

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 002/12

**INTERET DU TRAITEMENT LOCAL DU CANCER
DU SEIN METASTATIQUE ASSOCIE AU TRAITEMENT
SYSTEMIQUE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/01/2012

PAR

Mlle. HIJRI FATIMA ZAHRA

Née le 21 Juin 1983 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein métastatique - Chirurgie de la tumeur primitive

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. EL MESBAHI OMAR.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
M. MELHOUF MY ABDELILAH.....	} JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. ZNATI KAOUTAR.....	
Professeur agrégé d'Anatomie Pathologique	
M. ARIFI SAMIA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Oncologie médicale	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	6
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	14
MATHERIELS ET METHODES	15
I- Epidémiologie descriptive	17
1 -Les variables sociodémographiques	17
2 - Diagnostic et stadification de la maladie.....	17
3- Les marqueurs tumoraux	18
4-Les caractéristiques Anatomopathologique de la tumeur	18
5-Les traitements reçus et la réponse thérapeutique	22
5.1. Les traitements reçus	22
5.1.1. <i>Le traitement chirurgical</i>	22
5.1.2. <i>Traitement médical systémique</i>	23
5.1.3. <i>Radiothérapie</i>	23
5.2- l'évaluation de la réponse thérapeutique.....	23
5.3- Evaluation des survies	24
II- Epidémiologie analytique	25
1 - La réponse thérapeutique	25
2-Les facteurs pronostiques	25
RESULTATS	26
I- Les caractéristiques de la population de l'étude	27
1-Les caractéristiques épidémiologiques	27
2-Les caractéristiques cliniques	27
3-Bilan d'extension et d'évaluation	30
4-Bilan Biologiques	30

5-Caractéristiques anatomopathologique	31
II- LES ASPECTS THERAPEUTIQUES	33
1-Traitement chirurgical	33
1-1- <i>Chirurgie de la tumeur primitive</i>	33
1-2- <i>Chirurgie des métastases</i>	35
2-Traitement médical	36
2-1- <i>Chimiothérapie</i>	36
2-2- <i>Hormonothérapie</i>	37
2-3 - <i>Thérapie ciblée</i>	37
2-4 - <i>Biphosphonates</i>	37
3 - Radiothérapie	38
III- LES RESULTATS THERAPEUTIQUES	38
1-Evaluation de la réponse thérapeutique	38
2-Evaluation de la survie	39
3-Evaluation des facteurs pronostiques	41
DISCUSSION	45
I- Les caractéristiques de la population de l'étude	46
1-Les caractéristiques épidémiologiques	46
2-Les caractéristiques cliniques	47
3-Bilan d'extension et d'évaluation	48
4-Caractéristiques anatomopathologique	51
II-LES RESULTATS THERAPEUTIQUES	53
III-LES FACTEURS PRONOSTIQUES.....	59
1- La taille tumorale	59
2- Le curage ganglionnaire	60
3- La Radiothérapie locorégionale	61
4- Les limites chirurgicales	62

5- Les sites métastatiques	63
6- Le diagnostique de métastase et la chirurgie.....	63
7- Les caractéristiques immuno-histochimiques	64
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	65
RESUME	69
BIBLIOGRAPHIE	76
Annexes	88

ABVREVIATIONS

ACS	: American collège of surgeons.
ANAES	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé .
ASCO	: American society of clinical Oncology
CCI	: Carcinome canalaire infiltrant.
CCIS	: Carcinome canalaire in situ.
CIC	: Carcinoma intra-canalaire.
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant.
ESMO	: European society for medical Oncology
IHC	: Immuno-histochimie
INCA	: l'Institut Nationale de cancer.
MP	: Mastectomie partielle.
MT	: Mastectomie partielle.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
PAL	: Phosphatase alcaline
pCR	: Réponse histologique complète.
RE	: Récepteurs ostrogéniques.
RH	: Récepteurs hormonaux
RLR	: Récidive locorégionale

RO : Réponse objective

RP : Récepteurs progestéroniques.

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvien.

UICC : Union for International Cancer Control

USPSTF : United State Preventive Services Task Force

INTRODUCTION ET BACKGROUND

Le cancer du sein métastatique est reconnu comme étant une maladie incurable, et dont la prise en charge est palliative. Le but des traitements administrés est alors de contrôler la croissance tumorale pour réduire les symptômes en induisant le moins de toxicités possibles, ceci dans le but d'augmenter la survie en préservant une bonne qualité de vie. Le praticien doit choisir le traitement qui permettra d'obtenir le meilleur équilibre entre ces différents objectifs. Toutefois, cette notion est à nuancer en fonction de la patiente, de sa maladie et de la ligne de traitement concernée. Si avec la succession des lignes, la préservation de la qualité de vie devient essentielle, l'efficacité du traitement doit être un objectif prioritaire en première ligne. En effet, Greenberg a montré que, parmi les patientes en réponse complète après la première ligne, 11 % sont vivantes plus de 10 ans après le diagnostic de métastase (1). Un deuxième groupe de patientes, dont le site métastatique unique est accessible à une exérèse chirurgicale après un traitement systémique, pourrait également représenter une proportion non négligeable de survivantes à long terme (2).

Un autre moyen thérapeutique dans le cancer du sein métastatique est en cours de développement ; c'est la chirurgie de la tumeur primitive dans le cancer du sein métastatique au moment de diagnostic .Le rôle de la chirurgie a été longtemps discuté, son rôle semblait être limité à prévenir ou traiter les complications locales de la maladie (ulcérations, saignements, infections, etc.). La croyance était que la chirurgie n'apportait pas de bénéfice, voire même pouvait être délétère en stimulant la croissance des métastases.

Il existe quelques études d'observation qui ont démontré l'importance de la chirurgie de la tumeur primaire dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée en matière de survie globale (3,4).

La diffusion du cancer à distance du sein et des ganglions de drainage lymphatique direct impose une prise en charge systémique de la maladie

cancéreuse. Les deux armes classiquement opposées à cette situation sont la chimiothérapie cytotoxique et l'hormonothérapie anticancéreuse. À cet arsenal se sont récemment ajoutées les thérapeutiques ciblées, aidées par une meilleure sélection des populations tumorales grâce aux progrès de la biologie moléculaire. Cependant, malgré toutes ces avancées, les résultats thérapeutiques, certes encourageants, restent limités.

Depuis la découverte des propriétés anticancéreuses des moutardes azotées durant la seconde Guerre mondiale, la chimiothérapie anticancéreuse n'a cessé d'être optimisée, avec la découverte et l'introduction en clinique de nouvelles classes thérapeutiques, ainsi que les multiples possibilités d'associations thérapeutiques. Cependant, malgré les grandes avancées qu'elle a représentées au stade adjuvant, et ce dans toutes les situations clinico-biologiques (5). Le bénéfice en terme de survie globale au stade métastatique reste modeste et les guérisons de patientes au stade métastatique sont anecdotiques. Par exemple, l'introduction des Taxanes dans l'arsenal de première ligne thérapeutique des cancers du sein métastatiques hormono-indépendants ou résistants n'est pas associée dans une méta-analyse récente(6) à une amélioration de la survie globale, celle-ci restant aux alentours de 20 mois. Cela est d'autant plus décevant que l'introduction de ces mêmes taxanes a permis une amélioration significative du pronostic des patientes au stade adjuvant.

L'autre axe classique, et même historique comme décrit en 1896 par Sir Arthur Beatson ^[5], est représenté par l'hormonothérapie anticancéreuse. Environ 75 % des patientes vont présenter une tumeur exprimant des récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone. L'existence de cette cible thérapeutique a permis le développement des premières « thérapeutiques ciblées » dans le cancer du sein, qu'il s'agisse de la castration, chirurgicale (Sir Arthur Beatson) (6) ou radique, ou de l'utilisation de molécules chimiques interagissantes avec la voie des

estrogènes (agonistes de la LH-RH, anti-estrogènes tels le tamoxifène ou le fulvestran, inhibiteurs de l'aromatase). Les inhibiteurs de l'aromatase ont démontré, lors de cette dernière décennie, leur supériorité sur le Tamoxifène, tant en situation métastatique que dans des stades plus précoces de la maladie (5-6-7-8).

Parmi le progrès du traitement médical du cancer du sein métastatique ;c'est l'utilisation de la thérapie ciblée tel que le Trastuzumab, Son utilisation au stade métastatique a permis une amélioration des paramètres de survie et la réversion du classique mauvais pronostic de cette population (3), lui redonnant un pronostic globalement identique à celui d'une population HER-2 non surexprimée, les guérisons restent rares et la récurrence la règle. L'introduction en seconde ligne métastatique du lapatinib, a permis une amélioration de la survie sans progression, mais n'a pas permis de modification de la survie globale(9).

