [260, 261] :**

Dans cet essai, la chimiothérapie a été administrée en néoadjuvant avec ou sans trastuzumab

Cela était en combinaison, avec une chimiothérapie suivie d'une monothérapie adjuvante à base de trastuzumab pendant une année, chez des patientes atteintes de CSHER2+ localement avancée.

38% des patientes dans le groupe ayant reçu le trastuzumab ont atteint une pCR contre seulement 19 % dans le groupe témoin. Avec l'allongement de la durée de suivi, le bénéfice de survie du groupe trastuzumab a été maintenu. La SSM et la SG des patientes ayant obtenu une pCR pendant le traitement par trastuzumab se sont considérablement améliorées, prouvant à nouveau que la réponse histologique complète est associée à un meilleur pronostic pour les patientes ayant CSHER2+ recevant un traitement anti-HER2 à base de trastuzumab.

A l'issue de cet essai, le trastuzumab a été approuvé en néoadjuvant pour CSHER2+.

❖ **L'essai GeparQuattro [262] :**

Il a également prouvé l'effet bénéfique de l'ajout de trastuzumab à une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline sur la pCR.

b) Lapatinib :

L'essai GeparQuinto [263] a étudié si le lapatinib en néoadjuvant est équivalent au trastuzumab lorsqu'il est combiné à la chimiothérapie. 30,3 % des patientes du groupe trastuzumab et seulement 22,7 % dans celui de lapatinib avaient une pCR.

Dans l'essai NeoALLTO, le lapatinib seul, le trastuzumab seul et leur association ont été analysés en combinaison avec une chimiothérapie néoadjuvante. Les patientes recevant le lapatinib ont obtenu une pCR de 20,0 % contre 27,6 % avec le trastuzumab. Cependant, l'association du lapatinib et du trastuzumab a entraîné un niveau de pCR significativement plus élevé de 46,8 % par rapport au trastuzumab seul. Le lapatinib était associé à plus d'événements indésirables que le trastuzumab [264].

Des analyses ultérieures ont révélé une survie sans événement de trois ans (SSE) de 78 % et une SG de 93 % avec le lapatinib, 76 % et 90 % avec le trastuzumab et 84 % et 95 % avec la combinaison. Ni la SSE ni la SG ne différaient significativement entre les trois bras. Cependant, les femmes ayant une pCR ont connu une amélioration

significative de la SSE à 3 ans et du SG, ce qui confirme encore une fois l'importance de la réponse histologique complète dans le traitement néoadjuvant [265].

En revanche, le NSABP B41 et le CALGB 40601 n'ont pas démontré la supériorité de la substitution du trastuzumab par le lapatinib ou une combinaison des deux médicaments par rapport au trastuzumab seul au terme de la pCR [266,267].

Par conséquent, le lapatinib n'a pas été recommandé pour dans les CSHER2+ au stade néoadjuvant.

c) Trastuzumab + Pertuzumab :

L'innocuité et l'efficacité du double blocage HER2 ont également été étudiées avec l'anticorps anti-HER2 pertuzumab, associé au trastuzumab dans le stade néoadjuvant.

❖ **L'essai NeoSphere :**

Dans le cadre de cet essai de phase II à quatre bras, les patientes ont reçu un traitement néoadjuvant avec docetaxel plus trastuzumab (TH), docetaxel plus pertuzumab (TP), docetaxel plus trastuzumab et pertuzumab (THP), ou trastuzumab plus pertuzumab sans chimiothérapie (HP). Toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie FEC en adjuvant. En revanche, le TH était associé à une pCR de 29,0%, le TP (24,0%) et HP (16,8%).

Le taux élevé de pCR associé au régime THP (sans augmentation significative de la fréquence des événements indésirables graves) a mené à l'approbation de ce régime en néoadjuvant par la FDA en 2013 [268].

Chez les patientes qui ont reçu du docetaxel en combinaison avec le trastuzumab et le pertuzumab, la SSR et la SSM étaient respectivement de 86% et de 84%.

Les femmes, de tous les groupes qui ont atteint une réponse histologique complète, avaient une SSR plus longue que celles qui n'en ont pas eu pCR (85% comparativement à 76%) [269].

❖ **L'essai TRYPHAENA [270] :**

Cet essai de phase II à 3 bras a également évalué le double blocage HER2 avec le pertuzumab et le trastuzumab en néoadjuvant. Étant donné que la combinaison d'anthracyclines et de trastuzumab concomitant est associée à une cardiotoxicité, un volet de cette étude a évalué un régime à base des agents non-anthracyclines (docetaxel, carboplatine, trastuzumab [TCH]) qui ont démontré une efficacité similaire et une toxicité minime par rapport au régime à base d'anthracycline dans le contexte adjuvant. Les patientes de ce groupe ont reçu six cycles de TCHP avant l'intervention chirurgicale. Les deux autres bras ont évalué les taux d'innocuité et de réponse histologique complète pCR pour les régimes à base d'anthracyclines : trois cycles de FEC administrés en même temps que le HP suivis de trois cycles de THP (FEC/HP + THP) ou trois cycles de FEC suivis de trois cycles de THP (FEC+THP).

La pCR pour le TCHP était de 66,2 %, 61,6 % pour la FECHP–THP et 57,3 % pour le FEC–THP.

Les résultats de cette étude ont mené à l'approbation par la FDA des régimes TCHP et FEC–THP comme traitement néoadjuvant en 2013. Le bras avec anthracyclines concomitantes associées aux trastuzumab + pertuzumab HP (FECHP–THP) n'a pas reçu l'approbation de la FDA en raison d'une toxicité cardiaque présumée.

d) Trastuzumab Emtansine (T-DM1)

❖ **L'essai ADAPT [271] :**

Concernant les patientes atteintes d'un CSHER2+RH+ cet essai a comparé le T-DM1 (seul ou avec un inhibiteur de l'aromatase [IA]) avec le trastuzumab et un inhibiteur de l'aromatase en néoadjuvant. L'analyse intermédiaire a révélé des taux

significatifs de pCR supérieurs à 40 % après le traitement au T-DM1 pendant 12 semaines, ce qui était statistiquement significativement plus élevé que celui obtenu avec le trastuzumab et l'IA. En revanche, l'ajout d'un IA à T-DM1 n'a pas amélioré les taux de pCR.

❖ **L'essai KRISTINE (TRIO-021) [272] :**

Cette étude de phase III a démontré une nette supériorité du TCHP néoadjuvant par rapport au T-DM1 combiné au pertuzumab en termes de pCR (55,7 % c. 44,4 %, P= .016).

Actuellement, le T-DM1 nécessite encore d'investigations pour son emploi dans le stade néoadjuvant.

e) Inhibiteurs CDK4/6 :

Tenant compte, de leur efficacité dans les CSHER2-RH+, les inhibiteurs du CDK4/6 sont étudiés en combinaison avec le traitement anti-HER2 dans les CSHER+RH+ [273].

Dans le cadre de l'étude NA-PHER2, un traitement néoadjuvant à base de trastuzumab, pertuzumab, fulvestrant (un antagoniste sélectif des récepteurs aux œstrogènes), et palbociclib (un inhibiteur du CDK4/6). Au moment de la chirurgie, l'expression du Ki-67 était significativement réduite par rapport à l'expression de base avant le traitement, ce qui indique que l'inhibition du CDK4/6 pourrait être une combinaison thérapeutique raisonnable dans ce groupe de patientes [274].

Dans notre série, 30.40 % des patientes ont bénéficiées d'une chimiothérapie néoadjuvante.

Le protocole le plus indiqué était également le schéma séquentiel, cela était basé sur les anciennes recommandations de la NCCN.

Dans notre étude, parmi les 107 des patientes ayant bénéficiées d'une chimiothérapie néoadjuvante, presque 91% ont bénéficié d'un traitement par

trastuzumab.

Le double blocage n'a été administré que chez 8 patientes vu la non-disponibilité du Pertuzumab.

56% des patientes avaient une réponse complète après 6 cures.

### **3-3 Stade métastatique :**

D'abord étudié dans le stade métastatique chez les patientes qui surexpriment HER2, le trastuzumab en monothérapie a montré des taux de réponse de 25% en 1<sup>ère</sup> lignée [275] et 10% à 15% chez les patientes déjà reçues un traitement [276,277].

En plus de son activité en monothérapie, le trastuzumab est très efficace lorsqu'il est administré en combinaison avec une chimiothérapie au stade métastatique. In vitro, il était démontré que le trastuzumab a des effets synergiques lorsqu'il est utilisé en combinaison avec le cisplatine [278], carboplatine, le docetaxel et la vinorelbine, et qu'il a des effets additifs lorsqu'il est administré avec la doxorubicine, le cyclophosphamide, le méthotrexate et le paclitaxel [279, 280].

Malgré le bénéfice prouvé du trastuzumab en monothérapie, il était démontré que le traitement combiné avec la chimiothérapie systémique a donné une réponse clinique significative plus élevée, alors cette option thérapeutique était réservée seulement chez les patientes qui ne peuvent pas tolérer le traitement combiné [281].

Pour cette raison, il est recommandé qu'une thérapie ciblée soit administrée en combinaison avec une chimiothérapie afin d'augmenter la probabilité d'une réponse objective (Figure 33) [282-293]. Les données cliniques démontrent que le trastuzumab peut être combiné en toute sécurité avec de nombreuses classes de médicaments, y compris les taxanes, la vinorelbine, la capécitabine [288, 294, 295], platine [291] et l'ixabepilone [292].

Agents	Study	Regimen
Docetaxel/trastuzumab/pertuzumab	Swain et al., 2015 <sup>156</sup>	D: 75 mg/m <sup>2</sup> q 3 wk <sup>3</sup> + T: 8 mg/kg day 1 → 6 mg/kg q 3 wk + Pz: 840 mg/kg day 1 → 420 mg/kg q 3 wk
Paclitaxel/trastuzumab/pertuzumab	Dang et al., 2015 <sup>157</sup>	P: 80 mg/m <sup>2</sup> q wk + T: 8 mg/kg day 1 → 6 mg/kg q 3 wk + Pz: 840 mg/kg day 1 → 420 mg/kg q 3 wk
T-DM1 (trastuzumab emtansine)	Verma et al., 2012 <sup>158</sup>	T-DM1: 3.6 mg/kg q 3 wk
Paclitaxel/trastuzumab	Seidman et al., 2001 <sup>159</sup>	P: 80 mg/m <sup>2</sup> q wk + T: 4 mg/kg day 1 → 2 mg/kg q wk
Docetaxel/trastuzumab	Marty et al., 2005 <sup>160</sup>	D: 80–100 mg/m <sup>2</sup> day 1 + T: 4 mg/kg day 1 → 2 mg/kg q wk (q 3 wk)
Docetaxel/trastuzumab	Esteva et al., 2002 <sup>161</sup>	D: 35 mg/m <sup>2</sup> days 1, 8, 15 + T: 4 mg/kg day 1 → 2 mg/kg q wk (q 4 wk)
Vinorelbine/trastuzumab	Burstein et al., 2001 <sup>162</sup>	V: 25 mg/m <sup>2</sup> weekly + T: 4 mg/kg day 1 → 2 mg/kg q wk
Paclitaxel weekly/carboplatin/trastuzumab	Burris et al., 2004 <sup>163</sup> Perez, 2004 <sup>164</sup>	P: 70–80 mg/m <sup>2</sup> days 1, 8, 15 + C: AUC = 2 days 1, 8, 15 + T: 4 mg/kg day 1 → 2 mg/kg q wk (q 4 wk)
Paclitaxel q 3 wk/carboplatin/trastuzumab	Robert et al., 2006 <sup>165</sup>	P: 175 mg/m <sup>2</sup> day 1 C: AUC = 6 day 1 T: 4 mg/kg day 1 → 2 mg/kg days 1, 8, 15 (q 3 wk)
Ixabepilone/trastuzumab	Tolaney et al., 2013 <sup>166</sup>	I: 40 mg/m <sup>2</sup> q 3 wk + T: 8 mg/kg d1 → 6 mg/kg q 3 wk
Capecitabine/lapatinib	Geyer et al., 2006 <sup>167</sup>	X: 1000 mg/m <sup>2</sup> PO BID days 1–14 L: 1250 mg PO QD days 1–21 (q 3 wk)

AUC, Area under the curve; B, bevacizumab; BID, twice daily; C, carboplatin; D, docetaxel; L, lapatinib; P, paclitaxel; Pz, pertuzumab; q, every; QD, daily; T, trastuzumab; T-DM1, trastuzumab emtansine; V, vinorelbine; X, capecitabine.  
<sup>3</sup>At least six cycles of docetaxel are recommended.

Active  
Accédez

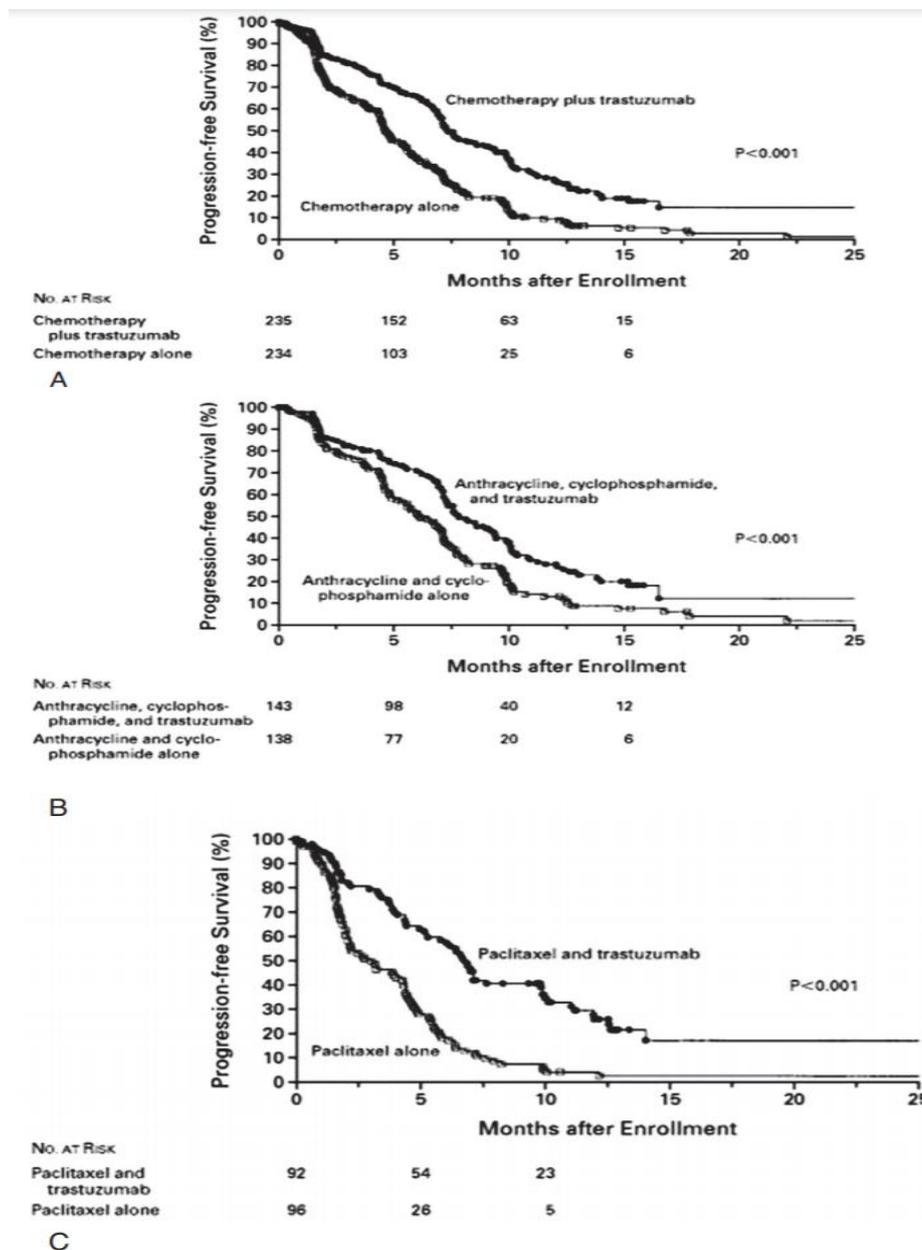
**Figure 32** : Protocoles thérapeutiques couramment utilisés pour le cancer du sein métastatique HER2 positif [282–293].

### A. Première lignée thérapeutique du cancer du sein métastatique :

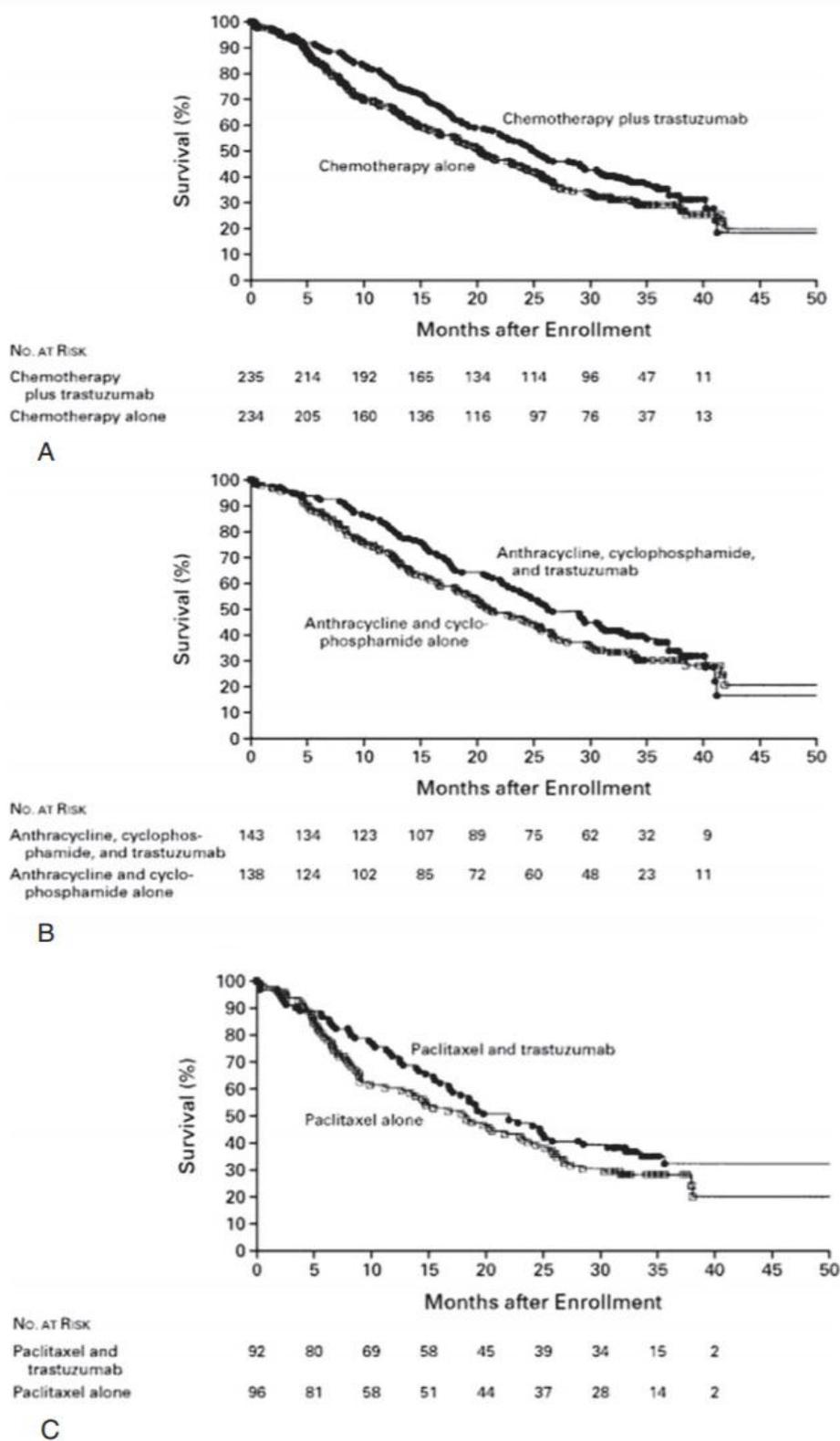
#### a) Traitement combiné (Taxane + Trastuzumab)

L'étude pivote du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique HER2-positif a été publiée dans le NEJM (New England Journal of Medicine) en 2001 par Slamon et al [296]. Dans le cadre de cet essai de phase III, 469 patientes ayant un CSMHER2+ ont été randomisés à un traitement de première intention avec chimiothérapie seule ou chimiothérapie et trastuzumab. La chimiothérapie consistait soit à l'association des anthracyclines (doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> ou épirubicine 75 mg/m<sup>2</sup>) et la cyclophosphamide (600 mg/m<sup>2</sup>) ou le paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) s'ils avaient déjà reçu de l'antracycline en adjuvant. Ils ont été traités toutes les trois semaines pendant six cycles, et des cycles supplémentaires ont été donnés à la

discrétion de l'enquêteur. Le trastuzumab a été administré à une dose de charge de 4 mg/kg suivie d'une dose de 2 mg/kg par semaine jusqu'à la progression de la maladie. L'ajout du trastuzumab à la chimiothérapie a été associé à un délai plus long avant la progression de la maladie (7,4 mois contre 4,6 mois), à un taux de réponse plus élevé (50 % contre 32 %), à une durée de réponse plus longue (9,1 mois contre 6,1 mois), à un taux de décès inférieur à 1 an (22 % contre 33 %) et à une survie médiane plus longue (25,1 contre 20,3 mois). Il est impressionnant de noter que l'avantage au terme de la survie a été observé malgré le passage de 66% des patientes du bras chimiothérapie seule au traitement combiné après la progression de la maladie.