Un essai phase III récemment publié ; a montré un bénéfice en matière de survie sans progression de l'association en première ligne thérapeutique du Pertuzumab et Trastuzumab et Docetaxel ; chez des patientes avec un cancer du sein métastatique HER-2 surexprimé(10).

Malgré le progrès du traitement médicale du cancer du sein métastatique, les résultats thérapeutiques restent insatisfaisantes, d'ou l'idée d'associer le traitement chirurgicale au traitement médicale.

La chirurgie est la méthode la plus ancienne pour obtenir le contrôle local du cancer du sein. C'est à Halsted que l'on doit en 1898 la première description d'une série d'amputations du sein avec un contrôle postopératoire satisfaisant. L'âge de la chirurgie du sein était né et cette intervention de Halsted a subi de multiples variations au fil du temps jusqu'aux années 1950 où le traitement conservateur apparut associé à la radiothérapie postopératoire (11).

L'étendue du curage ganglionnaire a également connu une évolution, dont l'ultime fut l'identification du ganglion sentinelle, à partir du début des années 1990.

Cette évolution de la chirurgie s'est faite bien sûr dans un contexte général d'amélioration des soins, de l'anesthésie, du dépistage précoce, de l'amélioration de l'utilisation des radio-éléments et de leur dosimétrie ainsi que d'une information et d'une participation de plus en plus importante des patientes au processus de décision et de traitement. Le développement des aspects biologiques de la prise en charge des cancers du sein a également contribué à modifier considérablement les pratiques, que ce soit dans l'étendue du geste chirurgical ou dans le timing de réalisation de ce geste. Il est d'ailleurs probable que les progrès de l'oncogénétique, permettant la réalisation de thérapies ciblées et leur corollaire, c'est-à-dire l'évolution d'une médecine pronostique vers une médecine prédictive, viennent encore bouleverser les stratégies thérapeutiques dans les années à venir et en particulier le type et la place des actes chirurgicaux (12-13).

L'évolution prolongée des cancers du sein traités et l'efficacité croissante des traitements ont conduit à prendre en charge des malades métastatiques sur des durées croissantes. La survenue de ces métastases, qui était un signe d'échec, entraînait la réalisation des lignes de chimiothérapie et/ou des champs d'irradiation à caractère palliatif. Cependant la bonne réponse aux traitements et la survie prolongée de certaines patientes font poser de plus en plus des indications chirurgicales chez ces patientes métastatiques.

La chirurgie de la tumeur primaire est communément considérée comme inappropriée lors de la présence des métastases parce que la survie est déterminée par l'évolution des métastases à distance et non par la maladie locale (14-15-16) en outre des données biologiques, en partie soutenue par des études expérimentales et en partie par des expériences personnels des médecins, suggèrent que la croissance

des métastases à distance peut être stimulée après résection de la tumeur primitive (17, 18,19).

Historiquement, la résection chirurgicale de la tumeur primaire du sein chez les patientes stade IV est considérée comme un soin palliatif des symptômes ou lorsque le primaire conduit à des complications (ulcération de la peau, infection ou de saignement). Toutefois, des études récentes ont également démontré un bénéfice de survie chez les patients présentant un cancer du sein stade IV ; qui ont bénéficié d'une intervention chirurgicale locale pour les tumeurs primaires. Bien que l'on croyait auparavant que la chirurgie de la tumeur primitive pourrait accélérer la croissance des métastases en éliminant des inhibiteurs de l'angiogenèse (20).

Le traitement chirurgical de la tumeur primitive des cancers métastatiques n'est pas une nouvelle idée en Oncologie. Le traitement systémique associé à la chirurgie primitive des cancers d'autres organes ont montré des résultats prometteurs (21-26). Ainsi, des études récentes du traitement des cancers métastatiques ; rénale, colorectaux, mélanomes, et gastrique ont montré un bénéfice en matière de survie après une chirurgie de la tumeur primitive (21-26).

L'introduction de nouvelles modalités thérapeutiques telle que la thérapie ciblée prolonge la survie, sollicitant ainsi à un traitement plus agressif de la maladie locale.

Afin de savoir si la résection de la tumeur primitive a un bénéfice en matière de survie. De nouveaux modèles de la progression tumorale ont fondé une théorie qui explique le bénéfice du contrôle locorégionale des cancers du sein métastatique. Une telle théorie invoque que les patientes atteintes de cancer sont habituellement immunodéprimées et donc ils n'ont pas la capacité de détruire leurs tumeurs (27-29). Une étude récente a utilisé un modèle de souris pour contrôler les réponses immunitaires des souris atteintes de cancer métastatique (30). Des souris avec des tumeurs primitives intactes ont été comparées à des animaux dont la

tumeur primitive a été réséquée. L'étude a révélé que la résection chirurgicale de la tumeur primitive améliore l'immunité. Cela a été expliqué par le fait que la tumeur primitive sécrète des cytokines qui inhibent les cellules T activatrices ce qui altère l'immunité et facilite la progression tumorale. L'amélioration de l'immunité par la résection chirurgicale de la tumeur primitive pourrait donc rendre les métastases plus vulnérables au traitement systémique.

Grâce à l'identification des cellules tumorales circulantes (CTC) dans le sang et disséminées (DTC) dans l'os de la moelle des patientes atteintes de cancer du sein, le concept de métastase comme un événement tardif dans la progression tumorale est contesté. Plus de 20% des patientes atteintes du cancer stade I ont un risque de développer des métastases à distance et l'identification des micro-métastases dans le sang et la moelle osseuse sont des marqueurs prédictifs de survie sans maladie et de survie globale (31-35).

L'analyse génomique des métastases (y compris de la CCT et DTC) et de la tumeur primitive a démontré qu'elles sont différentes (36-38). Car ces deux populations cellulaires ne partagent pas la même signature génétique, donc ils ne répondent probablement pas au même traitement systémique. Ceci plaide en faveur de la résection chirurgicale la tumeur primitive et le traitement systémique de la maladie métastatique basé sur sa signature génomique.

Des études récentes ont montré une corrélation directe entre le niveau de cellules tumorales circulantes (CTC) et le pronostic du cancer du sein métastatique (29). En outre, une étude récente menée par Nole et al. a montré que le changement de niveau de CCT est directement corrélé à la réponse thérapeutique. Ces résultats suggèrent que le test de la CCT au cours du traitement peut être un paramètre utile indépendant pour prédire la réponse thérapeutique (30). Il a été également proposé que les cellules souches de la tumeur primitive sont l'origine des cellules tumorales circulantes et que la tumeur primitive libère des

médiateurs de croissance et des modulateurs du système immunitaire. Cela peut conduire à la production de nouvelles métastases, car la tumeur primitive est une source continue de cellules tumorales circulantes (31, 32). De ce fait ; la chirurgie de la tumeur primitive conduit à la suppression de médiateurs de croissance et de cellules tumorales circulantes et par conséquent la progression de la maladie métastatique.

L'objectif de la résection de la tumeur primitive serait aussi la suppression d'une source de cellules souches tumorales résistantes au traitement systémique. Ces cellules souches pourraient être comme une source de nouvelles métastases.

Les avantages de la chirurgie de la tumeur primitive chez les patientes avec un cancer du sein métastatique au moment du diagnostic ont longtemps été appréciés, surtout en matière de qualité de vie particulièrement la mastectomie de propreté souvent réservé pour les complications locales incontrôlées de la maladie, y compris l'ulcération, le saignement et la nécrose tumorale.

Peu d'études rétrospectives sont actuellement publiées, évaluant le rôle potentiel de la chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive sur la survie des patientes avec un cancer du sein métastatique rapportent une amélioration significative de la survie de 30 à 50% dans les stades IV d'emblée ayant eu un geste chirurgical mammaire. Cependant, ces arguments n'ont jamais été soutenus avec des essais cliniques randomisés.

LES OBJECTIFS DE L'ETUDE

Notre étude est la première au Maroc à s'intéresser à la place de la chirurgie de la tumeur primaire pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée. C'est une étude observationnelle rétrospective portant sur les patientes traitées dans le service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II Fès sur une période de 2 ans (Avril 2007- Avril 2009), incluant un total de 66 patientes métastatiques au moment du diagnostic.

L'objectif principale de notre étude est d'évaluer l'intérêt de la chirurgie de la tumeur primitive en matière de survie globale, de survie sans récurrence locorégionale et de survie sans progression métastatique. Puis d'identifier des facteurs pronostics pour une meilleure sélection des patientes qui bénéficieront mieux de la chirurgie de la tumeur primitive.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons utilisé des informations du registre du cancer du service d'Oncologie médicale du CHU-Hassan-II-Fès, qui enregistre tous les cas incidents de cancer diagnostiqués. Cette étude a porté sur les cas de cancer du sein métastatique d'emblée colligés entre Avril 2007- Avril 2009.