**Figure 33** : Estimation de Kaplan–Meier de la survie sans progression selon que les patientes ont été randomisées pour recevoir la chimiothérapie plus le trastuzumab ou la chimiothérapie seule (panneau A) et si la chimiothérapie consistait en une combinaison d’anthracycline et de cyclophosphamide (Panneau B) ou Paclitaxel (Panneau C) [296].



**Figure 34** : Estimation de Kaplan–Meier de la survie globale selon que les patientes ont été randomisées pour recevoir la chimiothérapie plus le trastuzumab ou la chimiothérapie seule (panneau A) et si la chimiothérapie consistait en une combinaison d’anthracycline et de cyclophosphamide (Panneau B) ou Paclitaxel (Panneau C) [296].

Dans un autre essai M77001 [297], le bénéfice de l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie a été confirmé. Il s'agit d'un essai ouvert, multicentrique, randomisé de phase II comparant l'efficacité et la tolérance du trastuzumab associé au docétaxel en première lignée au docétaxel seul dans le traitement des patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2+ et n'ayant pas reçu un traitement adjuvant. L'essai a inclus 188 patients. Dans l'analyse en intention de traiter, le RR global du groupe mixte était de 61 %, tandis que le RR global du groupe docétaxel était de 34 % ( $P=.0002$ ). Tous les sous-groupes ont bénéficié de l'ajout de trastuzumab. La SG médiane du trastuzumab plus docétaxel était de 31,2 mois, tandis que la SG médiane du docétaxel seul était de 22,7 mois ( $P=.0325$ ). Les patientes recevant le docétaxel + trastuzumab ont une durée de réponse, une survie sans progression et un temps d'échec du traitement plus longs. Dans cet essai, 57 % des patients du groupe docétaxel ont reçu un traitement par trastuzumab après progression de la maladie ou arrêt du docétaxel en raison d'une toxicité ou d'autres raisons.

Les résultats cohérents de ces deux essais montrent clairement les avantages de l'ajout de trastuzumab à la chimiothérapie, avec l'amélioration de tous les paramètres, y compris la SG. Ils ont conduit à l'indication du trastuzumab et les taxanes comme traitements de première intention du cancer du sein métastatique HER2+.

b) Addition d'autres agents de chimiothérapie au traitement combiné :

Robert et al [291], a démontré que l'ajout du carboplatine au paclitaxel + trastuzumab (TCH) n'avait pas un bénéfice significatif au terme du taux de réponse qui était légèrement élevé dans le TCH (52 % vs. 36 %,  $P=.04$ ) avec une SSP médiane qui était beaucoup plus longue chez les patients recevant du TCH (10.7 mois vs. 7.1 mois, HR 0.66,  $P=.03$ ). Il était observé une tendance à l'amélioration de la SG chez les patientes du bras TCH (35.7 mois par rapport à 32.2 mois), mais cette tendance n'était

pas statistiquement significative. Et comme prévu, l'ajout de carboplatine a augmenté le taux des effets secondaires notamment la neutropénie de grade 4 et la thrombopénie de grade 3.

Tenant compte de ces résultats prometteurs, l'essai BCIRG 007 [298] a été mené, évaluant cette fois-ci l'ajout du carboplatine au docétaxel + trastuzumab, et a montré qu'il n'y avait pas de différence significative au terme de la survie sans progression ni pour la survie globale et le taux de réponse au traitement.

Wardley et al [299], a mené un essai randomisé phase II qui a évalué l'ajout de la capécitabine au docétaxel + trastuzumab (HTX). Il n'y avait pas de différence par rapport au taux de réponse entre les 2 bras, tandis que la SSP était plus longue en faveur au bras HTX (17.9 mois par rapport à 12.8 mois ( $P=.045$ ). Les profils de toxicité étaient différents entre les deux régimes, comme on pouvait s'y attendre étant donné la différence de dose de docétaxel (75 mg dans le bras HTX et 100 mg dans le bras Docétaxel +trastuzumab) et l'ajout de capécitabine. Sous réserve d'un essai phase II et dont la survie globale n'est pas étudiée, les auteurs ont conclu que l'association HTX est un traitement de première intention efficace et réalisable du cancer du sein métastatique HER2+.

En se basant sur les données biologiques par rapport au ciblage des voies HER2 et VEGF, un essai de phase III, AVEREL [300], a évalué l'ajout du bevacizumab au docetaxel et au trastuzumab pour le traitement de première intention du CSHER+ localement avancé ou métastatique [300], après un suivi médian de 26 mois, La SSP était de 13,7 mois pour la TH et de 16,5 mois pour la BTH ; la différence n'a pas atteint la signification statistique. Il n'y avait aucune différence dans le RR ou la SG.

c) Trastuzumab avec d'autres agents de chimiothérapie :

Pour les patientes qui ne peuvent tolérer les taxanes, d'autres agents de chimiothérapies peuvent être considérés.

**❖ Vinorelbine :**

Un essai de phase II a montré que le trastuzumab avec vinorelbine était un traitement de première intention efficace et bien toléré [301], dans le cadre de cette étude, 55 patientes atteintes de CSHER+ traitées chaque semaine avec le trastuzumab avec une dose de charge de 4 mg/kg et une dose hebdomadaire de 2 mg/kg avec la vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> par semaine, Près de 40 % des patientes ne présentaient pas de progression de la maladie à 1 an.

Un essai prospectif [302], multicentrique et randomisé a comparé le trastuzumab avec la vinorelbine ou avec les taxanes (paclitaxel ou docetaxel), en première intention chez les patientes ayant un CSMHER2+ .Le paramètre primaire était le RR. Chez 81 patientes évaluées, le RR était de 51 % chez les patientes recevant du trastuzumab et de la vinorelbine, comparativement à 40 % dans le bras trastuzumab + taxane, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

L'étude HERNATA [303], de phase III a randomisé 143 patientes atteintes CSMHER+ pour recevoir le docetaxel (100 mg/m<sup>2</sup>, jour 1) ou le vinorelbine (30 à 35 mg/m<sup>2</sup> au J+1 et J+8). Les deux groupes ont reçu du trastuzumab toutes les trois semaines. Il n'y avait aucune différence soit pour la SSP (12,4 mois contre 15,3 mois) et la survie globale médiane (35,7 mois par rapport à 38,7 mois). Plus de patientes du groupe docetaxel ont arrêté le traitement en raison de la toxicité.

Les auteurs ont conclu que même si la combinaison vinorelbine et trastuzumab n'était pas supérieure au docetaxel plus trastuzumab, elle était mieux tolérée et devrait être considérée comme un alternatif indiqué en première intention dans le CSMHER2+.

**❖ Capécitabine :**

Il a été démontré que la combinaison de capécitabine + trastuzumab est active et bien tolérée chez les patientes atteintes du CSHER2+ localement avancé et

métastatique. Dans une étude ouverte de phase II à un seul bras réalisée en Allemagne [304], 27 patientes atteintes d'un CSMHER2+ ayant reçu l'anthracycline et/ou du taxane ont été traitées avec cette combinaison, et un RR de 45 % a été noté. Une étude réalisée au Japon [305] a également permis d'inscrire et de traiter 59 femmes atteintes d'un CSHER2+ avec cette combinaison. 64% avaient déjà reçu une chimiothérapie en stade métastatique. Un RR global de 50 % a été noté avec un RR plus élevé de 65,0 % chez les patientes qui étaient traitées avec cette combinaison comme traitement de première lignée métastatique.

d) Trastuzumab seul :

Le trastuzumab en monothérapie est une option de traitement de première lignée métastatique chez les femmes qui ne souhaitent pas recevoir une chimiothérapie cytotoxique [275].

Une étude multicentrique à simple insu a randomisé 114 patientes atteintes de CHER2+ (IHC 2+ ou 3+) qui n'avaient pas encore reçu de chimiothérapie à deux doses de trastuzumab comme traitement de première lignée (dose de charge de 4 mg/kg suivie de 2 mg/kg par semaine ou dose de charge de 8 mg/kg suivie de 4 mg/kg par semaine). Cette étude avait un RR de 26 % et un taux de bénéfice clinique de 38 %. Les réponses n'ont été observées que chez les patientes qui surexpriment HER2 au niveau 3+. Une analyse rétrospective de l'amplification du gène HER2 a montré que le RR était de 34% chez les patients avec des tumeurs amplifiées par HER2 par rapport à 7% chez ceux dont les tumeurs étaient non amplifiées. De même, le temps de progression médian était plus élevé chez les personnes ayant une amplification HER2 (4,3 mois contre 1,7 mois). La durée médiane de survie de toutes les patientes était de 24,2 mois.

Les auteurs ont conclu que le trastuzumab en monothérapie n'était pas inférieur au terme de survie globale par rapport au traitement combiné et peut être indiqué en 1<sup>ère</sup> lignée métastatique chez les patientes ayant un CSMHER2+ [275].

e) Trastuzumab + Pertuzumab :

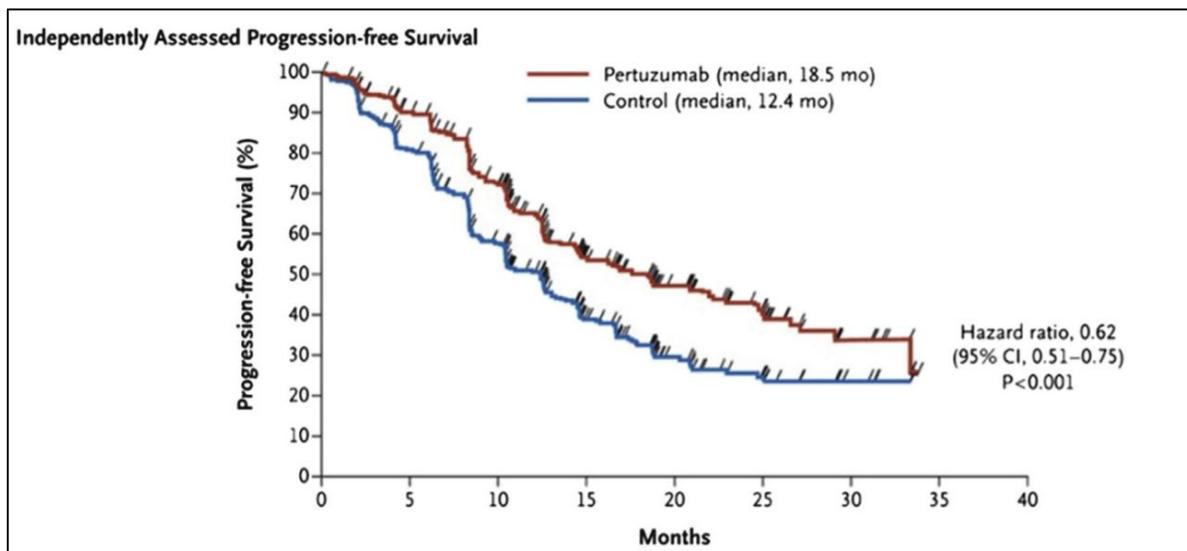
❖ **L'essai CLEOPATRA (CLinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab) [282,306].**

Au cours de cet essai de phase III, à double insu et contrôlé contre placebo, 808 femmes atteintes d'un CSMHER2+ qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie ou de traitement anti-HER2 ont été randomisées dans un rapport de 1:1 pour recevoir le placebo + trastuzumab + docetaxel, ou pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel, les patientes ont été traitées avec des doses de charge standard (8 mg/kg), suivies de doses d'entretien de trastuzumab (6 mg/kg) et de docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Le pertuzumab a été administré à une dose fixe de 840 mg suivie de 420 mg toutes les 3 semaines.

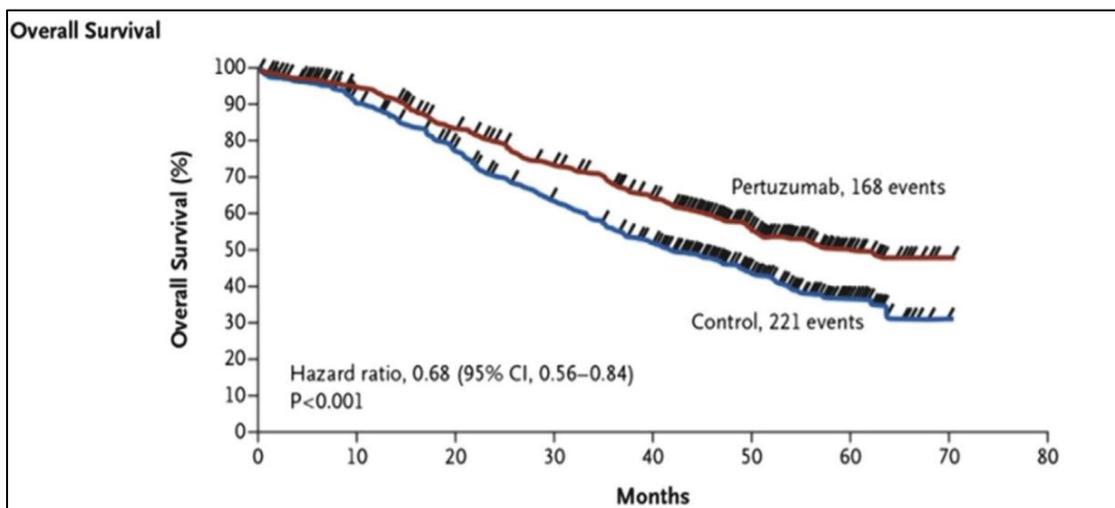
L'ajout du pertuzumab a amélioré considérablement la SSP de 6,1 mois au total, passant de 12,4 mois dans le groupe témoin à 18,5 mois dans le groupe pertuzumab; le bénéfice a été observé dans tous les sous-groupes, après 50 mois de suivi le bénéfice de l'ajout de pertuzumab a amélioré également la survie globale (56,5 mois par rapport à 40,8 mois dans le groupe témoin).

D'après les résultats de l'essai CLEOPATRA, une étude de phase II portant sur le pertuzumab, le trastuzumab et le paclitaxel hebdomadaire a été menée pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de ce régime. Avec un suivi médian de 33 mois, la SSP à 6 mois était de 86 %, la SSP médiane était de 21,4 mois et la SG médiane était de 44 mois. Cet essai a confirmé l'efficacité du paclitaxel hebdomadaire avec le trastuzumab et le pertuzumab et a suggéré qu'il s'agit d'une alternative à la chimiothérapie à base de docetaxel [207].

En 2012, en se basant de l'essai CLEOPATRA, Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé le pertuzumab en combinaison avec le trastuzumab et la chimiothérapie au docetaxel pour le traitement des patients atteints de CSMHER2+ en 1ère lignée métastatique.

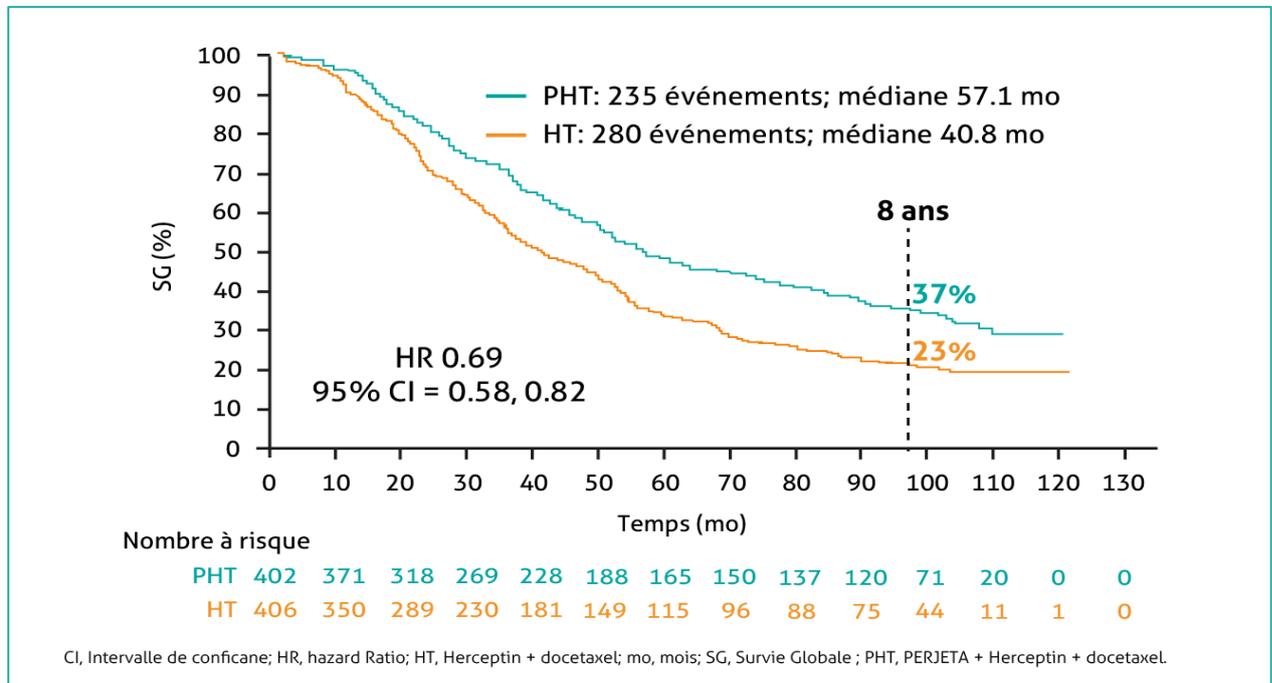


**Figure 35** : Survie sans progression de tous les sous-groupes dans l'étude CLEOPATRA [306].



**Figure 36** : Survie globale dans l'étude CLEOPATRA [306].

Ces résultats ont été maintenus après 8 ans de suivi, 37% des patientes traitées avec le double blocage (Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel) étaient encore en vie, il n'y avait pas de progression chez 16% des patientes et tout ceci sans nouveau signal de tolérance (y compris cardiaque).



**Figure 37:** Maintien du bénéfice au terme de la SG à 8 ans de suivi dans l'essai CLEOPATRA

#### ❖ L'essai VELVET [238]:

Pour les patients qui ne peuvent pas tolérer la chimiothérapie aux taxanes, la combinaison de trastuzumab, de pertuzumab et de vinorelbine, dans le cadre de l'étude de phase II qui a randomisé 106 patients atteints de CSMHER2+ sans traitement préalable, a été testée.

Le RR global évalué par l'investigateur était de 74,2 %, et la SSP médiane était de 14,3 mois. Le traitement a été bien toléré sans toxicité inattendue.