Les informations étaient recueillies de façon rétrospective à partir du dossier médical pour chaque patiente. Ces informations comprennent les données sociodémographiques, les circonstances de diagnostic, les modalités diagnostiques, les caractéristiques pathologiques de la tumeur, les traitements reçus, la réponse thérapeutique, la survie, la date et la cause du décès.

CRITERES D'INCLUSION :

Dans cette étude nous avons inclus :

- Ø Les patientes ayant un diagnostic histologique d'un cancer du sein. La preuve histologique est basée sur l'étude anatomopathologique de la tumeur primitive et/ou du site métastatique.
- Ø Stade IV au moment du diagnostic selon la classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002).
- Ø Patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de la tumeur primitive
- Ø Le diagnostic de la présence de métastase est basé sur des données radiologiques et /ou histologiques.
- Ø Patientes ayant eu un traitement chirurgical initial sans stadification optimale au moment du diagnostic, avec un bilan d'extension postopératoire révélant des métastases, à condition que celui soit réalisé dans un délai ≤ 4 semaines.

CRITERES D'EXCLUSION :

- Ø Patientes non métastatique.
- Ø Cancer du sein chez l'homme.
- Ø Pas de preuve histologique du cancer.

- Ø Survenue de métastase lors du traitement.
- Ø Patientes métastatiques d'emblées sans chirurgie de la tumeur primitive.
- Ø Récidive locorégional non prouvé histologiquement.
- Ø Réponse thérapeutique non évaluée.

I- Epidémiologie descriptive :

Une base de données Excel a été créée. Les informations enregistrées pour chaque patiente comprennent des données sociodémographiques, les circonstances de diagnostic, les modalités diagnostiques, le délai du diagnostic, les caractéristiques pathologiques de la tumeur, les traitements reçus, les réponses thérapeutiques, la date de la progression, la date de la RLR, la date des dernières nouvelles, et la date du décès.

1- Les variables sociodémographiques :

Les variables sociodémographiques considérées étaient l'âge, le sexe, les facteurs de risque particulièrement la recherche systématique d'antécédents carcinologiques familiaux en précisant l'âge de survenue et le degré de parenté, le statut ménopausé qui est défini par une aménorrhée égale ou supérieure à 12 mois (recommandation NCCN 2011) ou non ménopausé, ainsi que l'évaluation de l'état générale selon l'échelle OMS (annexe 1).

2 - Le diagnostic et stadification de la maladie:

Les circonstances de diagnostic, ainsi que le délai entre le premier symptôme et le diagnostic du cancer ont été notées.

Nous avons aussi recherché à partir du dossier médical les données de l'examen clinique et radiologique initiales à l'admission afin de stadifier la maladie selon la classification c TNM (classification UICC 1997, révisée en 2002) ; (annexe 2).

Les métastases ont été subdivisées en métastases uniques ou multiples, osseuses ou viscérales (hépatique, pleuro-pulmonaire, cérébrale ou autre).

3- Les marqueurs tumoraux :

Le taux du marqueur tumoral CA 15-3 a été noté. Nous nous sommes intéressés à la valeur initiale au moment du diagnostic. La valeur normale diffère d'un laboratoire à un autre en fonction des moyens utilisés pour le dosage. La valeur seuil étant inférieure à 30 UI/MI.

Pour les patientes qui présentent un taux de CA15.3 élevé ; elles étaient subdivisées en 2 groupes : groupe avec CA15.3 inférieur à 50 UI/MI et un deuxième groupe avec un taux de CA15.3 \geq 50 UI/MI. La valeur de CA15.3 à 50 UI/MI étant considérée comme valeur prédictive de la présence de métastase dans la littérature (39).

4- Les caractéristiques anatomo- pathologiques de la tumeur :

4.1- Type histologique:

Le type histologique a été regroupé en deux catégories: Carcinome canalaire infiltrant et Carcinome lobulaire.

4.2- Taille tumorale :

Correspond à la taille du contingent infiltrant à l'examen microscopique rapporté sur le compte rendu anatomopathologique.

4.3- Nombre de ganglion envahit :

Le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions envahis avec ou sans rupture capsulaire a été considéré. Le curage est considéré comme étant

suffisant si au minimum 10 ganglions sont présents au curage ganglionnaire. Dans le cas contraire la tumeur est considérée Nx.

4.4- Le stade pTNM:

Le stade a été déterminé selon la classification p TNM (UICC 1997, révisée en 2002): annexe 2

4.5- Le grade SBR:

Le grade est un élément important qui permet une stratification pronostique des cancers du sein. Le grade SBR modifié par Elston et Ellis (Nottingham) a été considéré dans notre étude.

Grade SBR modifié par Eston et Ellis :

1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

4.6- Les embolies tumorales vasculaires:

Correspond à la présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins, Il s'agit d'un facteur de risque de rechute locorégionale (40). La présence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques a été cotée : oui/non.

4.7- Marges d'exérèse de la tumeur primitive:

Des marges saines sont définies par des marges supérieures à 2 mm pour les Carcinome canalaire in situ (CCIS) et supérieures à 1 mm pour le Carcinoma intra-canaire (CIC) (recommandation ASCO 2011).

Des marges tumorales correspondent à des marges inférieures à 2 mm pour les CCIS et inférieures à 1 mm pour le CIC.

4.6- Caractéristiques immuno-histochimiques et FISH:

Les résultats de l'expression des récepteurs hormonaux (RH), sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. Les récepteurs hormonaux sont considérés positifs si les récepteurs ostrogéniques et/ou progestéroniques sont positifs. Ces récepteurs sont considérés négatifs si les deux récepteurs sont négatifs. Le seuil de positivité est fixé à 1% de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal) selon les recommandations ASCO 2010.

Le statut HER 2 a été déterminé par l'immunohistochimie. Un complément par FISH a été réalisé pour les tumeurs scorées à 2 à l'étude IHC. Les tumeurs HER 2 score 3 et les tumeurs HER 2 score 2 avec FISH positive sont cotées HER2 positif. Les autres sont HER 2 négatif.

Score	Marquage
0	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de \geq 10% de cellules invasives
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives

5- les traitements reçus et la réponse thérapeutique:

5.1. Les traitements reçus :

5.1.1. Le traitement chirurgical :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une chirurgie de la tumeur primitive soit avant l'administration du traitement systémique (n=40) ou après un traitement systémique (n=26).

Nous avons distingué les patientes ayant bénéficié d'un traitement radical par mastectomie et celles ayant eu un traitement conservateur.

La chirurgie radicale de la glande mammaire chez les patientes qui présentent des tumeurs localement avancées incluant les tumeurs inflammatoires était qualifiée d'un geste de propreté (mastectomie de propreté).

La réalisation ou non d'un curage ganglionnaire axillaire homolatérale a été considérée dans cette étude.

5.1.2. Traitement médical systémique:

Nous avons distingué quatre types de traitement :

- La Chimiothérapie cytotoxique tout en précisant les différents types de protocoles administrés.
- L'hormonothérapie en distinguant le Tamoxifène des anti-aromatases.
- La thérapie ciblée particulièrement le traitement par Trastuzumab (Herceptin®)
- Un traitement par Bisphosphonate a été aussi noté.

5.1.3. Radiothérapie :

Nous avons recherché sur les dossiers médicaux, la réalisation ou non d'une radiothérapie locorégionale pour chaque patiente.

Une radiothérapie à visée palliative pour une complication de la maladie métastatique a été aussi notée.

5.2- l'évaluation de la réponse thérapeutique:

La réponse thérapeutique a été évaluée selon les Critères RECIST (annexe 3)

La réponse objective correspond à la somme des réponses partielles, complètes et les stabilités.

La récurrence locorégionale est considérée aussi comme une progression.

Les récurrences locorégionales ont été retenues en présence d'une preuve histologique.

L'évaluation de la réponse histologique pour les patientes qui ont bénéficié d'une mastectomie après chimiothérapie première a été considérée selon la classification de Sataloff .

Classification de Sataloff :

<i>TUMEUR PRIMAIRE MAMMAIRE</i>	
TA	EFFET THERAPEUTIQUE TOTAL OU PRESQUE TOTAL
TB	EFFET THERAPEUTIQUE DE PLUS DE 50 % MAIS PAS TOTAL
TC	MOINS DE 50 % D'EFFET THERAPEUTIQUE
TD	PAS D'EFFET THERAPEUTIQUE
<i>GANGLIONS AXILLAIRES</i>	
NA	EVIDENCE D'UN EFFET THERAPEUTIQUE, PAS DE MALADIE RESIDUELLE
NB	PAS DE METASTASE OU D'EFFET THERAPEUTIQUE
NC	EVIDENCE D'UN EFFET THERAPEUTIQUE MAIS METASTASE AXILLAIRE TOUJOURS PRESENTE
ND	METASTASE AXILLAIRE TOUJOURS PRESENTE ET VIABLE ET PAS D'EFFET THERAPEUTIQUE

Dans notre étude seule la classification de Sataloff de la tumeur primitive a été utilisée.

5.3- Evaluation des survies :

Nous avons évalué dans cette séries de cas, La survie sans progression (SSP), la survie sans rechute locorégionale et la survie globale.

La survie sans progression est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date de la progression.

La survie sans rechute locorégionale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date de la récurrence locorégionale.

La survie globale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date du décès.

II- Epidémiologie analytique :

1- Les survies :

Nous avons calculé la survie globale, la survie sans récurrence locorégionale et la survie sans progression en utilisant les courbes de Kaplan Meier.

2- Les facteurs pronostiques :

Une analyse univariée a été faite par le test de log-Rank. Le degré de signification est de 0.05. Le risque d'erreur de 1^{er} espèce consenti (α) est de 5 %.

Cette analyse consiste à comparer la survie sans progression et sans récurrence locorégionale en fonction de différents facteurs suspectés ou décrits dans la littérature:

- La survie sans progression en fonction de : la taille tumorale, le curage ganglionnaire, le nombre de ganglions envahis, les limites chirurgicales de la tumeur primitive, le grade, la réponse histologique, l'HER2, les récepteurs hormonaux, la Radiothérapie locale, la nature des sites métastatiques (os/viscéral) et le nombre de métastase.
- La survie sans récurrence locorégionale en fonction de : la taille tumorale, le curage ganglionnaire, le nombre de ganglions envahis, les limites chirurgicales de la tumeur primitive, le grade, la réponse histologique, l'HER2, les récepteurs hormonaux, la Radiothérapie locale, la nature des sites métastatiques (os/viscéral) et le nombre de métastase.

L'analyse multivariée n'a pu être faite vu le manque de puissance dû à un effectif faible.

L'analyse a été faite au laboratoire d'épidémiologie, grâce au logiciel SPSS V.17.

RESULTATS

I- Les caractéristiques de la population de l'étude :

1-Les caractéristiques épidémiologiques :

Selon le registre du service d'Oncologie médicale du CHU Hassan -II- Fès, le cancer du sein représente le premier cancer avec 118 cas par an, soit 36 % de l'ensemble des cas enregistrés.

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

Sur la durée de notre étude s'étalant sur 2 ans (Avril 2007-2009), 124 cas de cancer du sein métastatique d'emblée ont été colligés dont 53% ont bénéficié d'une chirurgie de leurs tumeurs primitives soit 66 cas. Sachant que le nombre des patientes opérées pour la tumeur primitive a progressivement augmenté passant de 25 cas entre 2007-2008 à 41 cas entre 2008- et 2009.

L'âge médian au moment de diagnostique est de 50 ans (22-75ans). 7 femmes (10%) avaient moins de 35 ans et 10 femmes (15%) avaient plus de 65 ans.

35 patientes étaient ménopausées (54%) et 31 patientes étaient non ménopausées (46%) (Tableau 1).

4 patientes (6%) avaient un antécédent du cancer du sein du premier degré.

2-Les caractéristiques cliniques :

La majorité des patientes admises, ont consulté suite à l'apparition d'un nodule mammaire. Avec un délai médian de 4 mois (1- 14 mois) entre l'apparition du nodule et la première consultation. A noter que le cancer du sein a été découvert chez 14 patientes (21 %) suite à des symptômes de la maladie métastatique ; une Hypercalcémie associée à une insuffisance rénale ; secondaire à des métastases osseuses, chez 1 patiente, Syndrome d'hypertension intracrânienne suite à des

métastases cérébrales chez 2 patientes, des douleurs osseuses chez 6 patientes associées à une fracture sur os pathologique chez 2 patientes, un syndrome de compression médullaire chez 1 patiente et une dyspnée chez 4 patientes suite à des métastases pulmonaires.

Dans notre étude, on remarque la prédominance des tumeurs localement avancées c T4 chez 33 patientes (50 %) ; incluant un nombre remarquable de tumeur inflammatoire cT4d chez 9 patientes (14%). c T3 a été observé chez 22 patientes (33.3 %), c T1 chez 2 patientes (3%) et c T2 chez 9 patientes (13.6%)

Des Adénopathies axillaires ont été découvertes chez 30 patientes (45%) : c N1 chez 26 patientes (40%) et cN2 chez 4 patientes (6%).

Les sites de métastases étaient au niveau de l'os dans 48% des patients (N =32) et des viscères (foie chez 38 % et poumon chez 22 %) dans 52% (N= 34) .47 patientes avaient 1 seul site métastatique (71,2%) et 19 patientes avaient plusieurs sites métastatiques (28%).La majorité des patientes étaient en bon état général avec des scores OMS 0 et 1 chez 18 cas (27.3%) et 45 cas (68.2%) respectivement.

Seulement 3 patientes avaient un OMS à 2 et aucune n'avait des OMS 3 et 4 au diagnostic (Tableau 1).

TABLEAU 1: *Les caractéristiques de la population de l'étude :*

CARACTERISTIQUES DES PATIENTES	NOMBRE DE PATIENTE	POURCENTAGE
AGE : nombre d'années :		
≤35 ans	7	10.6%
≥ 65 ans	10	15.2%
FERTILITE :		
Non ménopausée	31	46%
Ménopausée	35	54%
CIRCONSTANCE DE DECOUVERTE :		
Symptômes cliniques	66	100%
dépistage	0	0%
PERIODE DE DIAGNOSTIQUE :		
2007-2008	25	37%
2008-2009	41	63%
OMS :		
0	18	27.3%
1	45	68.2%
2	3	4.5%
3	0	0%
4	0	0%
T CLINIQUE :		
T1	2	3%
T2	9	13.6%
T3	22	33.3%
T4a	0	0%
T4b	14	21.2%
T4c	10	15.2%
T4d	9	13.6%
Tx	0	0%
N CLINIQUE :		
N0	34	51%
N1	26	40%
N2	4	6 %
N 3	0	0%
Nx	2	3%
SITE DE METASTASE :		
OS	32	48%
VISCERALE :	34	52%
- FOIE	25	38%
- POUMON	15	22%
- CERVEAU	2	3 %
- AUTRES	6	9%
NOMBRE DE METASTASE :		
1 seul site	47	52 %
Plusieurs sites	19	48 %
CA15.3(UI/MI) :		
< 30	36	57.1%
30-50	7	10%
≥ 50	20	30%

3-Bilan d'extension et d'évaluation :

Le bilan d'extension de Baseline comportait un scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP) chez toutes les patientes, la scintigraphie osseuse a été réalisée chez 6 patientes et une TDM cérébrale pour les 2 patientes qui ont présenté un syndrome d' HTIC au diagnostic.

A noter que le bilan d'extension a été demandé après la chirurgie de la tumeur primitive chez 40 patientes (60%).

La scintigraphie n'étant réalisée que chez 6 patientes parmi 54 ; ayant des métastases osseuses. Le diagnostic de localisation osseuse secondaire a été retenu sur des résultats de scanner avec analyse de la fenêtre osseuse chez 48 patientes.

Les évaluations radiologiques des réponses aux traitements ont été réalisées par des TDM TAP après un nombre médian de cures de chimiothérapie de 3 (2-6 cures).

4-Bilan Biologiques :

Dans notre étude le marqueur CA15.3 était élevé chez 27 patientes (40 %) :

- Valeur comprise entre 30 à 50 U/ml chez 7 patientes (10%).
- Valeur \geq 50 chez 20 patientes (30 %).

Le taux de CA15.3 était élevé chez 20 patientes (30 %) ayant un seul site métastatique et chez 7 patientes (10%) ayant plusieurs sites métastatiques.

5- Caractéristiques anatomopathologiques :

5-1 -Caractéristiques histologiques :

Sur le plan histologique, on a noté une prédominance du CCI chez 59 patientes (90%), le carcinome lobulaire a été observé chez 7 patientes (10%).

La majorité des patientes avaient un cancer indifférencié : SBR 2 chez 44 patientes (66.7%) et SBR3 chez 14 patientes (21.2%). Alors que le cancer a été bien différencié chez 8 patientes (12.1%).

La majorité des patientes avaient des tumeurs de grande taille : p T3 chez 29 patientes (44.6%), p T4 chez 15 patientes (23.1 %). Cependant p T1 a été observé chez 5 patientes (7.7%) et p T2 a été observé chez 16 patientes (24.6%).