#### ❖ L'essai JBCRG-M03 [307] :

L'éribuline a également été testée en association avec le trastuzumab et le pertuzumab dans le cadre d'une étude multicentrique ouverte de phase II portant sur la combinaison de trois médicaments comme traitement de première et de deuxième intention pour le CSMHER2+. Le taux de réponse était de 56,5 %. La conclusion des

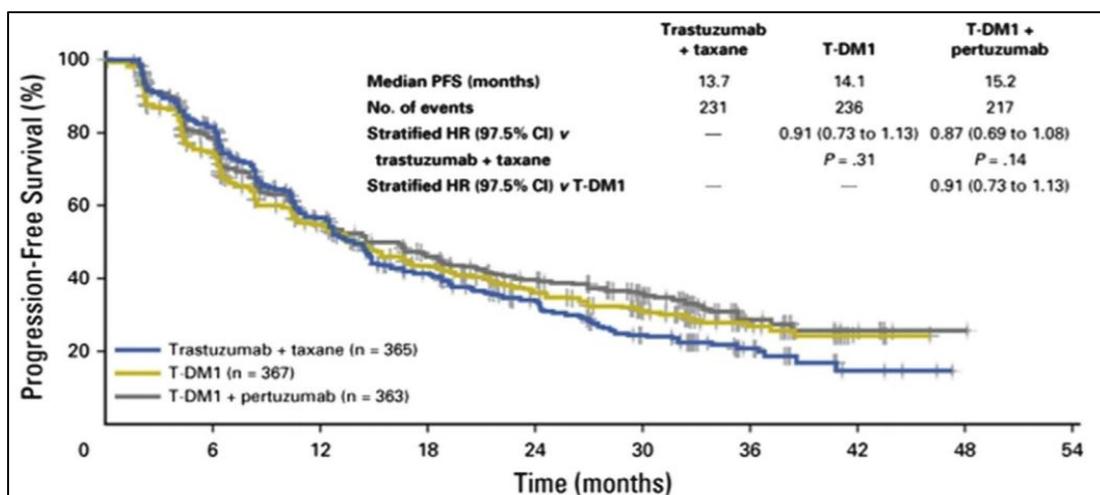
auteurs est que cette combinaison a été bien tolérée et pourrait constituer une alternative à la thérapie combinée à base de docétaxel pour CSMHER2+.

Aucun essai de phase III sur le pertuzumab associé à une chimiothérapie sans trastuzumab n'a été rapporté.

f) Trastuzumab EMTANSINE T-DM1 :

En se basant sur les résultats de l'étude EMILIA [284], un essai randomisé de phase II a été réalisé en comparant T-DM1 toutes les 3 semaines au docetaxel et au trastuzumab (HT) toutes les 3 semaines. La SSP était de 14,2 mois pour le T-DM1 comparativement à 9,2 mois pour le HT. Les taux de réponse globaux et bénéfiques cliniques étaient semblables entre les deux groupes, mais la durée de la réponse objective des patients était plus longue avec le T-DM1 [308].

L'essai de phase III MARIANNE [309] a évalué l'efficacité et la sécurité en 1ère lignée métastatique de T-DM1 et T-DM1 plus Pertuzumab par rapport au Trastuzumab plus taxanes dans le traitement des patients CSMHER2+. La SSP médiane était de 13,7 mois avec le trastuzumab plus le taxanes, de 14,1 mois avec le T-DM1 et de 15,2 mois avec le T-DM1 plus le pertuzumab. La survie globale était de 50,9 mois pour le trastuzumab plus taxanes, de 53,7 mois pour le T-DM1 et de 51,8 mois pour le T-DM1 plus pertuzumab.



**Figure 38** : Survie sans progression des différents bras dans l'essai MARIANNE [309].

g) Lapatinib :

Le lapatinib n'a aucun rôle dans la chimiothérapie en première ligne dans le traitement de la CSMHER2+.

Des essais antérieurs [310,311] ont suggéré que le lapatinib seul ou avec la chimiothérapie était efficace en 1ère lignée ce qui a mené à la conduite d'essai COMPLETE de phase III qui était une étude ouverte randomisée de phase III comparant la chimiothérapie à base de taxanes avec lapatinib ou trastuzumab comme traitement de première intention chez les femmes atteintes de CSMHER2+, l'étude a été interrompue tôt en avril 2012 révélant ainsi que les receveuses de trastuzumab présentaient des SSP beaucoup plus longues que celles de lapatinib [312].

L'essai MA.31 a comparé la combinaison (lapatinib ou trastuzumab) avec un taxane dans le traitement de première intention de 651 patientes atteintes du CSMHER2+ Les patientes ont été traitées pendant 24 semaines avec un traitement combiné suivi de la même thérapie ciblée jusqu'à la progression de la maladie. Avec un suivi médian de 21,5 mois, la SSP médiane était inférieure pour le lapatinib à 9,0 mois, comparativement à 11,3 mois pour le trastuzumab [313].

h) Neratinib :

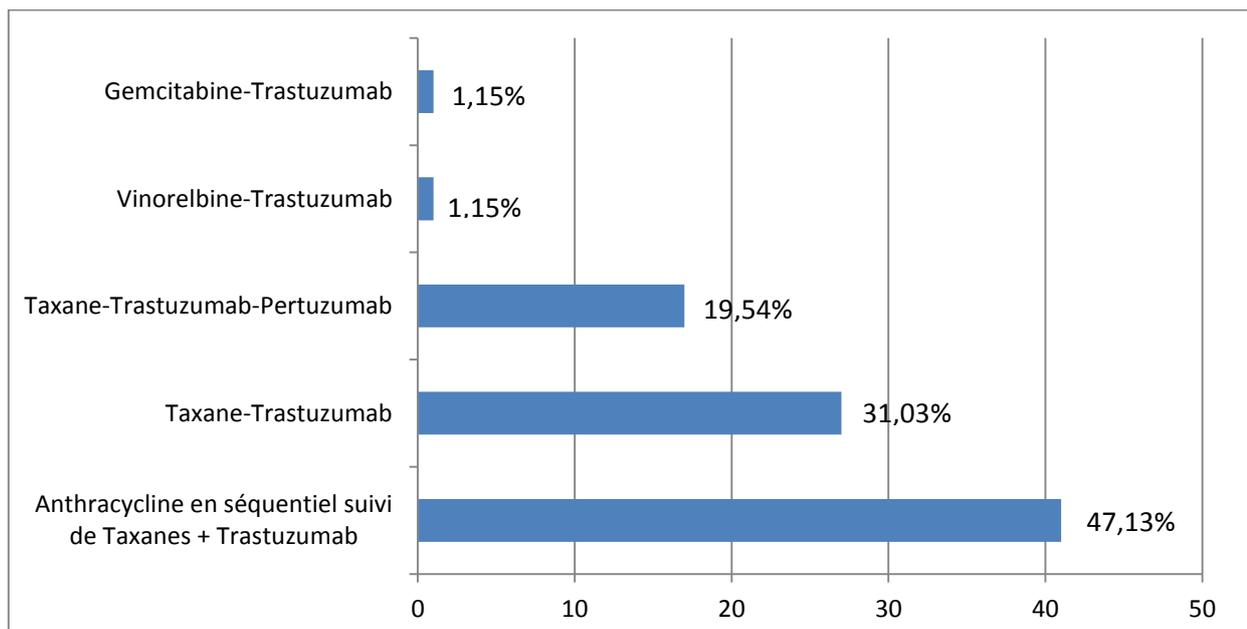
L'essai NEFERT-T [314] a comparé le neratinib plus paclitaxel par rapport au trastuzumab plus paclitaxel en première lignée métastatique. La SSP médiane était de 12,9 mois dans les deux groupes, le RR objectif était semblable (74,8 % c. 77,6 %), également était le bénéfice clinique (88,4 % c. 85,2 %).

**Selon la NCCN [222], les protocoles indiqués :**

- Protocoles préférés :
  - Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel.
  - Pertuzumab, trastuzumab, and paclitaxel.
- Si pas de Pertuzumab disponible :

- Trastuzumab + paclitaxel +/- carboplatine.
- Trastuzumab + docetaxel.
- Trastuzumab + vinorelbine.
- Trastuzumab + capecitabine.

Dans notre étude, la répartition de traitement de 1<sup>ère</sup> lignée métastatique était comme suit :



Le protocole le plus indiqué dans notre étude était Taxanes + Trastuzumab précédé ou non par l'anthracycline en séquentiel.

Le double blocage Trastuzumab + Pertuzumab + Taxanes a été indiqué chez presque 20% de nos patientes.

La maintenance par un traitement anti-HER2 a été effectuée chez presque 40% des patientes (22% par le trastuzumab en monothérapie et 17% par un double blocage Trastuzumab-Pertuzumab)

**B. 2<sup>ème</sup> lignée thérapeutique et du cancer du sein métastatique :****a) trastuzumab emtansine (T-DM1)****❖ L'essai EMILIA [284]:**

Cette étude randomisée de phase III a comparé le T-DM1 à l'association lapatinib + capécitabine chez des patientes progressant après un traitement par taxanes et trastuzumab, le T-DM1 a été administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines. La SSP était beaucoup plus longue pour le T-DM1 que pour le lapatinib/capécitabine (9.6 mois contre 6.4 mois, respectivement), tout comme la SG (30.9 mois contre 25.1 mois, respectivement) [348], la toxicité de grade 3 ou 4 était plus élevée pour le lapatinib/capécitabine que pour le T-DM1 (57,0 % vs. 40,8 %). Ces résultats ont conduit à l'approbation de la FDA de T-DM1 en 2013 après progression sous traitement par taxanes + trastuzumab.

Il est important à noter que l'essai EMILIA a été menée avant l'ère du double traitement anti-HER2 avec le trastuzumab + pertuzumab associé un taxane comme traitement de 1<sup>ère</sup> intention du CSMHER2+, il n'est pas clair si les patients prétraités par Pertuzumab bénéficieront du même bénéfice au T-DM1.

Une étude rétrospective et observationnelle [316] portant sur 23 centres de cancérologie et 250 patientes a porté sur l'efficacité du T-DM1 chez les patients traités pour CSMHER2+ en pratique réelle et sur son activité chez les patients prétraités au pertuzumab. Dans l'ensemble de la population, la SSP et la SG chez les patients traités au T-DM1 étaient semblables chez les patientes prétraitées au pertuzumab et les patientes naïves. Toutefois, le prétraitement au pertuzumab a semblé avoir une influence négative sur l'efficacité de la deuxième lignée de T-DM1. Les patientes prétraitées au pertuzumab qui ont reçu du T-DM1 comme traitement de deuxième intention ont montré une SSP médiane de 3 mois, contre 8 mois chez les patients qui n'ont pas reçu de pertuzumab précédent.

D'autres études à grande échelle sont nécessaires pour déterminer l'efficacité du T-DM1 lorsqu'il est administré comme traitement de deuxième intention après le pertuzumab.

b) Trastuzumab deruxtecan :

❖ Définition :

C'est un conjugué anticorps/médicament composé d'un anticorps anti-HER2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain), d'un lieu clivable à base de tétrapeptide et d'un inhibiteur de la topoisomérase I cytotoxique [358].

❖ DESTINY-Breast03 [359]:

Cette une étude de phase 3 multicentrique, ouverte, randomisée, comparant l'efficacité et la sécurité de T-DXd par rapport à T-DM1 chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ précédemment traitées par trastuzumab et taxane.

524 patients ont été randomisés. L'âge médian était de 54 ans (fourchette : 20-83).

La durée médiane du traitement était de 14,3 mois (intervalle, 0,7-29,8) avec T-DXd contre 6,9 mois (intervalle, 0,7-25,1) avec T-DM1.

Le hazard ratio (HR) pour la SSP était de 0,2840 ( $P = 7,8 \times 10^{-22}$ ) ; SSP médiane non atteinte pour T-DXd vs 6,8 mois pour T-DM1.

Les taux estimés de SG à 12 mois étaient de 94,1 % (IC à 95 %, 90,3-96,4) pour T-DXd et 85,9 % (IC à 95 %, 80,9-89,7) pour T-DM1 ; HR : 0,5546 (IC à 95 %, 0,3587-0,8576 ;  $P = 0,007172$  n'a pas franchi la limite de signification préspecifiée).

Des taux similaires d'effets indésirables liés au traitement ont été observés. Aucun décès lié au médicament n'est survenu dans les deux groupes. Une pneumopathie interstitielle liée au médicament a été jugée chez 10,5 % des patients sous T-DXd (la plupart [9,7 %] de grade 1/2 ; 0 grade 4/5) contre 1,9 % sous T-DM1 (tous de grade 1/2).

Le Trastuzumab deruxtecan a démontré une amélioration statistiquement significative et cliniquement significative de la SSP par rapport à T-DM1 chez les patientes précédemment traitées par trastuzumab et taxane pour le cancer du sein HER2+. Ces données confirment que T-DXd est tolérable avec une toxicité gérable et une amélioration significative du profil de PID par rapport aux études réalisées chez des patients plus lourdement prétraités.

Cette étude a conduit à un changement de paradigme dans le traitement du cancer du sein HER2+.

Dans notre étude, aucune patiente n'a eu du T-DM1 en 2<sup>ème</sup> lignée thérapeutique.

C. Au-delà de la 2<sup>ème</sup> lignée thérapeutique du CSMHER2+ :

À l'exception des recommandations de deuxième ligne, au-delà il existe peu de consensus ou de preuves sur la séquence des traitements ; cependant, la thérapie combinée soit à de lapatinib ou du trastuzumab/chimiothérapie ont été bien étudiées et disponibles.

a) Maintien de la thérapie ciblée anti-HER2 après progression sous trastuzumab :

Plusieurs essais cliniques de phase III ont démontré le bénéfice du maintien de la thérapie ciblée par le trastuzumab ou autre anti-HER2 après la progression de la maladie métastatique sous trastuzumab.

❖ **Trastuzumab + Capécitabine :**

Une étude de phase III a étudié la capécitabine avec ou sans trastuzumab chez des patientes qui avaient progressé sous trastuzumab et qui a montré un bénéfice au terme du temps de progression (8,2 mois contre 5,6 mois) en faveur du traitement combiné. Dans une analyse post hoc de l'étude, les patientes qui ont poursuivi ou recommencé le traitement au trastuzumab ou au lapatinib après la deuxième

progression (n =52) ont eu une survie post-progression de 18.8 mois, comparativement à 13.3 mois pour ceux qui n'ont pas reçu la thérapie anti-HER2 [318,319].

❖ **Lapatinib + capécitabine :**

Un autre essai clinique randomisé de phase III a examiné le rôle du lapatinib avec la capécitabine par rapport à la capécitabine seule chez les patients qui avaient connu une progression après avoir reçu (au minimum) du trastuzumab, anthracycline et taxane. L'adjonction de lapatinib (1 250 mg/j en continu) à une nouvelle ligne de capécitabine (2 000 mg/m<sup>2</sup> de j1 à j14) apportait un avantage au terme des taux de réponse objective 23.7 % vs 13.9 % (p = 0,017), le temps jusqu'à progression de 6.2 mois vs 4.3 mois (p < 0,001), et la survie de 15.6 mois vs 15.3 mois [320].

Ensemble de ces données appuient l'utilisation de la thérapie ciblée anti-HER2 après la progression de la maladie sous un régime contenant du trastuzumab. Le choix de la durée de cette thérapie demeure une décision hautement personnalisée tenant compte des régimes antérieurs, de la réponse aux régimes antérieurs, de la toxicité et de l'état clinique global.

b) T-DM1 :

Le trastuzumab emtansine s'il n'est pas administré dans la deuxième lignée, garde toujours sa place comme traitement de choix et son efficacité au-delà de la 2<sup>ème</sup> lignée est prouvée.

L'essai clinique de phase III TH3RESA [321] a comparé le T-DM1 par rapport au choix des médecins chez les patientes atteintes de CSMHER2+ qui ont progressé sous deux ou plusieurs régimes anti-HER2 au-delà de la deuxième ligne. Les patientes ont été randomisées pour recevoir le T-DM1 ou le choix du médecin (trastuzumab + monochimiothérapie ou trastuzumab + lapatinib).

Cet essai a montré un bénéfice en faveur du T-DM1 au terme de SSP (6.2 mois vs. 3.3 mois) et SG (22.7 mois vs. 15.8 mois).

En résumé, EMILIA [284] et TH3RESA [321] prouvent que le T-DM1 améliore les résultats et les taux de survie par rapport aux schémas thérapeutiques basés sur la chimiothérapie + anti-HER2, et cela fournit un soutien solide pour l'incorporation systématique du T-DM1 dans le traitement de deuxième ou de troisième lignée dans CSMHER2+.

c) Combinaisons au Lapatinib :

❖ **Lapatinib + Trastuzumab :**

L'essai clinique de phase III EGF104900 [322,323], qui a comparé le lapatinib seul ou en combinaison avec le trastuzumab chez les patientes atteintes de CSMHER2+ résistant au trastuzumab (ayant reçu au moins 3 régimes contenant le trastuzumab) a montré un bénéfice en faveur du traitement combiné de SSP (11.1 vs 8.1 semaines) de SG (14 vs 9.5 mois) avec un profil de toxicité similaire entre les 2 groupes.

❖ **Lapatinib + Vinorelbine :**

L'innocuité et l'efficacité du lapatinib plus vinorelbine ont été établies dans l'étude ouverte multicentrique de phase II VITAL [324] pour les patientes atteintes de CSMHER2+. Au total, 112 patients ont été randomisés 2:1 à recevoir un traitement par lapatinib plus vinorelbine (n = 75) ou lapatinib plus capécitabine (n = 37). La SSP était similaire entre les 2 groupes, et la SG médiane dans le bras lapatinib plus vinorelbine était de 23.3 mois, comparativement à 20.3 mois dans l'autre bras.

d) Combinaisons au Trastuzumab :

Comme mentionné précédemment, plusieurs essais ont démontré l'avantage du maintien du trastuzumab après la progression de la maladie sous régime contenant le trastuzumab.

Il est recommandé dans le stade métastatique d'utiliser le trastuzumab en combinaison avec une chimiothérapie à agent unique. Bien qu'une polychimiothérapie combinée au trastuzumab puisse améliorer les taux de réponse, ces gains sont associés à un risque excessif de toxicité. De plus, aucun essai n'a démontré que cette approche améliore la survie globale [291,298].

Selon les recommandations, les patientes qui n'ont pas bénéficié d'un traitement à base de pertuzumab au stade métastatique, peuvent avoir recours à ce traitement associé au trastuzumab combinée à une monochimiothérapie (vinorelbine, taxane, capécitabine) dans les lignes ultérieures [238, 306,325]. Cependant il n'avait pas de bénéfice ni au terme de survie sans progression, ni de survie globale au maintien du pertuzumab après une ligne thérapeutique contenant le pertuzumab.

Le tableau montre les différentes combinaisons au trastuzumab au-delà de la 2<sup>ème</sup> lignée chez les patientes ayant un CSMHER2+ déjà traitées par un régime contenant le trastuzumab,

Trial Identifier	Regimen	Patients	Population	Prior T	Median TTP or PFS	RR
Burstein et al. <sup>47</sup>	T + vinorelbine (25 mg/m <sup>2</sup> weekly)	40	≥1 prior chemotherapy regimen (82%)	No	34 weeks first line 16 weeks second line	84% first line 60% second/third line
Papaldo et al. <sup>52</sup>	T + vinorelbine (25 mg/m <sup>2</sup> weekly)	35	≥1 prior chemotherapy regimen	No (9%)	9 months	51.4%
Bayo-Calero et al. <sup>48</sup>	T + vinorelbine (25 mg/m <sup>2</sup> weekly)	52	≥1 prior chemotherapy regimen (58%)	No	7 months	58%
Lee et al. <sup>51</sup>	T+ vinorelbine (25 mg/m <sup>2</sup> D1, 8 of 21 day cycle)	33	Previously treated taxane and anthracycline	No	6.8 months	30.3%
Schaller et al. <sup>53</sup>	T + capecitabine (1250 mg/m <sup>2</sup> bid for 14 days, 7 days off)	27	Previously treated taxane and anthracycline	No	6.7 months	45%
Bartsch et al. <sup>54</sup>	T + capecitabine (1250 mg/m <sup>2</sup> bid for 14 days, 7 days off)	40	Previously treated with taxane and anthracycline or vinorelbine; prior T	Yes (100%)	8 months	20%
O'Shaughnessy et al. <sup>56</sup>	T + gemcitabine (1200 mg/m <sup>2</sup> D1, 8 of 21-day cycle)	64	Previously treated taxane and anthracycline	No	5.8 months	44%
Bartsch et al. <sup>58</sup>	T + gemcitabine (1250 mg/m <sup>2</sup> D1, 8 of 21-day cycle)	29	Previously treated anthracyclines, docetaxel, and/or vinorelbine, and trastuzumab	Yes (100%)	3 months	19.2%

**Figure 39** : Essais cliniques de Phase III des combinaisons au trastuzumab au-delà de la 2<sup>ème</sup> lignée [301, 326, 327, 328, 304, 329, 330,331].

➤ Tucatinib :

❖ Définition :

Le Tucatinib est un inhibiteur expérimental de tyrosine kinase par voie orale, qui est hautement sélectif pour le domaine kinase de l'HER2 avec une inhibition minimale du récepteur du facteur de croissance épidermique, ce qui peut modifier le profil de toxicité [361, 362].

❖ Essai HER2CLIMB [360] :

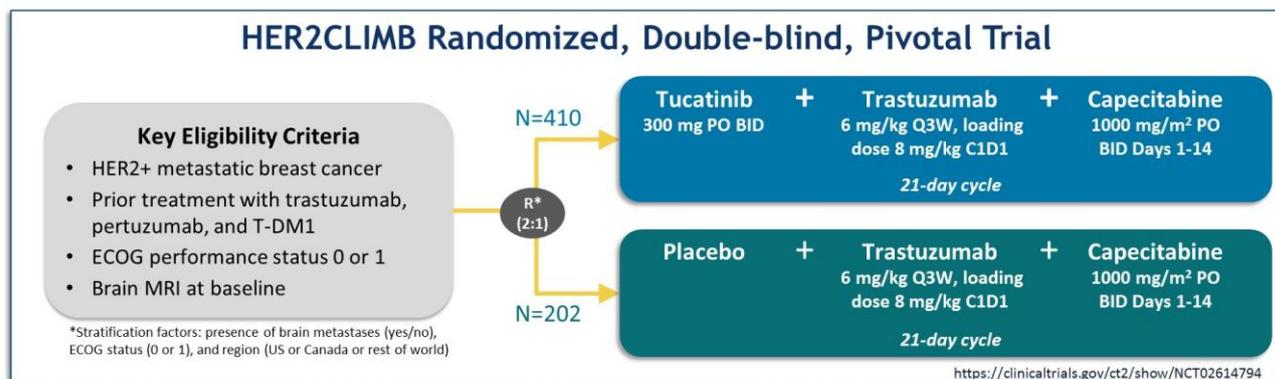
Cet essai a randomisé en double aveugle des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif précédemment traité par trastuzumab, pertuzumab et trastuzumab emtansine, qui présentaient ou non des métastases cérébrales, à recevoir soit du tucatinib, soit un placebo, en association avec du trastuzumab et de la capecitabine.

La survie sans progression à 1 an était de 33,1 % dans le groupe traité par tucatinib et de 12,3 % dans le groupe traité par placebo (rapport des risques de progression de la maladie ou de décès, 0,54 ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,42 à 0,71 ;  $P < 0,001$ ), et la durée médiane de la survie sans progression était de 7,8 mois et de 5,6 mois, respectivement.

La survie globale à 2 ans était de 44,9 % dans le groupe combiné avec le tucatinib et de 26,6 % dans le groupe combiné avec le placebo (hazard ratio pour le décès, 0,66 ; IC à 95 %, 0,50 à 0,88 ;  $P = 0,005$ ), et la médiane de la survie globale était de 21,9 mois et 17,4 mois, respectivement. Parmi les patients présentant des métastases cérébrales, la survie sans progression à 1 an était de 24,9 % dans le groupe combiné avec le tucatinib et de 0 % dans le groupe combiné avec le placebo (hazard ratio, 0,48 ; IC 95 %, 0,34 à 0,69 ;  $P < 0,001$ ), et la survie médiane sans progression était de 7,6 mois et de 5,4 mois, respectivement.

## Background

- Up to half of patients with HER2+ metastatic breast cancer may develop brain metastases and effective and tolerable treatment options are needed.<sup>1-4</sup>
- Tucatinib is an oral TKI, recently approved by the FDA, that is highly selective for the kinase domain of HER2 with minimal inhibition of EGFR.<sup>5-6</sup>



1. Bendell JC, et al. Cancer 2003;97:2972-7.

2. Brufsky AM, et al. Clin Cancer Res 2011;17:4834-43.

3. Leyland-Jones B. J Clin Oncol 2009;27:5278-86.

4. Olson EM, et al. Breast 2013;22:525-31.

5. Moulder SL, et al. Clin Cancer Res 2017;23:3529-36.

6. Pheneger T, et al. Cancer Research 2009;69:1795.

TKI: tyrosine kinase inhibitor

PRESENTED AT:

2020 ASCO  
ANNUAL MEETING

#ASCO20

Slides are the property of the author.  
permission required for reuse.

PRESENTED BY: Nancy Lin, nlin@partners.org

2

**Figure 40:** Essai HER2CLIMB [360]

Les effets indésirables courants dans le groupe tucatinib ont été les suivants : diarrhée, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, nausées, fatigue et vomissements. La diarrhée et l'élévation des taux d'aminotransférase de grade 3 ou plus étaient plus fréquentes dans le groupe traité par le tucatinib que dans le groupe traité par le placebo.

e) Trastuzumab deruxtecan :

❖ **Essai DESTINY-Breast01 [358]** :

Au total, 184 patients qui avaient subi une médiane de six traitements antérieurs ont reçu la dose recommandée de trastuzumab deruxtecan (5,4 mg par kilogramme de poids corporel).

Dans l'analyse en intention de traiter, une réponse au traitement a été signalée chez 112 patients (60,9 % ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 53,4 à 68,0). La durée médiane du suivi était de 11,1 mois (plage de 0,7 à 19,9).

La durée médiane de la réponse était de 14,8 mois (IC à 95 %, 13,8 à 16,9), et la durée médiane de la survie sans progression était de 16,4 mois (IC à 95 %, 12,7 à

non atteint).

Au cours de l'étude, les effets indésirables les plus fréquents de grade 3 ou plus ont été une diminution du nombre de neutrophiles (chez 20,7 % des patients), une anémie (chez 8,7 %) et des nausées (chez 7,6 %).

Dans cette étude mondiale de phase II, le trastuzumab deruxtecan a eu un niveau élevé d'activité clinique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif qui avaient subi des traitements antérieurs importants. Ce traitement était associé à un risque important de pneumopathie interstitielle, un effet toxique qui nécessite une attention aux symptômes pulmonaires et une surveillance attentive.

f) Nélatinib :

❖ **Essai NALA [363]:**

L'étude NALA est un essai de phase III randomisé, contrôlé, comparant le nélatinib plus capécitabine (N+C), au lapatinib plus capécitabine (L+C), chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2 positif ayant reçu  $\geq 2$  traitements antérieurs de CSM dirigés contre HER2.

Les résultats de cette étude a montré que la SSP était améliorée avec N+C (hazard ratio [HR], 0,76 ; IC 95 %, 0,63 à 0,93 ; P = 0,0059). Le HR de la SG était de 0,88 (IC à 95 %, 0,72 à 1,07 ; P = 0,2098). Les ORR étaient de 32,8 % pour N+C (IC à 95 %, 27,1 à 38,9) et de 26,7 % pour L+C (IC à 95 %, 21,5 à 32,4 ; P = 0,1201) ; la durée de vie médiane était de 8,5 mois contre 5,6 mois, respectivement (HR, 0,50 ; IC à 95 %, 0,33 à 0,74 ; P = 0,0004).

N+C a significativement amélioré la SSP et le délai d'intervention pour les patientes atteintes d'un CSMHER2+ ayant reçu  $\geq 2$  traitements antérieurs dirigés contre HER2 par rapport au L+C. Aucune nouvelle toxicité n'a été observée dans le bras N+C.

g) Margetuximab :

## ❖ Définition :

Le margetuximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-ERBB2, immunoglobuline G1 (IgG1) activé par le Fc, qui partage avec le trastuzumab une spécificité épitopique et des effets antiprolifératifs indépendants du Fc. L'ingénierie Fc du margetuximab modifie 5 acides aminés de l'IgG1 de type sauvage afin d'augmenter l'affinité pour le récepteur Fcγ (FcγR) CD16A (FcγRIIIa) et de diminuer l'affinité pour le FcγR CD32B (FcγRIIb). Ces effets sont proposés pour augmenter l'activation des réponses immunitaires innées et adaptatives anti-ERBB2, par rapport au trastuzumab [364, 365]

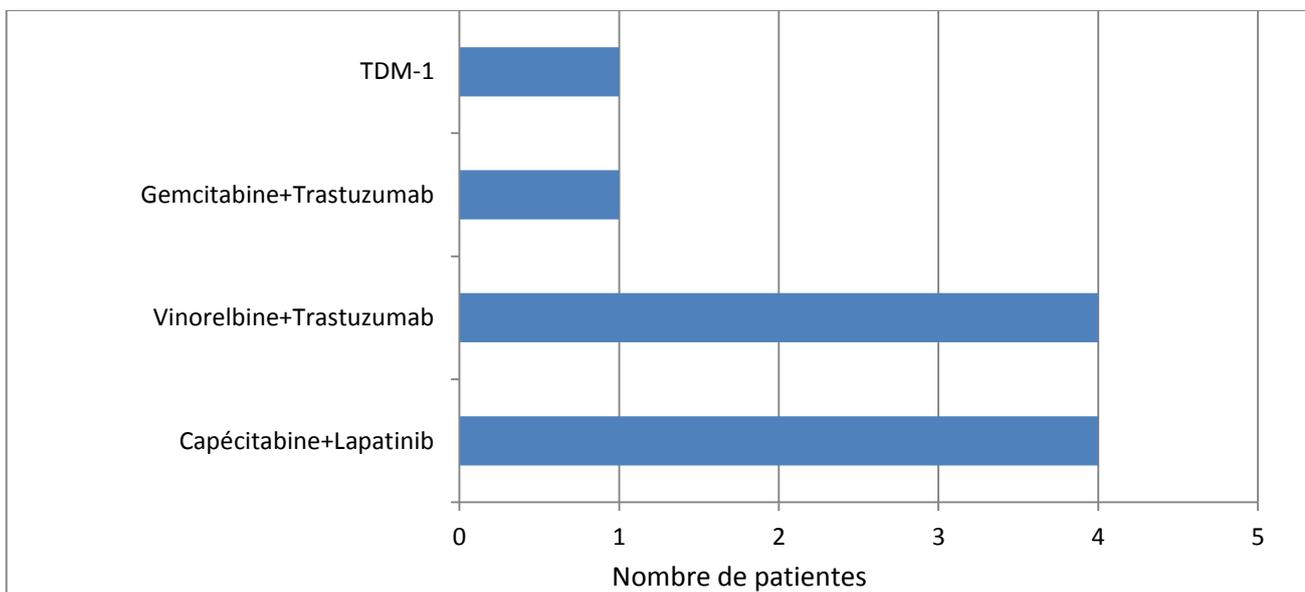
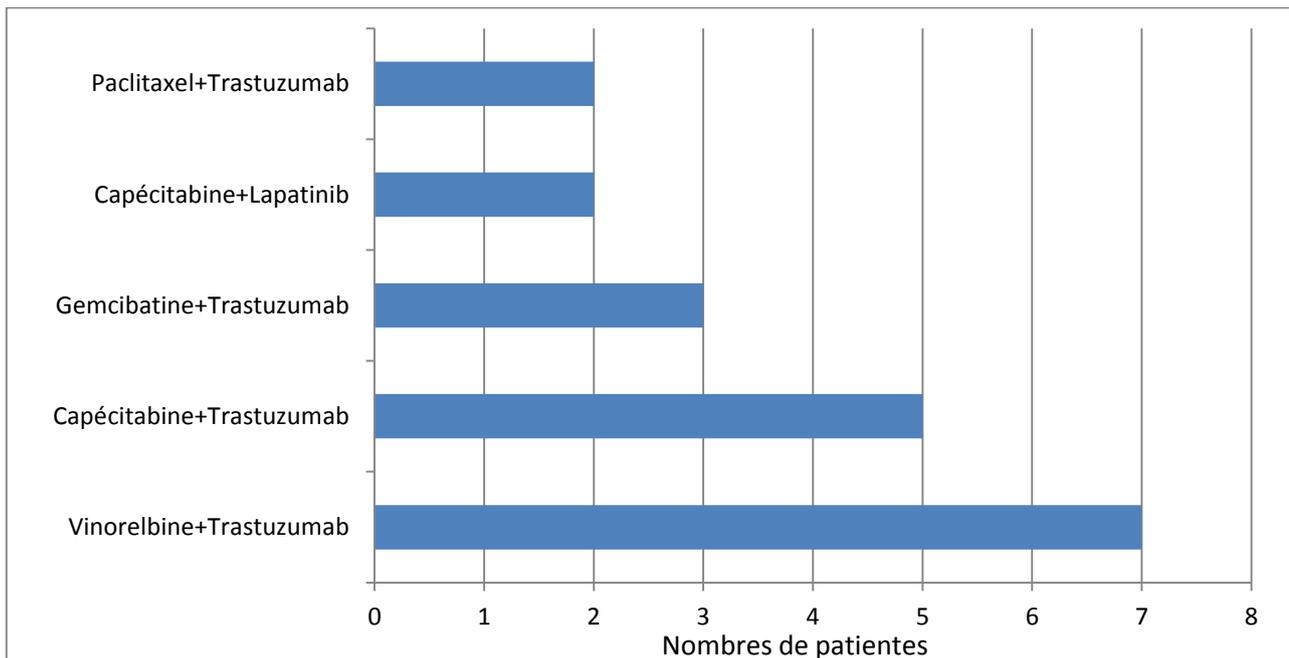
## ❖ Essai SOPHIA [366]:

Au total, 536 patients ont été randomisés pour recevoir du margetuximab (n=266) ou du trastuzumab (n=270). L'âge médian était de 56 (27-86) ans ; Le margetuximab a amélioré la SSP primaire par rapport au trastuzumab avec une réduction du risque relatif de 24 % ( [HR], 0,76 ; IC 95 %, 0,59-0,98 ; P = 0,03 ; médiane, 5,8 [IC 95 %, 5,5-7,0] mois vs 4,9 [IC 95 %, 4,2-5,6] mois) ; après la deuxième analyse intermédiaire planifiée portant sur 270 décès, la SG médiane était de 21,6 mois avec le margetuximab contre 19,8 mois avec le trastuzumab (HR, 0,89 ; IC à 95 %, 0,69-1,13 ; P = 0,33) ; et la SSP évaluée par les investigateurs a montré une réduction du risque relatif de 29 % en faveur du margetuximab (HR, 0,71 ; IC à 95 %, 0,58-0,86 ; P < 0,001 ; médiane, 5,7 contre 4,4 mois ).

Le margetuximab a amélioré le taux de réponse objective par rapport au trastuzumab : 22 % vs 16 % (P = 0,06), et 25 % vs 14 % (P < 0,001). L'incidence des réactions liées à la perfusion, principalement au cours du cycle 1, était plus élevée avec le margetuximab (35 [13,3 %] vs 9 [3,4 %]) ; sinon, le profil de sécurité était comparable.

En conclusion, dans cet essai clinique randomisé de phase III, le margetuximab plus chimiothérapie a présenté un profil de sécurité acceptable et une amélioration statistiquement significative de la SSP par rapport au trastuzumab plus chimiothérapie dans le CSM HER2+ après progression sous 2 ou plusieurs thérapies anti-HER2 antérieures.

Dans notre étude, les protocoles indiqués dans la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> ligne métastatique sont comme suit :



En conclusion, les protocoles, indiqués au stade métastatique dans les différentes lignes thérapeutiques selon les recommandations de la NCCN, sont comme suit :



**SYSTEMIC THERAPY REGIMENS FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE<sup>h</sup>**

HER2-Positive			
Setting	Regimen	NCCN Category of Preference	NCCN Category of Evidence
First line <sup>i</sup>	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel <sup>k</sup>	Preferred Regimen	1
	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel <sup>k</sup>	Preferred Regimen	2A
Second line <sup>j</sup>	Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki <sup>l,m</sup>	Preferred Regimen	1
	Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) <sup>j</sup>	Other Recommended Regimen	2A
Third line and beyond (optimal sequence is not known)	Tucatinib + trastuzumab + capecitabine <sup>k,n</sup>	Other Recommended Regimen <sup>n</sup>	1
	Trastuzumab + docetaxel or vinorelbine <sup>k,o</sup>	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + paclitaxel ± carboplatin <sup>k,o</sup>	Other Recommended Regimen	2A
	Capecitabine + trastuzumab or lapatinib <sup>k,o</sup>	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + lapatinib <sup>k,o</sup> (without cytotoxic therapy)	Other Recommended Regimen	2A
	Trastuzumab + other agents <sup>k,o,p,q</sup>	Other Recommended Regimen	2A
	Neratinib + capecitabine <sup>o</sup>	Other Recommended Regimen	2A
Margetuximab-cmkb + chemotherapy <sup>o</sup> (capecitabine, eribulin, gemcitabine, or vinorelbine)	Other Recommended Regimen	2A	
Additional targeted therapy options (See BINV-R)			

**Figure 41:** Recommandation de la NCCN du CSMHER2+ pour les différentes lignes thérapeutiques

[222]

## 4– Hormonothérapie :

### 4-1 Stade non métastatique :

Environ la moitié des cancers du sein HER2+ sont également positifs aux récepteurs hormonaux (HR+) [332—335]. Chez ces patientes, les hormones participent à la stimulation de la croissance tumorale et une indication d'hormonothérapie peut être proposée dans le but d'inhiber cette croissance des cellules cancéreuses.

L'hormonothérapie a été instaurée dans les années 60 et a révolutionné la prise en charge des cancers hormono-dépendants. Plusieurs travaux ont démontré son efficacité mettant en évidence une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale [336,337].

L'hormonothérapie est souvent proposée en traitement adjuvant pour une durée de 5 ans après la chirurgie et tous les autres traitements adjuvants afin de réduire le risque de récurrence de la maladie. Plus rarement, elle peut également être proposée en situation néoadjuvante afin de réduire la taille tumorale et ainsi faciliter la prise en charge chirurgicale tout comme la chimiothérapie néoadjuvante.

L'indication de l'hormonothérapie consiste principalement à inhiber la production des œstrogènes ou à bloquer, par compétition, leur action sur les récepteurs. De plus, le choix de l'hormonothérapie dépend tout particulièrement du statut ménopausique de la patiente puisque la production des œstrogènes par les ovaires est stoppée à partir de la ménopause et le taux d'œstrogènes circulants provient alors essentiellement d'une conversion de l'androgène par l'aromatase [338]. Ainsi, trois grands types de traitements antihormonaux peuvent être proposés : les anti-œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase et les analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires ou Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LH-RH).

Bien qu'il ne s'agisse pas d'un traitement systémique, d'autres moyens peuvent être employés afin d'inhiber la fonction ovarienne, on peut notamment citer une intervention chirurgicale qui consiste en une ablation des ovaires (oophorectomie ou ovariectomie) et/ou de l'utérus (hystérectomie) qui peut être proposée aux patientes plus âgées (à partir de 40 ans en général) ou encore une radiothérapie des ovaires afin de stopper la production de l'œstrogène par les ovaires.

### A. Anti-Estrogènes :

Les anti-estrogènes sont des molécules qui ont un rôle variable en fonction du site où ils interviennent, en effet ils peuvent à la fois avoir les propriétés d'un agoniste (au niveau de l'utérus, des os et du foie) que d'un antagoniste (au niveau du sein, du vagin et du système nerveux central). L'action anti-tumorale est conférée par les propriétés antagonistes de la molécule qui repose sur une inhibition par compétition ; ce sont donc des molécules qui vont venir se fixer aux récepteurs de l'œstrogène présent sur les cellules tumorales du sein et bloquant par conséquent l'action des hormones sur la cellule.

La molécule la plus utilisée reste le tamoxifène également qualifié de modulateur spécifique du récepteur aux œstrogènes (SERM ou selective estrogen receptor modulator). Le tamoxifène est généralement indiqué sur une durée de 5 ans à une dose de 20mg/jour et son intérêt a été mis en évidence par plusieurs études mais également des méta-analyses dont celle de l'EBCTCG de 2005 qui a reporté une augmentation de 41% de la survie sans rechute (SSR) et de 34% de la survie globale comparativement aux patientes non traitées par tamoxifène [339].

Initialement indiqué chez les patientes ménopausées, son indication a vite été élargie aux patientes non ménopausées [339]. En effet, le tamoxifène reste l'hormonothérapie recommandée chez les patientes non ménopausées tandis que chez les patientes ménopausées il est plutôt recommandé en seconde intention après les inhibiteurs de l'aromatase, parfois il peut être prescrit 5 ans de tamoxifène suivi de 5 ans d'inhibiteurs de l'aromatase.

Par ailleurs, des études plus récentes dont l'étude ATLAS de Davies et al [340] ont montré qu'une prise de tamoxifène sur une durée de 10 ans, soit 5 années supplémentaires par rapport au groupe contrôle avait une meilleure efficacité sur la

SSR et la survie globale à 10 ans. Ainsi, la durée de la prise de tamoxifène a été réévaluée à l'ASCO en 2013 pour passer de 5 à 10 ans [341,342].