Parmi les patientes ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire (n= 44), 41 patientes (62 %) présentent un envahissement ganglionnaire : pN1 chez 26 patientes (52%), pN2 chez 12 patientes (24%), pN3 chez 3 patientes (6%). Cependant juste 3 patientes (6%) n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire. (Tableau2)

Les embolies vasculaires étaient présents dans 33 cas (53.2%).

Les limites chirurgicales étaient saines chez 57 patientes (86.4%), tumorales chez 7 patientes (10.6%) et non précisées sur le compte rendu anatomopathologique chez 2 patientes (3%).

La présence d'un contingent intra-canalair a été retrouvée chez 14 patientes (21%) (Tableau 2).

TABLEAU 2 : Les caractéristiques de la tumeur :

CARACTERISTIQUES DES PATIENTES	NOMBRE DE PATIENTE	POURCENTAGE
TYPE HISTOLOGIQUE :		
CCI	59	89.4%
CCL	7	10.6%
pT :		
T1	5	7.7%
T2	16	24.6%
T3	29	44.6%
T4	15	23.1%
Tx	1	0.01%
pN :		
N0	3	6%
N1	26	52%
N2	12	24%
N3	3	6%
Nx	6	12%
SBR :		
1	8	12.1%
2	44	66.7%
3	14	21.2%
EMBOLES VASCULAIRES :		
Positif	33	53.2%
Négatif	29	46.8%
LIMITES CHIRURGICALES :		
Saines	57	86.4%
Tumorales	7	10.6%
Non précisées	2	3%
RECEPTEURS HORMONAUX :		
Positifs	54	81.8%
Négatif	12	18.2%
HER2 :		
Positif	13	19.6%
Négatif	44	66.6%
indéterminé	9	13.8%
TRIPLE NEGATIF :		
Oui	7	10.6%
Non	59	89.4%

5-2 -Caractéristiques Immunohistochimiques :

Toutes les tumeurs ont été étudiées pour l'expression des récepteurs hormonaux (RH). Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 54 patientes (81.8%) : les récepteurs ostrogéniques positifs chez 50 patientes (92 %) et les récepteurs progestéroniques positifs chez 50 patientes (92%).

L'HER2 étaient positifs chez 13 patientes (déterminé par FISH chez 1 seule patiente), négatifs chez 44 patientes (67%) et indéterminés chez 9 patientes (13%).

7 patientes étaient triples négatifs (10.6%) (TABLEAU 2).

II- LES ASPECTS THERAPEUTIQUES :

1- Traitement chirurgical :

1-1-Chirurgie de la tumeur primitive :

Les patientes ont bénéficié de la chirurgie dans des centres différents.

A-Chirurgie de la tumeur primitive avant un traitement systémique :

40 patientes ont bénéficié d'une chirurgie avant un traitement systémique avec un délai médian de 3 semaines, il s'agit de patientes qui n'avaient pas de bilan d'extension avant le traitement chirurgical (Tableau 3).

La majorité des patientes avaient des tumeurs de grande taille ; 29 patientes (72%) avaient des tumeurs ≥ 5 cm : c T3 chez 22 patientes (55%) et c T 4 chez 7 patientes (17 %) dont 1 patiente (2%) avait une tumeur inflammatoire T4d. Seulement 11 patientes avaient des tumeurs de petite taille : c T2 chez 10 patientes (25%) et c T1 chez 1 seule patiente (2%).

- 4 patientes (10 %) ont bénéficié d'un traitement conservateur et 36 patientes (90 %) ont bénéficié d'une mastectomie.
- Le curage ganglionnaire a été fait chez 35 patientes (88%), alors que 5 patientes (12 %) n'ont en pas bénéficié.

- Les limites chirurgicales étaient tumorales chez 4 patientes après mastectomie (10 %) et saines chez 36 (90 %) patientes (Tableau 2).

B- Chirurgie de la tumeur primitive après un traitement systémique :

- Cette chirurgie était à visée palliative ; avec un délai médian de 4 semaines : mastectomie de propreté chez 25 cas (96 %) et chez une seule patiente T2 après une réponse quasi complète des lésions métastatiques viscérales et osseuses.
- 25 patientes (96%) avaient des tumeurs ≥ 5 cm dont 8 patientes (30%) avaient une tumeur inflammatoire T4d.
- Le curage ganglionnaire a été fait chez 11 patientes (42%), alors que 15 patientes (58%) n'ont pas bénéficié.
- Les limites étaient tumorales chez 3 patientes (11%), saines chez 21 patientes (81%) et indéterminées chez 2 patientes (8%).

TABLEAU 3: LES TRAITEMENTS RECUS :

CARACTERISTIQUES DES PATIENTES	NOMBRE DE PATIENTE (N=66)	POURCENTAGE(%)
Chirurgie de la tumeur primitive :		
Après traitement systémique :	26	40 %
Avant traitement systémique :	40	60 %
Traitement systémique :		
Chimiothérapie :	64	96%
Antracycline	63	95%
Taxane	21	31%
Hormonothérapie :		
Tamoxifène	41	95%
Anti-Aromatase	2	5%
Biphosphonate	4	7%
Radiothérapie :		
Loco-régionale	6	9%
Palliative	2	3%
Trastuzumab : (n=13)		
Oui	8	61%
Non	5	39%

1-2-Chirurgie des métastases :

- Aucune patiente n'a bénéficié d'une chirurgie curative des métastases même celles qui présentent une métastase unique.
- 9 patientes (13%) ont bénéficié d'une chirurgie palliative : geste de consolidation osseuse chez 8 patientes et geste de décompression médullaire chez 1 patiente.

2- Traitement médicale :

2-1- Chimiothérapie : (Tableau 4)

- 63 patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie systémique, alors que 2 patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie seule vue leur âge avancé (73 et 75 ans).

TABLEAU 4 :Protocoles et doses de la chimiothérapie :

Protocoles à base d'Antracycline	
AC 60	Adriablastine 60 mg/m ² + Endoxan 600 mg/m ² .
FEC 100	Farmorubicine 100 mg/m ² +5 Fluoro-uracile 500 mg/m ² +Endoxan 500 mg/m ² .
Protocoles à base de Taxanes	
Docetaxel	100 mg/m ² chaque 21 jours
Paclitaxel	175 mg/m ² chaque 21 jours ou 90 mg/m ² hebdomadaire
TRASTUZUMAB	
8mg/kg en dose de charge puis 6mg/kg/3semaines	

A-Chimiothérapie pré-opératoire :

- 26 patientes ont reçu une chimiothérapie à base d'Anthracycline une moyenne de 6 cures : à base d'AC60 chez 20 patientes et de FEC 100 chez 6 patientes.
- 6 patientes ont reçu une chimiothérapie à base de Taxane pour une moyenne de 7 cures.
- 6 patientes ont reçu une moyenne de 7 cures d'une chimiothérapie séquentielle :
- FEC100 +Taxane chez 2 patientes et AC60+Taxane chez 4 patientes

B-Chimiothérapie post-opératoire

- 38 patientes (95%) ont reçu une chimiothérapie à base d'Antracycline pour une moyenne de 6 cures.

- 16 patientes ont reçu une moyenne de 6 cures d'une chimiothérapie à base de Taxane.
- 16 patientes ont reçu une moyenne de 6 cures d'une chimiothérapie séquentielle :
- FEC100 +Taxane chez 2 patientes et AC60+Taxane chez 4 patientes.

2 -2- Hormonothérapie :

- 2 patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie seul après mastectomie ; vue leur âge avancé (73 et 75 ans).
- 43 patientes ont bénéficié d'une hormonothérapie à base de Tamoxifène chez 41 patientes dont 19 étaient des femmes ménopausées et Anti-Aromatase chez 2 patientes.

2-3 - Thérapie ciblée :

13 patientes avaient HER2 positif, dont 8 patientes ont reçu du Trastizumab : 3 patientes en pré-opératoire et 5 patientes en post opératoire.

2-4 - Biphosphonates : (Tableau 5)

Seulement 4 patientes sur 54 présentant des métastases osseuses ont pu bénéficier de Biphosphonate.

TABLEAU 5 : Les Biphosphonates :

Molécules utilisées	Dose adaptée à la clairance de la créatinine (mL/min)				
	> 60	50-60	40-49	30-39	< 30
Zoledronate ZOMETA®	4 mg	3,5 mg	3,3 mg	3,0 mg	Non recommandé

3- Radiothérapie :

- La radiothérapie locorégionale a été délivrée chez 6 patientes après une mastectomie de propreté. Ces 6 patientes avaient des métastases osseuses uniques.
- 47 patientes avaient une métastase unique, dont 39 cas avaient des métastases osseuses.
- La radiothérapie palliative de l'encéphale a été délivrée chez les 2 patientes qui présentent des métastases cérébrales avec un syndrome d'HTIC.