Donc le traitement par Tamoxifène peut être prolongé après discussion avec la patiente en cas de cancer pN+ ou pN0 et facteurs de mauvais pronostic.

Malgré une bonne tolérance et une bonne efficacité du tamoxifène, il existe des toxicités dues à son utilisation. Les plus retrouvées sont des bouffées de chaleur, une prise de poids, des sécheresses vaginales, un dérèglement menstruel chez les patientes non ménopausées et des thrombo-embolies. Il a également été prouvé que le tamoxifène était un facteur de risque du cancer de l'endomètre et que ce risque augmentait avec la durée d'utilisation du tamoxifène [343, 340,344].

#### B. Inhibiteurs de l'aromatase :

L'aromatase est une enzyme majoritairement présente dans le tissu adipeux et permet la conversion des androgènes, produites par les surrénales, en œstrogènes. Le rôle des inhibiteurs de l'aromatase consiste donc à inhiber l'action de cette enzyme pour éviter cette conversion et par conséquent inhiber la croissance tumorale. Chez les patientes ménopausées, la principale source d'œstrogènes reste celle issue de la conversion des androgènes étant donné que les ovaires n'en sécrètent plus. Ainsi, les inhibiteurs de l'aromatase sont uniquement indiqués chez les patientes ménopausées présentant une tumeur hormonosensible. Les inhibiteurs de l'aromatase présents dans le marché et utilisés sont ceux de 3ème génération : le létrozole, l'anastrozole et l'exémestane. Leur efficacité comparativement à celle du tamoxifène a d'ailleurs été prouvée par plusieurs auteurs qui reportent une meilleure survie sans rechute, une meilleure survie globale et ces bénéfices sont également présents sur le long terme faisant des inhibiteurs de l'aromatase l'hormonothérapie de référence des patientes ménopausées avec une tumeur hormono-dépendante [345, 346, 347,348].

Les inhibiteurs de l'aromatase peuvent être prescrits, soit seuls pendant 5 ans, soit avant ou après 2–3 ans de tamoxifène pour une durée d'hormonothérapie totale de 5 ans [349, 342]. Par ailleurs, chez les patientes non ménopausées au diagnostic le tamoxifène peut être prescrit en premier lieu et en fonction du statut ménopausique, qui peut être modifié par les différents traitements reçus, des inhibiteurs de l'aromatase peuvent être proposés par la suite.

Concernant les effets secondaires des inhibiteurs de l'aromatase, on ne retrouve pas de risque augmenté du cancer de l'endomètre mais on retrouve plus de toxicités cardiovasculaires et de fractures osseuses [350, 351]

#### C. analogues de la LH–RH :

Chez les femmes non ménopausées, les œstrogènes sont produits par les ovaires en réponse à une stimulation de l'hormone lutéinisante ou Luteinizing Hormone (LH), elle-même produite par l'hypophyse en réponse à une stimulation de la LH–RH produite par l'hypothalamus. Ainsi les analogues de la LH–RH sont des molécules qui ont pour but de se fixer sur les récepteurs de la LH–RH de manière à entrainer son hyperstimulation. L'hypophyse va alors dans un premier temps augmenter sa sécrétion de LH entraînant par conséquent une sécrétion augmentée d'œstrogènes (et de progestérones), puis l'hypophyse ne répondra plus à l'hyperstimulation ce qui va engendrer une diminution voir une inhibition complète de la sécrétion des œstrogènes par les ovaires. Il s'agit donc d'induire une inhibition de la fonction ovarienne afin de stopper la stimulation de la croissance tumorale par les œstrogènes.

Les molécules les plus utilisées sont la goséréline et la leucoproréline et du fait de leur mode d'action, ils sont exclusivement indiqués chez les patientes non ménopausées. Son utilisation va notamment induire une aménorrhée qui sera réversible à l'arrêt du traitement si les patientes ne sont pas en péri-ménopause d'où

une indication privilégiée chez les patientes jeunes de moins de 35 ans à haut risque notamment N+ [352].

Les toxicités les plus retrouvées sont des troubles de l'humeur, une sécheresse vaginale, des bouffées de chaleur et une ostéoporose [353].

Dans notre étude, une hormonothérapie adjuvante a été indiquée chez 208 (59.09%) des patientes.

Plus de 50% de nos patientes ont bénéficié d'un traitement à base de Tamoxifène, presque 29% à base d'anti-aromatase, alors que 19% avaient l'indication de switcher du Tamoxifène vers AA.

La castration chimique été indiqué chez 18 patientes.

#### **4-2 Stade métastatique :**

Il existe une interférence entre les voies impliquant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), HER2 et le récepteur des œstrogènes (ER), cela responsable d'une résistance des cancers du sein HR + et HER2 + à l'hormonothérapie.

Dans l'essai TAnDEM [354] (Trastuzumab and Anastrozole Directed Against ER-Positive HER2-Positive Mammary Carcinoma) était un essai ouvert de phase III qui randomisait 207 femmes avec CSMHER2+ HR+ à l'anastrozole ou au trastuzumab par semaine avec l'anastrozole, La SSP a été amélioré pour atteindre une médiane de 4,8 mois pour la combinaison par rapport à 2,4 mois pour l'anastrozole seul (P = 0,0016), alors que la SG médiane était de 28,5 mois pour le trastuzumab et l'anastrozole et de 23,9 mois pour l'anastrozole seul, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (P = 0,325).

L'étude eLEcTRA [355], a comparé la combinaison létrozole plus trastuzumab et létrozole seul chez 57 patientes ménopausées Les résultats ont montré que l'ajout

de trastuzumab au létrozole a amélioré le temps de progression de 3,3 mois pour le létrozole seul à 14,1 mois ( $P = 0,023$ ) pour la combinaison.

Dans un autre essai [356] de phase III randomisé, à double insu, contrôlé, les femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ayant un récepteur ER et/ou (PR) positif (HR+) qui n'avaient reçu aucun traitement antérieur pour une maladie avancée ou métastatique ont été randomisées à 2,5 mg de létrozole par voie orale par jour en combinaison avec le lapatinib (1500 mg par voie orale) ou avec un placebo. Avec un suivi médian de 1.8 an, la SSP médiane est passée de 3,0 mois chez les patientes recevant le létrozole-placebo à 8,2 mois chez les patientes recevant le létrozole-lapatinib (HR 0,71,  $P = 0,019$ ). Dans cette population de patients, le RR global est passé de 15 % à 28 % pour les patients traités par lapatinib ( $P = 0,021$ ), et le taux de réponse clinique est passé de 29 % à 48 % ( $P = 0,003$ ). La SG n'était pas significativement différente à 33 mois par rapport à 32 mois.

Étant donné les avantages de la chimiothérapie combinée à la thérapie ciblée anti-HER2, l'essai ouvert de phase II PERTAIN [357] a été mené pour évaluer les avantages du double blocage associant le trastuzumab et le pertuzumab avec un inhibiteur de l'aromatase (AA), soit l'anastrozole ou le létrozole. L'essai a recruté 258 femmes ménopausées atteintes de CSMHER2+ HR+ et les a randomisées pour recevoir soit du pertuzumab avec du trastuzumab et un AA ou du trastuzumab seul avec un AA. Le SSP a été amélioré de 3.09 mois, passant de 15,80 mois pour les patientes traitées au trastuzumab et AA à 18.89 mois pour les patientes traitées au pertuzumab, au trastuzumab et AA, une réduction du risque de progression ou de décès a été observée, une amélioration du RR objectif et une amélioration de la durée médiane de la réponse avec l'ajout du pertuzumab.

Tous ces essais montrent que les patients s'en tirent mieux avec la thérapie ciblée HER2 en plus de la chimiothérapie ou du traitement hormonal standard. La

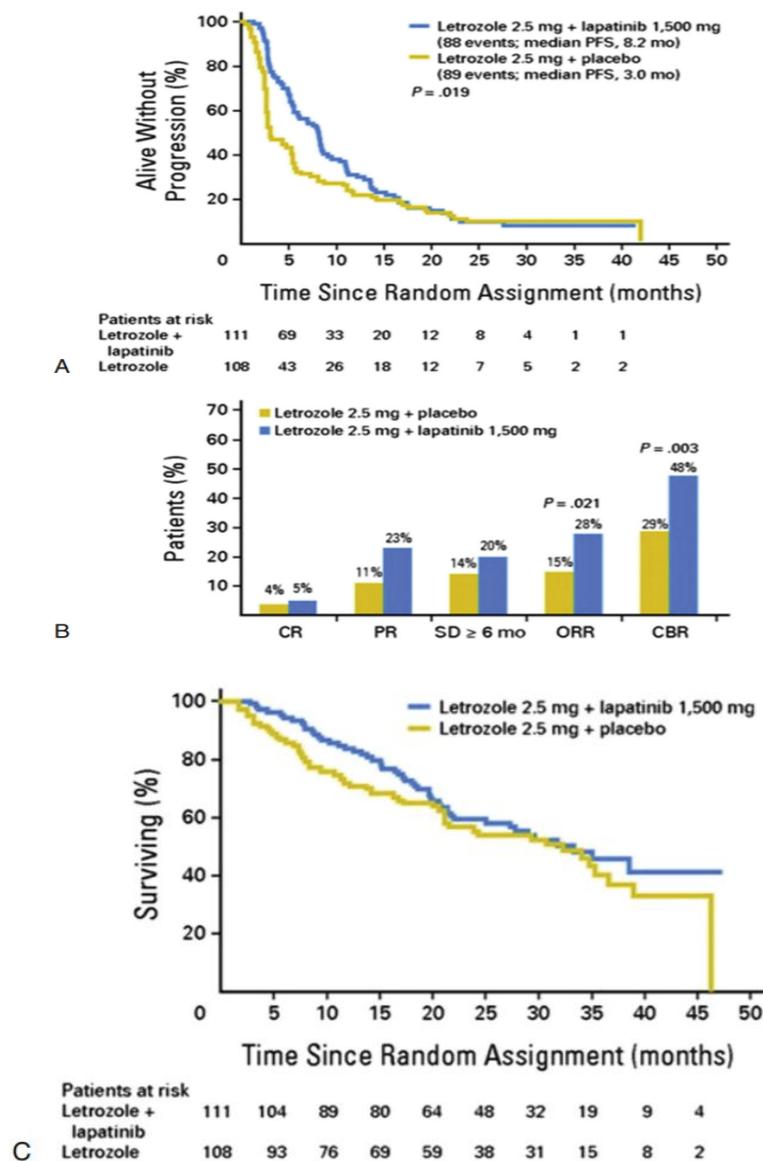
combinaison du traitement ciblé anti-HER2 avec le traitement hormonal est supérieure à ce dernier seul pour CSMHER2+HR+ dans l'amélioration de la SSP.

Dans la situation métastatique, 29 patientes ont bénéficiées d'une hormonothérapie soit, 32.58% de l'ensemble des patientes métastatiques.

18 (62.07%) patientes avaient un traitement hormonal à base de tamoxifène alors que 11 (37.93%) patientes ont bénéficiées des anti-aromatases.

La castration chimique a été administrée chez 6 patientes.

L'hormonothérapie était associée au trastuzumab dans 100% des cas.



**Figure 42** : Lapatinib combiné avec letrozole versus letrozole et placebo chez les patientes ayant un CSMHER2+HR+ [356].

## 5- Immunothérapie :

Le cancer du sein a été traditionnellement considéré comme peu immunogène, car il se caractérise par une charge de mutation tumorale relativement faible [367].

Néanmoins, des données récentes ont révélé un taux élevé de lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) et l'expression du PD-L1 (programmed cell death-ligand 1) dans une proportion considérable de patients atteints de cancer du sein HER2+ [367].

Cela pourrait se traduire par un potentiel plus élevé de déclenchement d'une réponse anticancéreuse et, par conséquent, par des possibilités plus larges d'utilisation et de mise en œuvre de l'immunothérapie dans ce sous-type de patients atteints de CS [367].

L'inhibition du récepteur hyperactif de la protéine kinase HER2 par le trastuzumab dans les cellules cancéreuses du sein HER2+ [368] peut être en partie considérée comme une stratégie d'immunothérapie, puisque le mécanisme d'action de l'anticorps monoclonal (mAb) comprend une composante à médiation immunitaire [369]. Sur cette base, des essais cliniques ont examiné la possibilité d'améliorer ce mécanisme immunitaire pour surmonter la résistance aux anti-HER2.

Des études précliniques ont examiné le rôle possible du T-DM1 en tant que facteur synergique potentiel en combinaison avec des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire comme les anti-PD-L1 ou les anti-CTLA-4 [370, 371].

Sur la base de ces résultats, **l'étude KATE II** a évalué la combinaison de l'anti-PD-L1 : atezolizumab avec le T-DM1, montrant des résultats préliminaires prometteurs dans le cancer du sein HER2+ précédemment traité en termes de taux de réponse et de survie sans progression (SSP) [372].

Un essai en cours explore la faisabilité du traitement du cancer du sein HER2+ par une association de PRS-343 et de l'anti-PD-L1 atezolizumab [373].

Un autre essai de phase I en cours évalue un anticorps bispécifique dirigé contre

le HER2, qui se lie au CD3 afin de mobiliser les lymphocytes T contre les cellules cancéreuses HER2+ dans différentes tumeurs solides HER2+, dont le cancer du sein [374].

Dans l'étude de phase Ib/II PANACEA, le pembrolizumab en association avec le trastuzumab a été exploré chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ qui avaient progressé sous trastuzumab [375].

Plusieurs essais en cours utilisent l'inhibition de PD-1/PD-L1 et/ou le blocage de CTLA-4 en association avec un traitement anti-HER2 standard pour le CSHER2+ :

L'étude de phase II DIAMOND étudie l'association de l'inhibition de PD-L1 et de CTLA-4 ajoutée au trastuzumab chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ qui ont progressé après un traitement antérieur à base de trastuzumab. Ces patients reçoivent une induction avec le durvalumab anti-PD-L1, puis le tremelimumab antiCTLA-4 toutes les 4 semaines et le trastuzumab. Le critère d'évaluation principal est la survie sans progression à un an [376].

L'essai AVIATOR TBCRC045 en cours combine un agoniste CD137 avec un anti-PD-L1 [377].

L'essai NRG BR004 est un essai de phase III en double aveugle en cours qui compare le paclitaxel, le trastuzumab et le pertuzumab avec ou sans atezolizumab chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2+ métastatique. Le principal critère de jugement est la survie sans progression [378].

Ces dernières années, le corpus de données sur l'immunothérapie dans le cancer du sein HER2+ s'est considérablement étoffé, néanmoins des investigations complémentaires sont nécessaires.

# CONCLUSION

Le cancer du sein dans son ensemble est un réel enjeu de santé publique. Le cancer du sein HER 2 positif plus particulièrement, reste à ce jour un cas d'étude. Malgré sa faible représentation parmi l'ensemble des cancers du sein (15 à 20%) il reste difficile à éradiquer, d'une part du fait de sa forte prolifération mitotique et d'autre part du fait de ses voies compensatrices lors de l'administration des diverses chimiothérapies.

L'émergence de la thérapie ciblée a changé complètement l'histoire naturelle de ce type de cancer du sein.

A l'heure actuelle, de nouveaux conjugués sont en développement, ces nouveaux traitements constituent un espoir important pour envisager une prise en charge plus efficace du cancer du sein HER2+.

# RESUME

## **RESUME**

### **INTRODUCTION :**

Le cancer du sein est une maladie hétérogène. Cependant, les techniques d'immunohistochimie ont permis de distinguer 3 types du cancer du sein : ceux qui expriment les récepteurs hormonaux (les plus fréquent : 68 % des cas), d'autres qui expriment le récepteur du facteur de croissance HER2 (21 % des cas) et le type moléculaire triple négatif ( le moins fréquent 11%).

Le cancer du sein HER 2 + se définit par l'expression des récepteurs HER2.

Actuellement, la connaissance de son statut vis-à-vis du récepteur HER2 permet de savoir si on peut bénéficier d'un traitement ciblé anti-HER2.

### **OBJECTIFS :**

Notre série a comme objectif l'étude des facteurs de risque, les caractéristiques épidémiocliniques, paracliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, évolutifs, facteurs pronostiques et prédictifs et enfin les survies globale, sans récurrence et sans progression.

### **METHODES ET MATERIELS :**

Notre étude est une étude rétrospective menée au sein du service d'oncologie médicale au CHU Hassan 2 Fès du janvier 2012 au décembre 2018, ayant porté sur 441 cas de cancer du sein HER 2 + non métastatique et métastatique.

### **RESULTATS**

Le cancer du sein HER2 + représente 20,51 % de la totalité du cancer du sein.

Sur le plan épidémioclinique : Pic de fréquence d'âge entre 40 ans et 50 ans avec 60,54 % des femmes sont toujours en activité génitale. 79,82 % des cas ont présenté un cancer non métastatique, et 20,18% des cas ont présenté un cancer métastatique.

Sur le plan thérapeutique : 20,72 % des patientes ont bénéficié d'un traitement

conservateur,

79,28 % ont subi une intervention chirurgicale radicale type patey

Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 65,91% des cas et 30,39 % ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante, 59% de nos patientes ont bénéficiés d'une hormonothérapie et 95% ont été mise sous thérapie ciblée.

Sur le plan évolutif : Pour le cancer du sein HER2+ non métastatique : une évolution favorable était notée chez 51%, alors que 22% des cas soit 80 cas ont développé des métastases systémiques

Alors que pour le cancer du sein métastatique : de l'ensemble de 89 des cas: 87 ont reçus un traitement systémique de 1ère ligne, 31 ont reçus un traitement de 2ème ligne, 19 (3ème ligne) et 10 (4ème ligne)

#### **CONCLUSION :**

Le cancer du sein HER2+ est un sous-groupe hétérogène de cancer du sein associé à un mauvais pronostic.

Actuellement, le cancer du sein HER2+ bénéficie de la thérapie ciblée anti-HER2+.

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Breast cancer is a heterogeneous disease. However, immunohistochemistry techniques have made it possible to distinguish 3 types of breast cancer: those that express hormone receptors (the most frequent: 68% of cases), others that express the growth factor receptor HER2 (21% of cases) and the triple-negative molecular type (the least frequent 11%).

HER2+ breast cancer is defined by the expression of HER2 receptors.

Currently, knowing HER2 receptor status allows to know if one can benefit from targeted anti-HER2 therapy.

### **OBJECTIVES:**

The aim of our series is to study the risk factors, the epidemiological, paraclinical, anatomical, therapeutic, evolutionary, prognostic and predictive factors and finally the overall survival, without recurrence and without progression.

### **METHODS AND MATERIALS :**

Our study is a retrospective study conducted in the medical oncology department at Hassan 2 University Hospital Fez from January 2012 to December 2018, included 441 cases of non-metastatic and metastatic HER 2+ breast cancer.

### **RESULTS**

HER2 + breast cancer represents 20.51% of all breast cancer.

Epidemioclinical: Age peak between 40 and 50 years with 60.54% of women still in genital activity. 79.82% of the cases presented a non-metastatic cancer, and 20.18% of the cases presented a metastatic cancer.

Therapeutically: 20.72% of patients received conservative treatment, 79.28% underwent radical surgery such as patee. Adjuvant chemotherapy was administered in 65.91% of cases and 30.39% received neo-adjuvant chemotherapy, 59% of our

patients received hormonal therapy and 95% received targeted therapy.

Evolution: For non-metastatic HER2+ breast cancer: a favorable evolution was noted in 51%, while 22% of cases, i.e. 80 cases, developed systemic metastases. Whereas for metastatic breast cancer: of the 89 cases: 87 received 1st line systemic treatment, 31 received 2nd line treatment, 19 (3rd line) and 10 (4th line)

**CONCLUSION :**

HER2+ breast cancer is a heterogeneous subgroup of breast cancer associated with a poor prognosis.

Currently, HER2+ breast cancer benefits from anti-HER2+ targeted therapy.

## سرطان الثدي ايجابي مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2

### المقدمة

سرطان الثدي هو مرض غير متجانس. ومع ذلك ، جعلت تقنيات الكيمياء الهيستولوجية المناعية من الممكن التمييز بين 3 أنواع من سرطان الثدي: تلك التي تعبر عن مستقبلات الهرمونات (الأكثر شيوعاً: 68% من الحالات) ، والبعض الآخر الذي يعبر عن مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 (21% من الحالات) والنوع الجزيئي السلبي الثلاثي (الأقل تكرارا 11%).