III- LES RESULTATS THERAPEUTIQUES :

1- Evaluation de la réponse thérapeutique :

Après un suivi médian de 13 mois (8-46 mois), 27 patientes (40%) ont présenté une réponse partielle et 15 patientes (23%) ont été stables, alors que 24 patientes (37%) ont progressé. La progression était au niveau des sites métastatiques chez 13 patientes (54%) et au niveau local chez 11 patientes (46%). Cependant aucune réponse complète n'a été observée. (Tableau 6)

TABLEAU 6 : REPONSES THERAPEUTIQUE :

REPONSE THERAPEUTIQUE	NOMBRE DE PATIENTES (N=66)	POURCENTAGE (%)
Réponse objectif (RO):		
Réponse complète	0	0%
Réponse partielle	27	40.9%
Stabilité	15	22.7%
RO	42	63.6%
Progression	24	36.4%
Récidive locorégionale(RLR) :		
Oui	11	16.6%
non	55	83.4%

Chez les patientes qui ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante ; 7 patientes (26%) ont présenté une réponse histologique complète, alors que 19 patientes (74%) ont présenté une réponse histologique partielle : TB chez 11 patientes (42%) et TC chez 8 patientes (32%). (Tableau 7)

TABLEAU 7 : Réponse histologique aux traitements

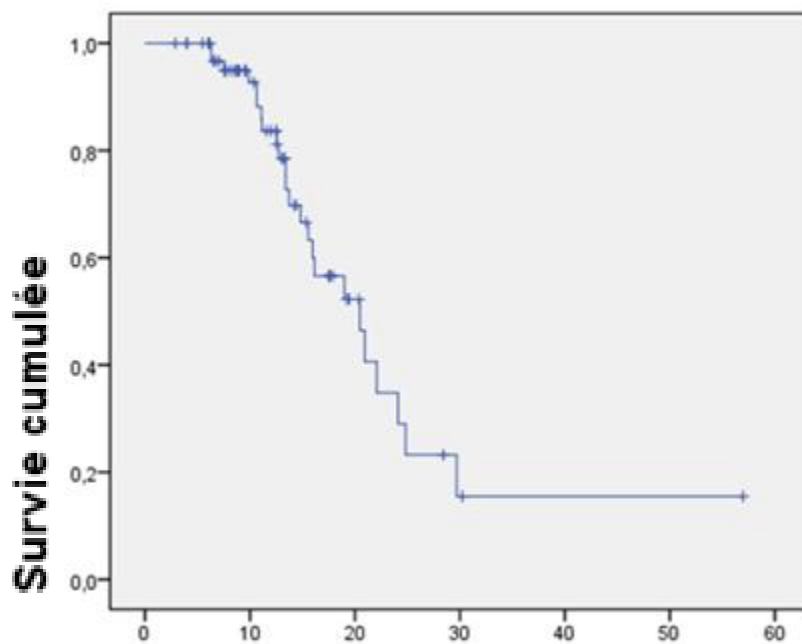
Réponse histologique Chirurgie après traitement systémique	NOMBRE DE PATIENTES (N=26)	POURCENTAGE (%)
Réponse complète	7	27%
Réponse histologique partielle	19	73%

2- Evaluation de la survie :

Après un suivi médian de 13 mois (18-40) la médiane de survie sans récurrence locorégionale est de 19 mois ; la médiane de survie sans progression est de 20 mois et la médiane de survie globale est de 14 mois.

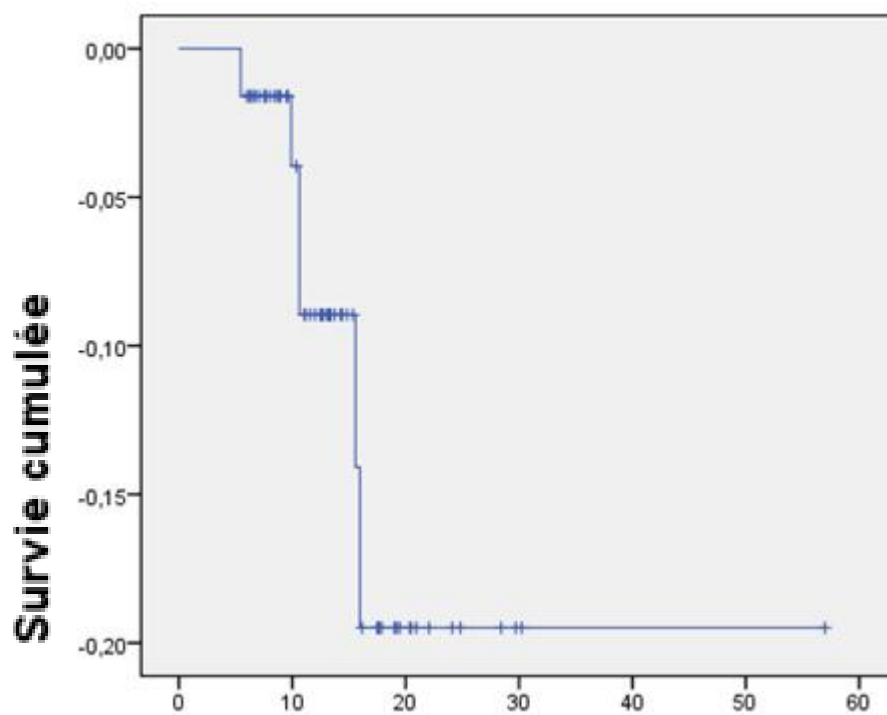
COURBES DE SURVIE

SURVIE SANS PROGRESSION :



Délai de suivi

SURVIE GLOBALE



Délai de suivi

3- Evaluation des facteurs pronostiques :

Afin d'évaluer les facteurs pronostiques associés à une meilleure survie sans récurrence locale et survie sans progression ; une analyse univariée a été faite incluant les variables suivantes : la taille tumorale, le curage ganglionnaire, le nombre de ganglions envahis, les limites chirurgicales de la tumeur primitive, le grade, la réponse histologique, l'HER2, les récepteurs hormonaux, la Radiothérapie locale, la nature des sites métastatiques (os/viscéral) et le nombre de métastase.

Les facteurs associés à une meilleure survie sans récurrence sont en premier lieu ; la taille tumorale : 63,6% de récurrence locorégionale a été observé chez les patientes qui présentent une tumeur classée cT4 a-b-c et 27,3% chez cT4d vs 9,1% chez cT3 vs 0% chez cT1-2 ($p=0.04$). La récurrence locorégionale a été observé chez 63,6% des patientes qui présentent une tumeur classée pT4 vs 36,4% chez pT3 vs 0% chez pT1 et p T2 ($p=0.003$). (Tableau 8)

D'autres facteurs ont été liés à une meilleure survie sans récurrence locale tel que le curage ganglionnaire : La récurrence locorégionale a été observé chez 56 % des patientes qui n'ont pas bénéficié d'un curage ganglionnaire vs 44 % chez les patientes qui ont bénéficié ($p=0.02$). (Tableau 8)

La radiothérapie locale après une mastectomie de prophylaxie a été trouvée aussi comme facteur pronostique: aucune récurrence locorégionale n'a été observée chez les patientes (N=6) ayant bénéficié d'une Radiothérapie locorégionale ($p=0.03$).

Cependant, le grade histologique, les limites chirurgicales de la tumeur primitive , la réponse histologique, les récepteurs hormonaux et l'HER2 ne sortent pas comme facteurs pronostiques de récurrence locorégionale (tableau 8).

TABLEAU 8 : Facteurs pronostiques de récurrence locorégionale

FACTEURS PRONOSTIC	NOMBRE DE PATIENTE (N=66)	TAUX DE RECIDIVE LOCOREGIONALE	<i>p</i>
La taille tumorale :			
c T4 a-b-c	24	63,6%	<i>p=0.04</i>
c T4d	9	27,3%	
c T3	22	9,1%	
c T1-2.	11	0%	
p T4	16	63,6%	<i>p=0.003</i>
pT3	29	36,4%	
pT1 et p T2	22	0%	
Le curage ganglionnaire :			
Fait	44	56 %	<i>p= 0.02</i>
Non fait	22	44%	
La Radiothérapie locorégionale	6 N=6	0%	<i>p=0.03</i>
Le grade SBR :			
SBR2	44	72,7%	<i>P=0.2</i>
SBR3	14	27,3%	
SBR1	8	0 %	
HER2 :			
HER2 positif	13	40%	<i>P=0.1</i>
HER2 négatif	44	60%	
	N= 57		
Les limites chirurgicales :			
Tumorales	57	88%	<i>P=0.7</i>
Saines	7	12 %	
	N=64		
Diagnostic de métastase :			
Avant chirurgie	26	60%	<i>p= 1</i>
Après chirurgie	40	40%	

Le seul facteur pronostique associé à une meilleure survie sans progression est la taille tumorale : 45.8 % de progression a été observée chez les patientes qui présentent une tumeur classée cT4 A-B-C et 33.9% chez cT4D vs 20.3% chez cT3 vs 0% chez c T1-2. ($p=0.01$). Cependant, le nombre et la nature des sites métastatiques (os/viscère), le curage ganglionnaire, le grade histologique, la réponse histologique, les limites chirurgicales de la tumeur primitive, les récepteurs hormonaux, l'HER2 et la Radiothérapie ne sont pas trouvés comme facteurs pronostiques. (Tableau 9)

TABLEAU 9 : Facteurs pronostiques de la survie sans progression:

FACTEURS PRONOSTIC	NOMBRE DE PATIENTE	SURVIE SANS PROGRESSION	p
La taille tumorale :			
c T4 A-B-C	24	45.8%	<i>p=0.01</i>
c T4D	9	33.9%	
c T3	22	20.3%	
c T1-2.	11	0%	
Le curage ganglionnaire :			
Fait	44	50 %	<i>p=0.1</i>
Non fait	22	32%	
La nature des métastases :			
Os	32	38%	<i>p=0.2</i>
viscérales	34	62%	
Le grade SBR :			
SBR2	44	40%	<i>p=0.2</i>
SBR3	14	36%	
SBR1	8	12.5 %	
HER2 :			
HER2 positif	13	53.8%	<i>p=0.16</i>
HER2 négatif	44	34.1%	
	N=57		
Les limites chirurgicales :			
Tumorales	57	57.1%	<i>p=0.17</i>
Saines	7	31.6%	
	N=64		
Diagnostic de métastase :			
-Avant chirurgie	26	58%	<i>p=1</i>
-Après chirurgie	40	42%	
p CR	7	30%	<i>p=1</i>

DISCUSSION

I- Les caractéristiques de la population de l'étude :

1- Les caractéristiques épidémiologiques :

Les âges extrêmes (femme âgée et femmes jeunes) constituent environ le quart de l'ensemble de la population étudiée ; pour l'intérêt de la chirurgie de la tumeur primitive dans la prise en charge du cancer du sein métastatique.

Cette étude comporte 10.6 % de femme jeune. Si on compare ce chiffre aux statistiques nationales ; les données des registres de Rabat et de Casablanca montrent une fréquence à 7% et 22% des cas de cancer chez les femmes de moins de 35 respectivement. (41, 42).

Des chiffres semblables ont été notés, sur une étude rétrospective ayant portée sur 3757 patientes colligées à l'institut nationale d'Oncologie de Rabat ; entre Janvier 2003 et Décembre 2007. (43).

Comparativement à la région du Maghreb, la fréquence du cancer du sein chez la femme Maghrébine de moins de 35 ans est de 7% (44). Dans le registre Libyen de Benghazi, le cancer du sein représente 25 % des cancers féminins avec un âge au diagnostic largement inférieur à celui des femmes européennes (45).

El Saghir et al. (46) ont repris récemment la totalité des séries publiées entre les années 1990 et le début des années 2000 dans les pays arabes. Ils ont noté que la fréquence du cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans est de 9,5 %.

Dans notre étude ; l'âge médian de survenue du cancer du sein est de 50 ans. Ces données sont comparables aux données de l'étude ;El Saghir et al qui a montré que l'âge médian dans les pays Arabe est inférieur ou égal à 50 ans. (47).

Comparativement à la femme maghrébine, l'âge médian de survenue des cancers du sein en Europe et en Amérique du Nord, est plus jeune de 12 ans en moyenne (48 à 51 ans versus 61 à 63 ans). (48)

Dans cette étude nous ne sommes pas intéressés à la recherche des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire étant donnée la particularité clinico-biologique et évolutive des cancers du sein héréditaires et qui constitue une entité pathologique distinguée. Dans notre étude il a été noté des antécédents familiaux de cancer du sein chez seulement 4 patientes : de premier degré chez 1 patiente et de 2^{ème} degré chez 3 patientes ce qui suggérerait que majorité des patientes incluses auraient des cancers du sein sporadiques.

2-Les caractéristiques cliniques :

Le pronostic du cancer du sein est lié au stade de la tumeur au moment du diagnostic. Ceci suggère qu'un diagnostic précoce offre des meilleures chances de guérison(49). Cependant, dans notre étude, toutes les patientes étaient métastatiques au moment du diagnostic et représente une proportion importante de l'ensemble des cancers du sein (34 %).

On remarque aussi, la prédominance des tumeurs localement avancées T4 chez 33 patientes (50 %) ; incluant un nombre remarquable de tumeur inflammatoire T4d chez 9 patientes (14%). Sachant que le délai médian de diagnostic est de 4 mois, les stades diagnostic pourraient témoigner d'une agressivité de la maladie tant au niveau local qu'à distance. Des études sont nécessaires ainsi que des analyses histologiques, moléculaires et génétiques pour expliquer le caractère agressif de ces tumeurs.

A côté du caractère agressif des tumeurs ; se rajoute l'absence de politique de dépistage, car aucune patiente n'a bénéficié du dépistage pour le diagnostic de la tumeur.

Le dépistage est un élément clef permettant un diagnostic précoce et une amélioration du pronostic, surtout pour les tumeurs localement avancées(50).

Selon les recommandations de l'Institut Nationale de cancer (INCA) ; le dépistage par mammographie chez les femmes entre 50 et 74 ans, selon les règles suivantes: mammographie bilatérale, deux incidences, réalisées tous les deux ans, avec double lecture (50).

Une méta-analyse de sept des essais réalisée par l'USPSTF ; a montré une réduction de la mortalité à 14 ans à environ 19 % pour les femmes âgées de 40 à 49 ans et une réduction de 25% pour les femmes âgées de 50 à 69 ans, grâce a la mammographie de dépistage(51-52). D'où l'intérêt des campagnes de dépistage et de sensibilisation de la population afin de faire un diagnostic précoce. Ce qui permet d'améliorer les résultats thérapeutiques ; en passant d'une maladie métastatique incurable à une pathologie curable.

3-Bilan d'extension et d'évaluation :

Le diagnostic d'un cancer du sein infiltrant doit conduire à la réalisation systématique d'un bilan d'extension à la recherche de métastases à distance. Selon les dernières recommandations internationales le bilan d'extension comporte une radiographie thoracique associé à une échographie abdominale. La scintigraphie osseuse est à demander devant des tumeurs T3, T4, présence d'envahissement ganglionnaire, grade III SBR et la présence de douleur osseuse et/ou élévation de phosphatase alcaline (PAL) (53).

Cependant, dans notre étude 40 patientes (60%) ont été opérées dans des centres différents sans bilan d'extension. A noter que la majorité d'entre elles présentent des tumeurs très agressives à haut risque de métastase : tumeurs localement avancées chez 60%, indifférenciées chez 80% et présence d'envahissement ganglionnaire chez 72% ; ce qui suggèrent que ces patientes étaient métastatiques d'emblée d'autant plus que le délai entre la chirurgie et le

bilan d'extension était ≤ 3 semaines, d'où leur inclusion dans notre étude. Une étude pareille menée par Carmichael et coll (54) s'est intéressée au rôle de la chirurgie de la tumeur primaire du cancer du sein chez des patientes métastatiques d'emblée ou chez qui une métastase a été découverte lors du premier mois après le traitement chirurgical.

La fréquence exacte des métastases de cancers du sein est difficile à évaluer car elle dépend d'une part du stade du cancer et, d'autre part, du mode de recherche de la métastase. Dans une série incluant 784 patients présentant des cancers du sein dits avancés, il a été retrouvé un taux de métastases osseuses de 48 %, de métastases hépatiques de 30 %, de métastases pulmonaires de 26 %, de métastases cérébrales de 7 % et de métastases pleurales de 7 %. Chez ces patientes présentant un cancer du sein avancé, deux tiers présentaient une métastase ganglionnaire (55-56). D'où l'intérêt de faire un bilan d'extension à base d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien d'emblée chez des patientes très sélectionnée ; afin de stadifier correctement la maladie.

Cependant, il existe un certain nombre de critères biologiques intrinsèques à la tumeur expliquant la survenue possible de métastases même dans des cancers du sein invasifs de taille infra-centimétrique. Les métastases de cancer du sein siègent de façon préférentielle au niveau de l'os, du foie, du poumon et du cerveau (57).