يتم تعريف سرطان الثدي ايجابي مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 من خلال التعبير عن مستقبلات عامل نمو البشرة البشري 2 . حالياً ، تتيح لنا معرفة حالتها مقابل معرفة ما إذا كان بإمكاننا الاستفادة من العلاج المستهدف المضاد لمستقبل عامل نمو البشرة البشري 2.

### الأهداف

تهدف دراستنا إلى دراسة عوامل الخطر ، الوبائية والسريرية ، التشريحية المرضية ، العلاجية ، الخصائص التقدمية ، عوامل الإنذار والتنبؤ ، وأخيراً البقاء على قيد الحياة بشكل عام ، دون تكرار وبدون تقدم.

### الطرق والمواد

دراستنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي أجريت في قسم الأورام الطبية في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس من يناير 2012 إلى ديسمبر 2018 ، تم جمع 441 حالة من سرطان الثدي ايجابي مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2, غير النقيلي والمنتشر.

### النتائج

يمثل سرطان الثدي ايجابي مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 20.51% من جميع أنواع سرطان الثدي.

- على المستوى الوبائي: ذروة معدل تكرار العمر بين 40 سنة و 50 سنة مع 60.54% من النساء ما زلن يمارسن نشاطاً تناسلياً. 79.82% من الحالات ظهرت بسرطان غير منتشر و 20.18% من الحالات مصابة بسرطان نقيلي.

- علاجياً: 20.72% من المرضى تلقوا علاجات تحفظية ، 79.28% خضعوا لعملية جراحية جذرية من نوع باتي تم إعطاء العلاج الكيميائي المساعد في 65.91% من الحالات وتلقى 30.39% علاجاً كيميائياً مساعداً جديداً ، وتلقى 59% من مرضانا علاجاً هرمونياً وتلقى 95% علاجاً موجهاً.

• على المستوى التطوري: بالنسبة سرطان الثدي ايجابي مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 غير النقيلي:  
لوحظ تطور إيجابي في 51% ، بينما 22% من الحالات ، أي 80 حالة ، ظهرت نقائل جهازية. أثناء علاج  
سرطان الثدي النقيلي: من بين جميع الحالات الـ 89: تلقى 87 علاجاً نظامياً من الخط الأول ، وتلقى 31 علاجاً  
من الخط الثاني ، و 19 (الخط الثالث) و 10 (الخط الرابع)

### خلاصة

سرطان الثدي ايجابي مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 : مجموعة فرعية غير متجانسة من سرطان  
الثدي مرتبطة بسوء التشخيص. حالياً ، يستفيد سرطان الثدي ايجابي مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2 من  
العلاج الموجه المضاد لهذا العامل

# REFERENCES

- [1]. Organization WH, others. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020.
- [2]. Organization WH, others. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence in Morocco in 2020.
- [3]. Organization WH, others. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence in France in 2020.
- [4]. Tchou J, Morrow M. Overview of clinical risk assessment. In: Morrow M, Jordan VC, editors. Managing breast cancer risk. Ontario: BC Decker; 2003.
- [5]. Cancer Du Sein : Les Recommandations De Bonnes Pratiques. Albayane Maroc, 21/04/2009.
- [6]. Zerrour L. Trois millions de Marocaines sont exposées au cancer du sein. Aujourd'hui le Maroc, 15/02/2010.
- [7]. Ries Lag, Eisner Mp, Et Al. Editors: SEER Cancer Statistics Review, 1995–2008 [[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/)]. Bethesda, MD: National Cancer Institute Last accessed 29 April 2005.
- [8]. Molinié F, Daubisse–Marliac L, Delafosse P, Tretarre B. Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune 32es Journées de la SFSPM. Strasbg. Novembre 2010.
- [9]. Institut National du Cancer (INCa). Etude sur les délais de prise en charge des cancers du sein et du poumon; 2012. <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Etude-sur-les-delais-de-prise-en-charge-des-cancers-du-sein-et-du-poumon>.
- [10]. Rebecca Siegel, Deepa Naishadham, Ahmedin Jemal. Cancer Statistics 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10–29. VC 2012 American Cancer Society.
- [11]. Fleurier C, et al. Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie (2018), <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.012>.
- [12]. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca 2005–2006–2007. Edition 2012.
- [13]. Registre des cancers de Rabat. Incidence des cancers à Rabat 2005. Edition 2009.
- [14]. M. Mimouni, W. Chaouki, H. Errihani, N. Benjaafar. Analyse des délais de traitement du cancer du sein : expérience d'un centre de référence tertiaire au Maroc. Bulletin du cancer tome 105–n°89–septembre 2018.
- [15]. Ahmadaye Ibrahim Khalil, Karima Bendahhou et abdellatif Benider. Cancer du sein au Maroc : profil phénotypique des tumeurs. Pan Afr Med J. 2016 ; 25 :74.
- [16]. Sakhri S. Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancé. Thèse de médecine. Faculté de médecine Tizi Ouzou 2015.
- [17]. Laamouri B. Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- [18]. Largent Ja, Mceligot Aj, Ziogas A, Et Al. Hypertension, diuretics and breast cancer risk. J Hum Hypertens. 2006;20(10):727–732.
- [19]. Espié M, Hamy A–S, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S. Épidémiologie du cancer du sein. EMC – Gynécologie 2012;7(4):1–17.

- [20]. Evans DGR, Lalloo F. Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J. Med. Genet.* 2002;39(12):865–871.
- [21]. Biglia N, Defabiani E, Ponzone R, Mariani L, Marengo D, Sismondi P. Management of risk of breast carcinoma in postmenopausal women. *Endocr. Relat. Cancer* 2004;11(1):69–83.
- [22]. Kharazmi E, Chen T, Narod S, Sundquist K, Hemminki K. Effect of multiplicity, laterality, and age at onset of breast cancer on familial risk of breast cancer: a nationwide prospective cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;144(1):185–192.
- [23]. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J. Cell. Mol. Med.* 2005;9(1):208–221.
- [24]. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* 2001;38(1):103–113.
- [25]. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389–1399.
- [26]. Boufettal H, Noun M, Samouh N. Breast cancer in young patient in Morocco. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2010;14(8):698–703.
- [27]. BELHAFIANE MS, KHOUCHANI M. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. *Cancer 2015* Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2015/these104-15.pdf>.
- [28]. Benjaafar N, Abahssain H, Lalya I, Ismaili N, Razine R, Tazi MA, et al. Breast cancer in moroccan young women: a retrospective study. 2010 Disponible sur: <http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/handle/123456789/315>.
- [29]. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2011;39(9):486–490.
- [30]. Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, et al. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18–40 years at diagnosis: the POSH study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(13):978–988.
- [31]. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15:36–47.
- [32]. Cancer CGoHFIB: Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The lancet oncology* 2012, 13(11):1141–1151 – Google Scholar.
- [33]. Collaborative Group On Hormonal Factors In Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet* 1996;347:1713–1727.
- [34]. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. In: *Mayo Clinic Proceedings [Internet]. Elsevier; 2006 p. 1290–1302.* Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002561961161152X>.

- [35]. Beaver EF, Malone KE, Tang M-TC, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, Li CI. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* [Internet]. 2014 Disponible sur: <http://cebp.aacrjournals.org/content/early/2014/04/17/1055-9965.EPI-13-0944.short>.
- [36]. Pragout D, et al. Contraception et cancer. *RPC Contraception CNGOF.Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.10.010>.
- [37]. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335(7621):651.
- [38]. Laamiri FZ, Bouayad A, Hasswane N, Ahid S, Mrabet M, Amina B. Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups: Moroccan Data? *Open J Obstet Gynecol*. 2015;5(02):79.
- [39]. Robert Weir, Peter Day, Wasan Ali. Risk factors for breast cancer in women: A systematic review of the literature. *NZHTA REPORT* June 2007 Volume 10 Number 2.
- [40]. Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie: étude rétrospective à propos de 124 cas. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2013;41(6):356-360.
- [41]. Espie. M, Tournant. B, Cuvier. C, Cottu. PH. Epidémiologie des lésions malignes du sein. *Encycl Med chir, Gynécologie*; 840-A-15, 2001, 10 p.
- [42]. Thakur P, Seam RK, Gupta MK, Gupta M, Sharma M, Fotedar V. Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case-control study and comparison with the Western World. *South Asian J Cancer*. 2017;6(3):106-109.
- [43]. Lee Sh, Akuete K, Fulton J, Et Al. An increased risk of breast cancer after delayed first parity. *Am J Surg* 2003;186(4):409-12.
- [44]. Nagata C, Hu Yh, Shimizu H. Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: meta-analysis of the case-control studies in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1995;86(10):910-5.
- [45]. Mousseau M, Garnier C. Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. *Med. Nucl*, 2002 ; 26 : 7-21.
- [46]. Macmahon B, Cole P, Lin Tm, Et Al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970;43(2):209-21.
- [47]. Zografos Gc, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2004; 14: 721-740.
- [48]. Macmahon B, Cole P, Lin Tm, Et Al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970,43,209-221.
- [49]. Clavel-Chapelon And E3n-Epic 2002 ; Clavel-Chapelon And Gerber 2002.
- [50]. Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer* 1988,62,1625-1631.
- [51]. Kim Y, Yoo KY, Goodman MT Differences in incidence, mortality and survival of breast cancer by regions and countries in Asia and contributing factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(7):2857-70.
- [52]. Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C Breastfeeding and breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Oct; 33(10):739-44.

- [53]. Jernstrom H, Lubinski J, Lynch Ht, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C. Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(14): 1094–8.
- [54]. Jeong SH, An YS, Choi JY, Park B, Kang D, Lee MH, Han W, Noh DY, Yoo KY, Park SK J Risk Reduction of Breast Cancer by Childbirth, Breastfeeding, and Their Interaction in Korean Women: Heterogeneous Effects Across Menopausal Status, Hormone Receptor Status, and Pathological Subtypes. *Prev Med Public Health*. 2017 Nov; 50(6):401–410.
- [55]. França-Botelho, Adc., Ferreira, Mc, França, JI Et Coll. Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer : a review, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2012; 13(11): 5327–5332.
- [56]. Furberg H, Newman B. Lactation and breast cancer risk. *Int J Epidemiol* 1999;28 (3): 369–402.
- [57]. Tovar – Guzman V, Hernandez– Giron C. Breast cancer in a Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. *Rev Saudi Publica* 2000; 34(2):113–9.
- [58]. Key Tj, Verkasalo Pk, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*2001 ; 2 : 133–40.
- [59]. Freudenhein JI, Marshal Jr, Grahan S Et Al. – Exposure to breastmilk in infancy and the risk of breast cancer. *Epidemiology* 1994; 5:324–331.
- [60]. Peeters Ph1, Van Noord Pa, Hoes Aw, Fracheboud J, Gimbrère Ch, Grobbee De. Hypertension and breast cancer risk in a 19–year follow–up study (the DOM cohort) .
- [61]. Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P. Breast cancer in women ≤ 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann. Oncol.* 2000;11:1255–1262.
- [62]. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *The breast* 2004;13:297–306.
- [63]. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *The Oncologist* 2002;7:547–554.
- [64]. Bakkali H, Marchal C, Lesur–Schwander A, Verhaeghe J–L. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins. *Cancer/Radiothérapie* 2003;7:153–159.
- [65]. Bouamama I, Bourhaleb Z, Moukhliissi M, Benchakroun N, Jouhadi H, Tawfiq N, et al. Le cancer du sein chez la femme jeune: particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques. *Cancer/Radiothérapie* 2009;13:691.
- [66]. BOUZIANI. Z, SOFI. et al. Aspects épidémiocliniques et thérapeutiques du cancer du sein : Expérience de l’institut nationale d’oncologie 2003. Service de radiothérapie INO Rabat.
- [67]. KARIMI F. Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire. Thèse de médecine 203. Casablanca 1998.
- [68]. TAJEDDINE F. Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés. Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.
- [69]. BEN AHMED S, ALOULOU S, et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d’une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique* 2002;14 (3), pp: 231–241.

- [70]. S. BOUAALLOUCHA, H. ASMOUKI. Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme Mohammed VI . 2012; Available from: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2012/these70-12.pdf> .
- [71]. S. MESMOUDI, B. BELAABIDIA. aspects épidémiologiques et anatomo-clinique au CHU MOHAMMED VI soutenue à Marrakech en 2008 Disponible sur : <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-hm/FT/2008/these86-08.pdf>. 2008; .
- [72]. A. BARKAT. Epidémiologie du cancer du sein en Algérie , 7ème congrès SAERM 14-15/03/09 ALGER 18.
- [73]. Ahmed SB, Aloulou S, Bibi M, Landolsi A, Noura M, Fatma LB, et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé Publique 2002;14:231-241 .
- [74]. Unger-Saldaña K, Miranda A, Zarco-Espinosa G, Mainero-Ratchelous F, Bargalló-Rocha E, Miguel Lázaro-León J. Health system delay and its effect on clinical stage of breast cancer: Multicenter study. Cancer 2015;121:2198-2206.
- [75]. Molinié F, Leux C, Delafosse P, Ayrault-Piault S, Arveux P, Woronoff AS, et al. Waiting time disparities in breast cancer diagnosis and treatment: a population-based study in France. The Breast 2013;22:810-816.
- [76]. Richardson LC, Royalty J, Howe W, Helsel W, Kammerer W, Benard VB. Timeliness of breast cancer diagnosis and initiation of treatment in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1996-2005. Am. J. Public Health 2010;100:1769-1776.
- [77]. Barros ÂF, Uemura G, Macedo JLS de. Interval for access to treatment for breast cancer in the Federal District, Brazil. Rev. Bras. Ginecol. E Obstetrícia 2013;35:458-463.
- [78]. Norsa'adah B, Rampal KG, Rahmah MA, Naing NN, Biswal BM. Diagnosis delay of breast cancer and its associated factors in Malaysian women. BMC Cancer 2011;11:141.
- [79]. Maalej M, Frikha H, Ben Salem S, Daoud J, Bouaouina N, Ben Abdallah M, Ben Romdhanet K. Le cancer du sein en Tunisie : étude clinique et épidémiologique Bulletin de cancer. Vol 86, n 3: 302-6.
- [80]. Kahlain K. Chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement conservateur du cancer du sein. Thèse de médecine 422. Casablanca 2004.
- [81]. Matro JM, Li T, Cristofanilli M, Hughes ME, Ottesen RA, Weeks JC, et al. Inflammatory Breast Cancer Management in the National Comprehensive Cancer Network: The Disease, Recurrence Pattern, and Outcome Clinical Breast Cancer. 2015 ; 15:1-7.
- [82]. Miller WR, Ellis IO, Sainsbury JR, Dixon JM. ABC of breast diseases. Prognostic factors. BMJ. 1994;309(6968):1573.
- [83]. Z. Benbrahim, Etude comparative du cancer du sein localement avancé au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès durant une période de 4 ans [janvier 2009-janvier 2013].
- [84]. Christine Galanta, M. Berliereb, Isabelle Lecontec, E. Marbaixa. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. Imagerie de la Femme (2010) 20, 9-17.

- [85]. Balu Maestro C, Chapellier C, Souci J, Caramella T, Chauvel C. Dépistage des cancers du sein : quelle imagerie pour quelles femmes (FMC): Journées françaises de radiologie, (JFR) 2008.
- [86]. Elmore JG, Armstrong K, Lehman CD, Fletcher SW. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 1245–56.
- [87]. Balleyguier C, Thomassin–Naggara I. BI–RADS 2013 en mammographie : petit guide des nouveautés Imagerie de la Femme 2015 ; 25:1–7.
- [88]. Taneja S, Evans AJ, Rakha EA, Green AR, Ball G, Ellis IO. The mammographic correlations of a new immunohistochemical classification of invasive cancer. *Clin Radiol* 2008;63: 1228—35.
- [89]. Shin HJ, Kim H, Huh MO, Kim MJ, Yi A, Kim H, et al. Correlation between mammographic and sonographic findings and prognostic factors in patients with node–negative invasive breast cancer. *Br J Radiol* 2011;84(997):19—30.
- [90]. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longace TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen receptor–negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology* 2008;246(2):367—75.
- [91]. Au–Yong IT, Evans AJ, Taneja S, Rakha EA, Green AR, Paish C, et al. Sonographic correlations with the new molecular classification of invasive cancer. *Eur Radiol* 2009;19: 2342—8.
- [92]. TRISTANT. H, BENMUSSA. M, BOKOBSA. J et ELBAZ. P. Mammographie et échographie mammaire. Techniques et indications. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie* 1994 ;810–G–10 : 10 p.
- [93]. M. Boisserie–Lacroix,\* , B. Bullier a , G. Hurtevent–Labrot a , S. Ferrona , N. Lippaa Corrélatons imagerie–facteurs pronostiques — classification moléculaire des cancers du sein *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2014) 95, 230–236.
- [94]. Taourel P, Thomassin I, Tardivon A. Indications actualisées de l’IRM du sein: synthèse du référentiel édité par The European Society of Breast Cancer Specialist (EUSOMA). *Imag. Femme* 2011;21:154–159.
- [95]. Hirose M. et al Atlas of breast magnetic resonance imaging . *Curr Diag Radiol* 2007 ;36 :51–65.
- [96]. Michy T, Le Bouëdec G, Mishellany F, Penault–Llorca, Dauplat J. Existe–t–il encore une place pour l’examen extemporané dans le cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006 ; 34:115–119.
- [97]. Ghada Sahraoui, Fatma Khanchel, Emna Chelbi Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien.
- [98]. GÜTH U, HUANG DJ, HUBER M, SCHÖTZAU A, WRUK D, HOLZGREVE W et al. Tumor size and detection in breast cancer: Selfexamination and clinical breast examination are at their limit. *Cancer Detect Prev.* 2008;32(3):224–8. PubMed | Google Scholar.
- [99]. Ikpatt OF, Kuopio T, Ndoma–Egba R, Collan Y. Breast cancer in Nigeria and Finland: epidemiological, clinical and histological comparison. *Anticancer Res.* 2002;22(5):3005–12. PubMed | Google Scholar.

- [100]. N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho, et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975– 2013, National Cancer Institute., Bethesda, MD, 2016.
- [101]. X.R. Yang, M.E. Sherman, D.L. Rimm, et al., Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 16 (3) (2007) 439–443.
- [102]. Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. *WH Classification of Tumours of the Breast.* 4ème éd. 2012.
- [103]. SOHEILA KOROURIAN *Infiltrating Carcinomas of the Breast: Not One Disease SECTION IV Pathology of Malignant Lesions ; page 148.*
- [104]. Fatma KhinaifisAl-thoubaity *Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study Annals of Medicine and Surgery; Volume 49, January 2020, Pages 44–48.*
- [105]. Basem Hasan Elesawy, PhD a,b , Amal Abd El hafez, PhD *Immunohistochemistry-based subtyping of breast carcinoma in Egyptian women☆ A clinicopathologic study on 125 patients Annals of Diagnostic Pathology; Volume 18, Issue 1, February 2014, Pages 21–26.*
- [106]. Aude Recoules–Arché, Virgine Fourchette *Cancer du sein, parité et allaitement Breast cancer, parity and breastfeeding La lettre du Senologue n 55–Janvier–Fevrier– Mars 2012.*
- [107]. Louwman M, Ribot J, Roukema J. *An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Breast Cancer Res Treat.* 2008;107(3) .
- [108]. Rakha EA, El–Sayed ME, Lee AH, et al. *Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. J Clin Oncol.* 2008;26:3153–3158.
- [109]. Elise R Hoff , Raymond R Tubbs, Jonathan L Myles, Gary W Procop *HER2/neu amplification in breast cancer: stratification by tumor type and grade Am J Clin Pathol .* 2002 Jun;117(6):916–21.
- [110]. Ivkovic–Kapicl T, Knezevic–Usaj S, Djilas–Ivanovic D, Panjkovic M. *Correlation of HER–2/neu protein overexpression with other prognostic and predictive factors in invasive ductal breast cancer. In Vivo.* 2007;21(4):673–678.
- [111]. Prati R, Apple SK, He J, Gornbein JA, Chang HR. *Histopathologic Characteristics Predicting HER–2/neu Amplification in Breast Cancer. Breast J.* 2005;11(6):433–439.
- [112]. Kilickap S, Kaya Y, Yucel B et al. *Higher Ki67 expression is associates with unfavorable prognostic factors and shorter survival in breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:1381–5.
- [113]. Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. *Ki67 index, HER2 status and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst* 2009; 101:736–50.
- [114]. de Azambuja E , Cardoso F , de Castro G Jr , et al *Ki–67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta–analysis of published studies involv–ing 12,155 patients . Br J Cancer .* 2007 ; 96 ( 10 ) : 1504 – 1513.
- [115]. Stuart–Harris R , Caldas C , Pinder SE , Pharoah P . *Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta–analysis of 85 studies in 32,825 patients Breast .* 2008 ; 17 ( 4 ) : 323 – 334.
- [116]. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. *Early-onset breast cancer–histopathological and prognostic considerations. Br J Cancer.* 1997;75(9):1318.

- [117]. Schoppmann SF, Bayer G, Aumayr K et al (2004) Prognostic value of lymphangiogenesis and lymphovascular invasion in invasive breast cancer. *Ann Surg* 240:306–312.
- [118]. Kato T, Kameoka S, Kimura T et al (2002) Blood vessel invasion as a predictor of long-term survival for Japanese patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 73:1–12.
- [119]. Foo CS, Su D, Chong CK, Chng HC, Tay KH, Low SC, Tan SM. Breast cancer in young Asian women: study on survival.
- [120]. Wissal Mahir, MD, Lamiaa Rouas, MD, Driss Ferhati, MD, Brahim Rhrab, MD, Zaitouna Alhamany, MD, Nadia Cherradi, MD. Breast Cancer Molecular Subtypes in Moroccan Women Mediterranean BioMedical Journals International Journal of Medicine and Surgery Volume 3, Issue 2, 2016.
- [121]. Arriagada R, Le MG, Dunant A et al (2006) Twenty-five years of follow-up in patients with operable breast carcinoma: correlation between clinicopathologic factors and the risk of death in each 5-year period. *Cancer* 106:743–750.
- [122]. Weiss RB, Woolf SH, Demakos E et al (2003) Natural history of more than 20 years of node-positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil-based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 21:1825–1835.
- [123]. Fisher ER, Anderson S, Tan-Chiu E et al (2001) Fifteen-year prognostic discriminants for invasive breast carcinoma: National Breast Cancer Res Treat (2008) 107:309–330 327 Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol-06. *Cancer* 91:1679–1687.
- [124]. D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M et al (2001) Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 37:591–596.
- [125]. L. Wiechmann, M. Sampson, M. Stempel, et al., Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype, *Ann. Surg. Oncol.* 16 (10) (2009) 2705–2710.
- [126]. A. Fourati, H. Boussen, M.V. El May, et al., Descriptive analysis of molecular subtypes in Tunisian breast cancer, *Asia, Pac J Clin Oncol* 10 (2) (2014) e69–74.
- [127]. M. Kadivar, N. Mafi, A. Joulaee, A. Shamshiri, N. Hosseini, Breast cancer molecular subtypes and associations with clinicopathological characteristics in Iranian women, 2002– 2011, *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* 13 (5) (2012) 1881–1886.
- [128]. Abbass Fouad , Akasbi Yousra , Znati Kaoutar, El Mesbahi Omar , Amarti Afaf , Bennis Sanae Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc *PanAfrican Medical Journal* (2012) .
- [129]. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*. 2006; 295:2492–2502.
- [130]. Tata JR. Signalling through nuclear receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:702–710.
- [131]. Jensen EV, Jordan VC. The estrogen receptor: a model for molecular medicine. *Clin Cancer Res*. 2003;9:1980–1989.
- [132]. Moise N, Hery M, Serin D, Spielmann M. Cancer du sein. *Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancerologie* (Saint-Paul-de-Vence, 16–18 janvier 2003). Springer Verlag – ISBN 2003 : 2-287-00664-8.

- [133]. Lu J, Van der Steen T, Tindall DJ. Are androgen receptor variants a substitute for the full-length receptor? *Nat Rev Urol*. 2015;12:137–144.
- [134]. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR (2005) Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 123:21–27.
- [135]. McGuire WL (1973) Estrogen receptors in human breast cancer. *J Clin Invest* 52:73–77. doi: 10.1172/JCI107175.
- [136]. Osborne CK, McGuire WL (1979) Therapy for cancer of the breast. Current status of steroid hormone receptors. *West J Med* 130:401–407.
- [137]. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, et al. (1992) Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 10:1284–1291.
- [138]. Barnes DM, Harris WH, Smith P, et al. (1996) Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 74:1445–1451.
- [139]. Bartlett JMS, Rea D, Rimm DL (2011) Quantification of hormone receptors to guide adjuvant therapy choice in early breast cancer: better methods required for improved utility. *Journal of Clinical Oncology* 29:3715–3716. doi: 10.1200/JCO.2011.37.3704.
- [140]. Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, et al. (2004) Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer* 11:267–275.
- [141]. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. (2009) .Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 20:1319–1329. doi:10.1093/annonc/mdp322.
- [142]. Hammond MEH, Hayes DF, Wolff AC, et al. (2010) American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract* 6:195–197. doi: 10.1200/JOP.777003.
- [143]. Ross JS, Fletcher JA, Kenneth JB, et al. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. *Mol Cell Proteomics* 2004;3:379–98.
- [144]. Van de Vijver MJ. Assessment of the need and appropriate method for testing for the human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2). *Eur J Cancer* 2001;37(suppl 1):S11–17.
- [145]. Kaptain S, Tan L, Chen B. Her-2/neu and breast cancer. *Diagn Mol Pathol* 2001;10:139–52.
- [146]. Taucher S, Rudas M, Mader RM, et al. Do we need HER-2/neu testing for all patients with primary breast carcinoma? *Cancer* 2003;98:2547–53.
- [147]. Berger MS, Locher GW, Saurer S, et al. Correlation of c-erbB-2 gene amplification and protein expression in human breast carcinoma with nodal status and nuclear grading. *Cancer Res* 1988;48:1238–43.

- [148]. MacGrogan G, Mathieu M-C, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Roger P, et al. Recommandations du GEFPICS concernant la phase pré-analytique pour l'évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein: mise à jour 2014. *Annales de Pathologie*. Elsevier; 2014. p. 366-372.
- [149]. Sibylle Loibl, Luca Gianni Breast cancer 2HER2-positive breast cancer [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Vol 389 June 17, 2017.
- [150]. Slamon DJ, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and. *Science*. 1987;3798106(177):235.
- [151]. Guiu , B. Coudert , L. Favier , L. Arnould , P. Fumoleau Thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique HER2-positif : présent et futur Département d'oncologie médicale, centre de lutte contre le cancer Georges-François-Leclerc, rue Professeur-Marion, 21000 Dijon, France *Bull Cancer* vol. 97 · N° 3 · mars 2010.
- [152]. Bellocq JP, Arnould L, Chenard MP, Chetritt J, Petit T, Egele C, et al. HERFrance, observatoire national des pathologistes sur HER2, RO-RP et Ki-67 dans le cancer du sein — Bilan à un an sur 14 000 entrées. Acquis et limites en sénologie/Assets and limits in breast diseases. In: 34e Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Paris: Springer Eds.; 2013. p. 497-9.
- [153]. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, et al. WHO Classification of Tumours. IARC WHO Classification of Tumours, 4, 4th edition; 2012. p. 22-3.
- [154]. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
- [155]. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-74.
- [156]. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-23.
- [157]. Hu Z, Fan C, Oh DS, Marron JS, He X, Qaqish BF, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006;7:96.
- [158]. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12:1.
- [159]. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:698-707.
- [160]. BALU C. MAESTRO, CHAPPELLIER C, CARRIER P, DARICOURT J, ETTORE Fet I. RAOUST. Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. *J. Radiologie*; 2005, 86, pp: 1649-57.
- [161]. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):433-451.
- [162]. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaelli C et al. Indication for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37:121-65.

- [163]. Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF et al. Routine chest roentgenography in unnecessary in the work-up for stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3503–6.
- [164]. Ciatto S, Pacini P, Azzini V et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1998;61:1038–40.
- [165]. Cox M, Gilliland R, Odling Smee GW et al. An evaluation of radionuclide scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. *Austr NZ J Surg* 1992;32:550–5.
- [166]. Al-Husaini H, Amir E, Fitzgerald B, Wrighty F. Prevalence of Overt Metastases in Locally Advanced Breast. *Cancer Clin Oncol* 2008; 20: 340–4.
- [167]. Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *Can Med Assoc J* 2001;164:1439–44.
- [168]. F. Cardoso et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Lisbon, Portugal : s.n., Oct 2014, *Annals of Oncology*, pp. 1871–88. Epub 2014 Sep 18.
- [169]. F. Heitz et al .Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases. 16, Department of Gynaecology and Gynaecological Oncology, EUSOMA-Breast Unit, HSK, Dr. Horst-Schmidt Klinik, Ludwig-Erhard Str.100, Wiesbaden D-65199, Germany : s.n., Nov 2009, *Eur J Cancer.*, Vol. 45, pp. 2792–8. Epub 2009 Jul 28.
- [170]. Z. Gabos et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer.36, Department of Oncology, Cross Cancer Institute and University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada. : s.n., 20 Dec 2006, *J Clin Oncol.*, Vol. 24, pp. 5658– 63. Epub 2006 Nov 13.
- [171]. J. Souglakos et al. Central nervous system relapse in patients with breast cancer is associated with advanced stages, with the presence of circulating occult tumor cells and with the HER2/neu status. 4, Department of Medical Oncology, University General Hospital of Heraklion, Crete, Greece. : s.n., 2006, *Breast Cancer Res*, Vol. 8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779464/>.
- [172]. Y.-L. Tham et al. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. 4, Breast Care Center, Baylor College of Medicine and Methodist Hospital, Houston, Texas 77030, USA. : s.n., 15 Aug 2006, *Cancer.*, Vol. 107, pp. 696–704. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826579>.
- [173]. Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Vercellino L, Hamy AS, Delord M, et al. The yield of 18FDG-PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 2011;52(10):1526—34.
- [174]. Schirrmeister H, Kuühn T, Guhlmann A, et alFluorine-18 2-deoxyglucose2-fluoro-Dglucose PET in the preoperative staging of breast cancer: Comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001;28:351–8.

- [175]. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: The referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001; 42:1334-7.
- [176]. Van Der Hoven JJ, Krank NC, Hoekstra OS et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1 253-9.
- [177]. Bourguet P, Hitzal A, Houvenaeghel G et al. Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations: the use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : 385-90.
- [178]. Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. Traitement locorégional dans Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien. Paris, Elsevier Masson Ed; 2009.
- [179]. Raudrant, D., F. GOLFIER, and P. UngerLe traitement des carcinomes in situ du sein. *Revue française de gynécologie et d'obstétrique*, 1990. 85(2): p. 91-96.
- [180]. M. Espié. Prise en charge du cancer du sein.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jradio.2014.03.011>.
- [181]. Keynes G. Radium treatment of primary carcinoma of the breast. *Lancet*. 1928;2:108.
- [182]. Peters MV. Wedge resection and irradiation, and effective treatment in early breast cancer. *JAMA*. 1967;200:134.
- [183]. Peters MV. Wedge resection with or without radiation in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977;2:1151.
- [184]. AMY E. RIVERE, V. SUZANNE KL IMBERG, AND KIRBY I. BLANDBreast Conservation Therapy for Invasive Breast Cancer *Breast* 2020, p 462.
- [185]. Fondrinier E, Remoue P, Vannier C, Paillocher N. Oncoplastie et chirurgie conservatrice des cancers du sein (en dehors des lambeaux musculocutanés) *Gynécol* 2008 ; 871-A-27.
- [186]. Quentin B, Tunon-de-Lara C, Debled M, Hurtevent G, Bussieres JE. Cancers du sein localement avancés : facteurs prédictifs de mastectomie après chimiothérapie néoadjuvante. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015 ; 44:483-484.
- [187]. Winchester DP, Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 1998;48:83-107.
- [188]. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy *The Breast* 2015 ; 24:175-181.
- [189]. Hervé Mignotte Chirurgie des cancers du sein opérables d'emblée Partie III. Prise en charge du cancer du sein, maladie du sein édition 2, 2011.
- [190]. Sangaré D, Sanogo ZZ, Yena S, et al Aspects cliniques et thérapeutiques du cancer du sein dans le service de chirurgie « A » de l'hôpital du Point-G. Abstrats ,3e congrès des Sociétés maliennes de gynécologie obstétrique, Bamako, 2006.
- [191]. Mehinto DK, Medji ST, Houngbe F, et al Traitement du cancer du sein chez la femme. *Med Afr Noire* 54(5):277-85.

- [192]. H. Bakkali et al Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins – 01/01/03 Doi : 10.1016/S1278–3218(03)00021–0.
- [193]. Classe JM, Sentilhes L, Jaffré I, Mezzadri M, Lefebvre–Lacoeuille C, Dejode M, et al. Chirurgie des cancers invasifs du sein (à l'exception de la reconstruction mammaire *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2010 ; 39:43–62.
- [194]. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg.* 1994;18:70.
- [195]. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen–year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: The National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer.* 2003;98:697.
- [196]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med.* 1995;333:1444.
- [197]. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al. Breast conserving therapy vs mastectomy in early–stage breast cancer: a meta–analysis of 10–year survival. *Cancer.* 1997;3:6.
- [198]. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty–year follow–up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus radiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233–1241
- [199]. Blichert–Toft M, Nielsen M, Durning M, et al. Long–term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20–year follow–up of the Danish randomized DBCG–82TM protocol. *Acta Oncol.* 2008;47:672.
- [200]. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five–year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1985;312:665.
- [201]. NIH Consensus Conference. Treatment of early breast cancer. *JAMA.* 1991;265:391.
- [202]. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, Moe RE, White E. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health consensus development conference on the treatments of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer.* 1999;86:628.
- [203]. Bland KI, et al. The National Cancer Data Base 10–year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States. *Cancer.* 1998;83:1262.
- [204]. Pesce CE, Liederback E, Czechura T. Changing surgical trends in young patients with early stage breast cancer 2003 to 2010: a report from the National Cancer Data Base. *J Am Coll Surg.* 2014;219:19– 28. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.043.
- [205]. Morrow M, Bucci C, Rademaker A. Medical contraindications are not a major factor in the underutilization of breast conserving therapy. *J Am Coll Surg.* 1998;186:269.
- [206]. Morrow M, White J, Moughan J, et al. Factors predicting the use of breast–conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:2254.
- [207]. Bellavance EC, Kesmodel SB. Decision–making in the surgical treatment of breast cancer: factors influencing women's choices for mastectomy and breast conserving surgery. *Front Oncol.* 2016;6:74. doi:10.3389/fonc.2016.00074.

- [208]. Van Hezewijk M, Bastiaannet E, Putter H, et al. Effect of local therapy on locoregional recurrence in postmenopausal women with breast cancer in the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial. *Radiother Oncol.* 2013;108:190–196.
- [209]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *N Engl J Med.* 1995;333: 1454–1455.
- [210]. Makhoul, I. Therapeutic strategies for breast cancer. In *The Breast (Fifth Edition)* (pp. 315–330) (2018).
- [211]. Clark RM, Whelan T, Levine M, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node–negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1659.
- [212]. Renton SC, Gazet JC, Ford HT, et al. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 1996;22:17.
- [213]. Holli K, Saaristo R, Isola J, et al. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer.* 2001;84:164.
- [214]. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10–Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1999;17:2326.
- [215]. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high–risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337:949–955.
- [216]. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high–risk postmenopausal breast–cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1641–1648.
- [217]. Auberdiaac P, Chargari C, Cartier L, Zioueche A, Mélis A, de Laroche G, et al. Radiothérapie du creux axillaire dans les cancers du sein : état des lieux *Bull Cancer* 2012 ; 99 : 471–7.
- [218]. Auberdiaac P, Cartier L, Chargari C, Zioueche A, Mélis A, Laroche G, et al. Radiothérapie des aires ganglionnaires sus– et sous–claviculaire dans les cancers du sein: état des lieux. *Cancer/Radiothérapie* 2012 ; 16:237–242.
- [219]. Auberdiaac P, Cartier L, Chargari C, Zioueche A, Mélis A, Laroche G, et al. Radiothérapie de la chaîne mammaire interne dans les cancers du sein état des lieux *Cancer/Radiothérapie* 2011 ; 15:148–153.
- [220]. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a Higher Radiation Dose on Local Control and Survival in Breast–Conserving Therapy of Early Breast Cancer: 10–Year Results of the Randomized Boost Versus No Boost EORTC 22881–10882 Trial *J Clin Oncol* 2007 ; 25:3259–3265.
- [221]. Besnard S, Cutuli B, Fourquet A, Giard S, Hennequin C, Leblanc–Onfroy M, et al. Radiothérapie du cancer du sein infiltrant : recommandations nationales françaises, *Cancer/Radiothérapie* 2012 ; 16:503–513.

- [222]. NCCN Guidelines 2021 Breast cancer.
- [223]. Wilken JA, Maihle NJ. Primary trastuzumab resistance: new tricks for an old drug. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1210:53–65.
- [224]. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet (Lond Engl).* 2017;389(10075):1195e1205.
- [225]. Slamon D, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273–1283.
- [226]. Slamon DJ, et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. Presented at the 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium.
- [227]. Slamon D, et al. Breast Cancer International Research Group 006 overall survival. AC, Adriamycin and cyclophosphamide; AC-TH, AC followed by paclitaxel and trastuzumab Presented at the 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8–12, 2015; San Antonio, Texas; Abstract S5–04.
- [228]. Mahtani R, Sandoval A, Jahanzeb M. Update on HER2-positive adjuvant therapy. *AJHO.* 2017;13(8):16.
- [229]. Spielmann M, Roche H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(36):6129e6134.
- [230]. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4491e4497.
- [231]. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):741e748.
- [232]. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol.* 2015;26(7):1333e1340.
- [233]. Earl HM, Vallier AL, Dunn J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events in the Persephone trial. *Br J Cancer.* 2016; 115(12):1462e1470.
- [234]. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, et al. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol.* 2018;36 (suppl; abstr 506).
- [235]. Conte PF, Bisagni G, Frassoldati A, et al. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: results of the phase III multicentric Italian study Short-HER. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl 15):501.

- [236]. The synergism or long duration (SOLD) study – full text view; 2017. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00593697>.
- [237]. Tolaney SM, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:134–141.
- [238]. Perez EA, López-vega JM, Petit T, et al. Safety and efficacy of vinorelbine in combination with pertuzumab and trastuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: VELVET Cohort 1 final results. *Breast Cancer Res*. 2016;18(1):126.
- [239]. von Minckwitz G, Procter MJ, de Azambuja E, et al. APHINITY trial (BIG 4–11): a randomized comparison of chemotherapy (C) plus trastuzumab (T) plus placebo (Pla) versus chemotherapy plus trastuzumab (T) plus pertuzumab (P) as adjuvant therapy in patients (pts) with HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl; abstr LBA500).
- [240]. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017 doi: 10.1056/NEJMoa1703643.
- [241]. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J, et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial.
- [242]. Piccart-Gebhart MJ, Holmes AP, Baselga J, et al. First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2–06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T/L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol*. 2014;32(suppl 18):LBA4—LBA4.
- [243]. Feldinger K, Kong A. Profile of neratinib and its potential in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2015;7:147—162.
- [244]. Tiwari SR, Mishra P, Abraham J. Neratinib, a novel HER2-targeted tyrosine kinase inhibitor. *Clin Breast Cancer*. 2016; 16(5):344—348.
- [245]. Chan A, Delalogue S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):367—377.
- [246]. Jimenez MM, Holmes FA, Ejlersten B, et al. Neratinib after trastuzumab (T)-based adjuvant therapy in early-stage HER2<sup>+</sup> breast cancer (BC): 5-year analysis of the phase III ExteNET trial. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 5):v43—v67. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx362>.
- [247]. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*. 2008; 68(22):9280—9290.
- [248]. Sara M. Tolaney, et al. Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial *J Clin Oncol* 00. 2021.

- [249]. A study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab as adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer who have residual tumor in the breast or axillary lymph nodes following preoperative therapy (KATHERINE) –full text view; 2017. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01772472>.
- [250]. Trastuzumab emtansine in treating older patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive stage I-III breast cancer – full text view; 2017. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02414646>.
- [251]. Fehrenbacher L, Cecchini R, Geyer C, et al. NSABP B-47 (NRG oncology): phase III randomized trial comparing adjuvant chemotherapy with adriamycin (A) and cyclophosphamide (C) / weekly paclitaxel (WP), or docetaxel (T) and C with or without a year of trastuzumab (H) in women with node-positive or high-risk node-negative invasive breast cancer (IBC) expressing HER2 staining intensity of IHC 1+ or 2+ with negative FISH (HER2-Low IBC). In: Presented at: San Antonio breast cancer symposium. TX, USA: San Antonio; December 6, 2017.
- [252]. Konecny GE, Meng YG, Untch M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2004;10(5):1706e1716.
- [253]. Barranger E, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on the surgical treatment of patients with locally advanced breast cancer requiring initial mastectomy. *Clin Breast Cancer.* 2015.
- [254]. Killelea BK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: results from the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* 2015.
- [255]. Perez CA, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer.* 1994;74(suppl 1):466–476.
- [256]. European Medicines Agency. The Role of the Pathological Complete Response as an Endpoint in Neoadjuvant Breast Cancer Studies; 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/04/WC500165781.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165781.pdf).
- [257]. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-risk Early-stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2014. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm305501.pdf> 2014.
- [258]. Cortazar P, Geyer Jr CE. Pathological complete response in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1441—1446.
- [259]. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29:3351e3357.

- [260]. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010; 375:377—384.
- [261]. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15:640—647.
- [262]. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28: 2024e2031.
- [263]. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:135—144.
- [264]. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:633—640.
- [265]. de Azambuja E, Holmes AP, Piccart-Gebhart M, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response. *Lancet Oncol*. 2014; 15:1137—1146.
- [266]. Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib. *J Clin Oncol*. 2016;34:542—549.
- [267]. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14: 1183—1192.
- [268]. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13: 25—32.
- [269]. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17:791—800.
- [270]. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24:2278—2284.

- [271]. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, et al. Abstract S5—03: final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial: efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab+endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer. *Cancer Res.* 2016;76:S5-03-S05-03.
- [272]. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19:115—126.
- [273]. Corona SP, Ravelli A, Cretella D, et al. CDK4/6 inhibitors in HER2-positive breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;112:208—214.
- [274]. Gianni L, Bisagni G, Colleoni M, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab and pertuzumab plus palbociclib and fulvestrant in HER2-positive, ER-positive breast cancer (NA-PHER2): an exploratory, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19:249—256.
- [275]. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20: 719-726.
- [276]. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:737-744.
- [277]. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol.* 1999;17:2639-2648.
- [278]. Pietras RJ, Fendly BM, Chazin VR, et al. Antibody to HER-2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene.* 1994;9:1829-1838.
- [279]. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene.* 1999;18: 2241-2251.
- [280]. Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res.* 1998;58:2825-2831.
- [281]. Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol.* 2005;23:2162-2171.
- [282]. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:724-734.
- [283]. Dang C, Iyengar N, Datko F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:442-447.

- [284]. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med*. 2012;367:1783–1791.
- [285]. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*. 2001;19:2587–2595.
- [286]. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23:4265–4274.
- [287]. Esteva FJ, Valero V, Booser D, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:1800–1808.
- [288]. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:2722–2730.
- [289]. Burris H III, Yardley D, Jones S, et al. Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:1621–1629.
- [290]. Perez EA. Carboplatin in combination therapy for metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2004;9:518–527.
- [291]. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2786–2792.
- [292]. Tolaney SM, Najita J, Sperinde J, et al. A phase II study of ixabepilone and trastuzumab for metastatic HER2-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24:1841–1847.
- [293]. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2733–2743.
- [294]. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol*. 2007;25:3246–3250.
- [295]. Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2002;7:410–417.
- [296]. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11): 783—792.
- [297]. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265e4274.

- [298]. Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *J Clin Oncol*. 2011;29(2): 149—156.
- [299]. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):976—983.
- [300]. Gianni L, Romieu GH, Lichinitser M, et al. AVEREL: a randomized phase III Trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as firstline therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14): 1719—1725.
- [301]. Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, et al. Trastuzumab and vinorelbine as first-line therapy for HER2- overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2889—2895.
- [302]. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2- overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*. 2007;110(5): 965—972.
- [303]. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):264—271.
- [304]. Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3246—3250.
- [305]. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, Odagiri H, Yamamoto C, Nagumo Y. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61(3):509—514.
- [306]. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(2):109—119.
- [307]. Smyth LM, Iyengar NM, Chen MF, et al. Weekly paclitaxel with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2- overexpressing metastatic breast cancer: overall survival and updated progression-free survival results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(1):91—97.
- [308]. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, et al. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1157—1163.
- [309]. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):141—148.

- [310]. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2- amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):2999—3005.
- [311]. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(34): 5544—5552.
- [312]. Sweetlove M. Phase III trial of lapatinib. *Pharm Med.* 2012; 26(5):321—325.
- [313]. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol.* 2015;33(14): 1574—1583.
- [314]. Awada A, Colomer R, Inoue K, et al. Neratinib plus paclitaxel vs trastuzumab plus paclitaxel in previously untreated metastatic ERBB2-positive breast cancer: the NEFERT-T randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016; 2(12):1557—1564.
- [315]. Dieras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732—742.
- [316]. Vici P, Pizzuti L, Michelotti A, et al. A retrospective multicentric observational study of trastuzumab emtansine in HER2 positive metastatic breast cancer: a real-world experience. *Oncotarget.* 2017;8(34):56921—56931.
- [317]. Gianni L, Romieu GH, Lichinitser M, et al. AVEREL: a randomized phase III Trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as firstline therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(14): 1719—1725.
- [318]. von Minckwitz G, Schwedler K, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression: overall survival analysis of the GBG 26/BIG 3-05 phase III study in HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47(15):2273—2281.
- [319]. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1999—2006.
- [320]. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733—2743.
- [321]. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6): 743—754.
- [322]. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(21): 2585—2592.

- [323]. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1124—1130.
- [324]. Janni W, Sarosiek T, Karaszewska B, et al. Final overall survival analysis of a phase II trial evaluating vinorelbine and lapatinib in women with ErbB2 overexpressing metastatic breast cancer. *Breast*. 2015;24(6):769—773.
- [325]. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(26): 3030—3038.
- [326]. Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol*. 2006;17(4): 630—636.
- [327]. Bayo-Calero JL, Mayordomo JI, Sanchez-Rovira P, et al. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8(3):264—268.
- [328]. Lee YR, Huh SJ, Lee DH, et al. Phase II study of vinorelbine plus trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *J Breast Cancer*. 2011;14(2):140—146.
- [329]. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3853—3858.
- [330]. O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippin JE. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(2): 142—147.
- [331]. Bartsch R, Wenzel C, Gampenrieder SP, et al. Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(5):903—910.
- [332]. Untch M, Gelber RD, Jackisch C, et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1090—1096.
- [333]. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(18):abstr 512.
- [334]. Brufsky A, Lembersky B, Schiffman K, Lieberman G, Paton VE. Hormone receptor status does not affect the clinical benefit of trastuzumab therapy for patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2005;6(3):247—252.
- [335]. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Mathieu MC, Trillet-Lenoir V, Khayat D, Marty M. Incidence and implications of HER2 and hormonal receptor overexpression in newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16):abstr 764.
- [336]. Delozier et al,1986. Adjuvant tamoxifen in postmenopausal breast cancer: preliminary results of a randomized trial. *Breast Cancer Res. Treat*. 7(2): 105-109.

- [337]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 2011. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 378(9793): 771-784. doi:10.1016/S0140-6736(11)60993-8.
- [338]. Clemons M, and Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. 2001. *N. Engl. J. Med.* 344(4): 276-285.
- [339]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. 2005. *Lancet Lond. Engl.* 365(9472): 1687- 1717.
- [340]. Davies et al, Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. 2013. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* 381(9869): 805-816.
- [341]. ASCO, ASCO Guideline Update Recommends Tamoxifen for Up to 10 Years for Women With Non-Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. 2014.
- [342]. Burstein et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. 2014. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 32(21): 2255-2269.
- [343]. Swerdlow, Jones et al. Tamoxifen Treatment for Breast Cancer and Risk of Endometrial Cancer: A Case-Control Study. 2005. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 97(5): 375- 384.
- [344]. Odermatt et al, [Endocrine therapy in breast cancer: efficacy and adverse events]. 2013. *Rev. Med. Suisse* 9(387): 1090-1094.
- [345]. Goss et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. 2008. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26(12): 1948-1955.
- [346]. Cuzick, ATAC/LATTE investigators and al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. 2010. *Lancet Oncol.* 11(12): 1135-1141.
- [347]. Regan et al. BIG 1-98 Collaborative Group, and International Breast Cancer Study Group (IBCSG). 2011. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol.* 12(12): 1101-1108.
- [348]. Bliss et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. 2012. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 30(7): 709-717.
- [349]. Dowsett et al. Metaanalysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. 2010. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 28(3): 509-518.

- [350]. Khosrow-Khavar et al. Cardiotoxicity of aromatase inhibitors and tamoxifen in postmenopausal women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2017. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 28(3): 487–496.
- [351]. Goldvaser et al. Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. 2018. *J. Natl. Cancer Inst.* 110(1).
- [352]. International Breast Cancer Study Group (IBCSG) et al. 2003. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 95(24): 1833–1846.
- [353]. Zhang et al. Effects of ovarian ablation or suppression in premenopausal breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. 2017. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 43(7): 1161–1172.
- [354]. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009;27(33): 5529–5537.
- [355]. Huober J, Fasching PA, Barsoum M, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial. *Breast.* 2012; 21(1):27–33.
- [356]. Johnston S, Pippin Jr J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(33): 5538–5546.
- [357]. Aprino G, Ferrero J-M, de la Haba-Rodriguez J, et al. Primary analysis of PERTAIN: a randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer. In: Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 6–10; San Antonio, TX. 2016; Abstract S3–04.
- [358]. S. Modi, et al (for the DESTINY-Breast01 Investigators) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer, *NEJM* 382; 7 February 13, 2020.
- [359]. Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. Presented at: European Society for Medical Oncology 2021 Virtual Congress. September 16–21, 2021; virtual. Abstract LBA1.
- [360]. R.K. Murthy, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer; HER2CLIMB trial, *NEJM* 382; 7 February 13, 2020.
- [361]. Moulder SL, Borges VF, Baetz T, et al. Phase I study of ONT-380, a HER2 inhibitor, in patients with HER2+ advanced solid tumors, with an expansion cohort in HER2+ metastatic breast cancer (MBC). *Clin Cancer Res* 2017;23:3529–36.

- [362]. Pheneer T, Bouhana K, Anderson D, et al. In vitro and in vivo activity of ARRY380: a potent, small molecule inhibitor of ErbB2. *Cancer Res* 2009;69:1795. abstract.
- [363]. C. Saura et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With  $\geq 2$  HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial *J Clin Oncol* . 2020 Sep 20;38(27):3138-3149. doi: 10.1200/JCO.20.00147. Epub 2020 Jul 17.
- [364]. Nordstrom JL, Gorlatov S, Zhang W, et al. Anti-tumor activity and toxicokinetics analysis of MGAH22, an anti-HER2 monoclonal antibody with enhanced Fc $\gamma$  receptor binding properties. *Breast Cancer Res*. 2011;13(6):R123. doi:10.1186/bcr3069.
- [365]. Stavenhagen JB, Gorlatov S, Tuailon N, et al. Fc optimization of therapeutic antibodies enhances their ability to kill tumor cells in vitro and controls tumor expansion in vivo via low-affinity activating Fc $\gamma$  receptors. *Cancer Res*. 2007;67(18): 8882-8890. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-0696.
- [366]. H. S. Rugo et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer SOPHIA Trial *JAMA Oncology* April 2021 Volume 7, Number 4.
- [367]. E. Krasniqi et al. Immunotherapy in HER2-positive breast cancer: state of the art and future perspectives *Journal of Hematology & Oncology* (2019) 12:111.
- [368]. Rimawi MF, Schiff R, Osborne CK. Targeting HER2 for the treatment of breast cancer. *Annu Rev Med*. 2015;66:111-28.
- [369]. Gennari R, Loi S, Fagnoni F, Ponchio L, Scelsi M, Tagliabue E, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res*. 2004;10(17):5650-5.
- [370]. Stagg J, Loi S, Divisekera U, Ngiow SF, Duret H, Yagita H, et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(17):7142-7.
- [371]. Müller P, Kreuzaler M, Khan T, Thommen DS, Martin K, Glatz K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2+ breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade. *Sci Transl Med*. 2015;7(315):315ra188.
- [372]. Emens LA, Esteva F, Beresford M, Saura C, De Laurentiis M, Kim S-B, et al. Results from KATE2, a randomized phase 2 study of atezolizumab (atezo)+ trastuzumab emtansine (T-DM1) vs placebo (pbo)+T-DM1 in previously treated HER2+ advanced breast cancer (BC): SABCS; 2018.
- [373]. Bruns I et al. A Phase 1b, open-label, dose escalation study of PRS-343 in combination with atezolizumab in patients with HER2-positive advanced or metastatic solid tumors. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03650348>. Accessed 3 June 2019.
- [374]. Matczak E. et al. A phase 1, first-in-man, multicenter, open-label, dose-escalation study of single-agent GBR 1302 in subjects with HER2 positive cancers. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02829372>. Accessed 3 June 2019.

- [375]. Loi S, Giobbie-Hurder A, Gombos A, Bachelot T, Hui R, Curigliano G, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):371-82.
- [376]. An investigator-initiated, non-randomised, phase II study of combination CTLA-4 and PD-L1 blockade in combination with HER2 blockade in advanced HER2-positive breast cancers that have progressed on prior trastuzumab-based therapy. *Current clinical trials.* DIAMOND BCT 1703. Breast Cancer Trials website.
- [377]. A randomized, phase ii study comparing trastuzumab and vinorelbine in combination with avelumab or avelumab and utomilumab (41BB/CD137 Agonist), in patients With HER2-positive metastatic breast cancer who have progressed on prior trastuzumab and pertuzumab. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03414658>.
- [378]. A randomized, double-blind, phase iii trial of paclitaxel/trastuzumab/ pertuzumab with atezolizumab or placebo in first-line HER2-positive metastatic breast cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199885>. Accessed 3 June 2019.

# ANNEXES

# Annexe 1

	IP	NOM	ÂGE	ménopause	CO	durée	G/P	allaitement	comorbi	HTA	diabète	ATCD	cancer	délai de con	date de dg	nodule	sein droit	sein g
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		

	sein gche	taille	cT	cN	cM	ACR	biopsie ou e CCI	CLI	autre	SBR	rx thorax	echo abd	TAP	scinti os	TDM cérébra ETT
1															
2															
3															
4															
5															

	TDM cérébra ETT	CA 15-3	nb de méta os	plèvre	FOIE	cerveau	poumon	durée d'évoi chirurgie	date de chir curative	prophylactiq conservateu radicale	taille
1											
2											
3											
4											
5											

	taille tm	CCI	CLI	CIS	EV	NB GG	GG+	SBR	HER	RH/RE	Ki67%	faible	intermédiaire élevé	pTNM	CMT ou HMT 1 ère
1															
2															
3															
4															
5															

	protocole	NBRE CURE ox grade 3/4	type de Tox	RC	SD	RP	progression	progression AUTRE LIGNE	protocole	nb de cure	type de Tox	RC	SD	RP
1														
2														
3														
4														
5														
6														

## Annexe 2

### FICHE D'EXPLOITATION

1/ N° Anatomie pathologique : .....

2/ IDENTITE :

- Nom / Prénom: .....
- Age : ..... Ans
- Etat civil :  célibataire  mariée  divorcée
- Profession :  avec  sans
- Niveau socio-économique :  haut  bas  intermédiaire
- Couverture sociale :  RAMED  Autre

3/ ATCDS :

3-1/ Personnels :

3-1-1/ gynéco-obstétricaux :

- Ménarches :  ≤ 12 ans  > 12 ans  Non précis
- Ménopause :  OUI  NON
- Contraception :  NON  OUI Type : ..... Durée : .....
- Age de première gestation : .....
- Gestité : .....
- Parité : .....

3-1-2/ médico-chirurgicaux :

- HTA :  OUI  NON
- Diabète :  OUI  NON
- IMC : .....
- Cancer :  NON  OUI Lequel.....
- Chirurgie :  NON  OUI Laquelle : .....
- Habitudes toxiques :  tabac  alcool  autre

3-2/ familiaux :

- Cancer du sein :  NON  OUI Qui .....
- Cancer de l'ovaire :  NON  OUI Qui.....
- Autre :  NON  OUI lequel .....

## 4/ Données cliniques :

4-1/ délai de consultation : .....

4-2/ date de diagnostic : .....

4-3/ circonstance de découverte :

## – Anomalie clinique :

- Nodule
- Ecoulement mammaire
- Inflammation
- Modification cutanée
- ADP axillaire
- Métastase à distance
- Autres                                   lequel .....

## – Anomalie paraclinique :

- Mammographie
- Echographie
- IRM
- Autres                                   lequel .....

4-4/ Examen des seins :

- Nodule :  NON    OUI   taille .....
- Ecoulement mamelonnaire :  NON            OUI   type .....
- Poussée évolutive pour sein inflammatoire :  PEV0  PEV1  PEV2  PEV3
- Sein controlatéral :  normal                    anormal

## 5/ Données paracliniques :

5-1/ mammographie :

- Classification ACR :  ACR 0  ACR 1  ACR 2  ACR 3  ACR 4  ACR 5
- Echographie :  normal    anormale   description .....
- IRM :  normale    anormale    non faite

5-2/ histologiques

- Type de biopsie :  microbiopsie  macrobiopsie  extemporané
- Résultats .....

6/bilan d'extension :

- Radio thorax :  NON    OUI   résultats : .....
- Echo abdominale :  NON    OUI   résultats : .....
- TAP :  NON            OUI   résultats : .....
- Scintigraphie osseuse :  NON    OUI   résultats : .....
- TDM cérébrale :  NON            OUI   résultats : .....
- ETT :  NON    OUI   résultats : .....
- CA 15-3 :  NON    OUI   résultats : .....

## 7/ classification TNM :

- T .....
- N.....
- M.....

## 8/ métastase à distance :

- OUI     os  plèvre  poumon  cerveau  foie
- NON

## 9/ Durée d'évolution :.....mois

## 10/ Examen histologique:

- Taille de la tumeur : .....cm
- Type histologique :  Carcinome canalaire infiltrant
  - Carcinome lobulaire infiltrant
  - Autre : ..... lequel.....
- Nombre de ganglions prélevés : .....
- Nombre de ganglions envahis : .....
- Embole vasculaire :  présent  absent  N.P
- Classification S.B.R :  Grade I  Grade II  Grade III
- Examen immunohistochimique :
  - Statut du Récepteur de HER 2 :  négatif  positif
  - RH :  négatif
  - Ki 67 :  faible  intermédiaire  élevé
- Classification pTNM : .....

## 11/ Traitement :

## 11-1/ Chirurgical :

- Date :
- But :  Curatif  Prophylactique
- Chirurgie mammaire :
  - Abstention  Tt radical  Tt

## conservateur

- Chirurgie axillaire :
  - Aucune  Curage  Gg sentinelle

## 11-2/ Chimiothérapie + Thérapie ciblée :

- Date de début :
- Délai après chirurgie :
- Indication :  Néo-adjuvante  Adjuvante  Palliative



## Annexe 3

### **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 postchirurgical noté "pTNM"

➤ Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la

taille de la tumeur

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

T1mic : micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

- T1a :  $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$  dans sa plus grande dimension
- T1b :  $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension
- T1c :  $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

T2 :  $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur  $> 5$  cm dans sa plus grande dimension

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

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)

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 immunohistochimique 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 : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm  
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)

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

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)

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

- M0 : absence de métastases à distance

- M1 : présence de métastase(s) à distance



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴱⴰⵎⴰⵏⴰ ⴱⴰⵏ ⴰⵎⴰⵏⴰⵏ  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⴱⴰⵎⴰⵏⴰ ⴱⴰⵏ ⴰⵎⴰⵏⴰⵏ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/333

سنة 2021

تشخيص و علاج سرطان الثدي ايجابي مستقبل عامل نمو البشرة البشري 2  
تجربة مصلحة التكنولوجيا الطبية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس

( بصدد 441 حالة )

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/20

من طرف

السيد عمر بالقشرة

المزداد في 1995/10/18 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان الثدي - مستقبل عامل نمو البشرة البشري ٢ ايجابي - عوامل المرض - علاج كيميائي - علاج مستهدف

اللجنة

السيد ملاس نوفل ..... الرئيس والمشرف

أستاذ في الأنكولوجيا الطبية

السيدة شهرزاد بوشخي.....

أستاذة في علم التوليد وأمراض النساء

الأعضاء

السيدة هند الفاطمي.....

أستاذة في علم التشريح المرضي

السيدة أريفي سامية.....

أستاذة مبرزة في بيولوجيا الخلية

السيدة كريمة وعلاي.....

أستاذة مبرز في الأنكولوجيا الطبية

عضوة مشاركة