Peut-on orienter le bilan d'extension à demander en se basant sur la valeur initiale de CA15.3 ?

De nombreuses études ont montré qu'environ 75 % des premières évolutions métastatiques étaient associées à une élévation significative de CA 15-3 (39).

Une méta-analyse réalisée à partir de 18 études et portant sur un total de 4697 patientes dont 1940 sont porteuses de métastases. Accordé à une élévation confirmée de CA 15-3 des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 92.5 % et 85.6 %. Il est important de noter que la plupart de ces études utilisent

toujours la notion du seuil et non celles de cinétique ; alors que cette dernière améliore de façon notable la sensibilité et la spécificité (39).

10 études dont une très récente (39), ont démontré clairement que la concentration initiale du CA 15-3 est un facteur pronostique indépendant. Une valeur initiale élevée doit donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination métastatique dont l'existence est de nature à modifier radicalement la stratégie thérapeutique. Le seuil discriminatif à prendre en considération pour suspecter une dissémination métastatique a initialement été décrit à 50 UI /ml.

Dans notre étude le marqueur CA15.3 était élevé chez 27 patientes(%) :

- Valeur inférieure à 50 U/ml chez 7 patientes (10%).
- Valeur \geq 50 U/ml chez 20 patientes (30%)

Le taux de CA15.3 était élevé chez 20 patientes ayant un seul site métastatique et chez 7 patientes ayant plusieurs sites métastatiques.

La sensibilité du CA 15-3 varie selon la nature de site d'évolution métastatique. Elle est élevée dans les localisations osseuses (68 à 81% du CA 15-3 supérieur aux valeurs usuelles), pulmonaires (50 à 70 %) et hépatiques (75%) (58).

Bien que l'élévation du CA 15-3 précède la phase symptomatique de deux à neuf mois, le CA 15-3 n'est pas recommandé en routine pour le dépistage de métastases en raison d'une sensibilité moyenne et de l'absence de bénéfice clinique documenté(58).

Le CA 15-3 est reconnu par l'ANAES comme étant un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique lors du suivi d'une rechute d'une métastase .L'ASCO et des différents groupes européens (ESMO, EGTM) précisent qu'en l'absence de maladie mesurable l'augmentation de CA 15-3 peut être utilisée pour signifier un échec thérapeutique. Enfin, les SOR confirment l'intérêt du CA 15-3 comme reflet de l'efficacité thérapeutique en phase métastatique (39-58).

Plusieurs études ont cherché à évaluer l'efficacité thérapeutique de différents marqueurs tumoraux et/ou de leur association au moment du diagnostic initial de cancer ou dans la détection précoce des métastases tels que l'ACE. Dans notre étude, aucune patiente n'a bénéficié du dosage d'ACE (58).

L'intérêt du dosage d'ACE pour le diagnostic des métastases est inférieur à celui du CA 15-3 ; il n'est positif seulement que dans 50 % des stades IV. Ses performances sont également inférieures à celles du CA 15-3 pour l'appréciation de l'efficacité du traitement. Plusieurs études ont montré que l'élévation de CA 15-3 était observée chez 41 à 72 % des patientes développant une rechute ou une métastase alors que le pourcentage d'ACE élevé variait de 16 % à 45 % selon les auteurs (39-58).

L'ANAES recommande de ne pas doser l'ACE sauf chez les patientes métastatiques qui n'expriment pas le CA 15-3(58).

4- Caractéristiques anatomopathologique :

4-1 Caractéristiques histologiques :

Cette étude comporte un grand nombre de patientes qui présentent un cancer du sein de grades II et III (87 %). Des résultats semblables à notre étude ont été notés sur une étude rétrospective de Chalabi et al. (59) à partir des données collectées entre 2002 et 2007, qui a montré que la fréquence des tumeurs de grades II et III dans les populations Maghrébines est élevée, entre 65 à 86 %. (60, 61).

Comparativement à l'Europe et à l'Amérique du nord, le grade au diagnostic des cancers du sein au Maghreb sont largement plus élevés (62, 63).

Ce caractère indifférencié se rajoute pour expliquer le caractère agressif des tumeurs dans notre série.

4-2 Caractéristiques Immunohistochimiques :

Dans notre série ; l'étude anatomopathologique a été faite selon les recommandations internationales (64). Des comptes rendus complets détaillant tous les éléments nécessaires pour la prise en charge thérapeutique des patientes. A noter que l'HER2 n'a pas été fait chez 9 patientes par défaut du réactif d'HER2, car ce sont des patientes traitées en 2007.

La recherche du statut immuno-histochimique des métastases surtout le statut HER2 est toujours controversée(64) ; dans notre étude le statut immuno-histochimique a été déterminé pour la tumeur primitive seulement.

Les comparaisons publiées entre tumeur primitive initiale et métastases à distance concernent principalement les RH et HER2 ; mettent à jour des différences de l'ordre de 5 à 45 % pour les RH et de 0 à 28,5 % pour l'HER2 [65].

Ces études publiées sont peu nombreuses (moins d'une cinquantaine) et concernent un nombre limité de patientes, ce qui explique l'amplitude des variations observées(66).

Dans l'ensemble des études, les discordances pour HER2 rapportent des taux autour de 10 %. Une étude [66] a évalué qu'une moitié des discordances tenait à l'hétérogénéité de la tumeur, c'est-à-dire la présence de populations dont l'expression est différente, non décelée initialement hétérogène dont l'incidence est probablement sous-estimée [67].

Les discordances sont plus importantes pour les RH, de l'ordre de 15 % pour les RE et de 35 % pour les RP, dont l'expression disparaît progressivement.

Il semble exister une homogénéité de l'expression pour les RH et HER2 (moins de données) sauf lorsque la tumeur est elle-même hétérogène [68,69].

En se basant sur l'ensemble de ces études ; il est important de préciser

dans le compte rendu anatomopathologique la notion d'homogénéité et d'hétérogénéité ; afin d'orienter la recherche ou non du statut immunohistochimique des sites métastatiques (68-69).

Des études plus systématiques et représentatives de comparaisons biologiques entre : tumeurs primitives et métastases, différents sites métastatiques et après différents traitements afin de mieux comprendre les mécanismes de progression et d'échappement tumorale sont nécessaires.

II-LES RESULTATS THERAPEUTIQUES :

La chirurgie a une place qui est bien établie dans la prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein à des stades précoces (70,71) .Pour les patientes métastatiques d'emblée, son rôle semblait être limité jusqu'à présent à prévenir ou à traiter les complications locales de la maladie (ulcérations, saignements, infections, etc.). La croyance était que la chirurgie n'apportait pas de bénéfice, voire même pouvait être délétère en stimulant la croissance des métastases (72). Pourtant aucune étude sérieuse n'existe, notamment aucun essai clinique randomisé qui ait étudié le bien fondé de ces arguments subjectifs.

Dans la littérature peu d'études se sont intéressées au bénéfice de la chirurgie de la tumeur primitive dans le cancer du sein métastatique.

Nous rapportons à travers cette étude notre expérience en rapportant et en analysant, de façon rétrospective, les résultats thérapeutiques chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée et ayant bénéficié d'une chirurgie de leur tumeurs primitives.

Tout en étant conscient des limites de cette étude, il s'agit d'une part d'une étude rétrospective comportant une population hétérogène de patientes quant aux caractéristiques démographiques clinico-pathologiques mais aussi quant à leur

prise en charge thérapeutique et tout particulièrement pour le traitement chirurgical, qui est multicentrique ce qui peut être un biais pour l'interprétation des résultats.

Khan SA et coll. ont été les premiers à s'intéresser à la place de la chirurgie de la tumeur primaire pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée(73) .Cette étude présente un total de 16 023 patientes diagnostiquées initialement au stade IV dans les années 1990. Elle repose sur la base de données nationales du cancer aux Etats-Unis (National cancer data base (NCDB)) qui est gérée par le Collège américain des chirurgiens (American collège of surgeons (ACS)). Les patientes métastatiques d'emblée représentent 4,1% de tous les cas de cancer du sein traités durant cette période (1990-1993). Parmi ces patientes, 9162 (57,2%) ont été traitées chirurgicalement, respectivement par un traitement conservateur pour 3513 d'entre elles (38,3%), soit par mastectomie pour 5649 (61,7%). Près de la moitié d'entre elles (6861, 42,8%) n'ont pas été opérées et ont bénéficié uniquement d'interventions à but diagnostique ou palliatif. Des traitements systémiques de choix ont été administrés à la plupart des patientes sous forme d'hormonothérapie (6880) ou de chimiothérapie, seule ou en association avec d'autres traitements (7779). Il est important de souligner qu'une très faible proportion de patientes a été traitée seulement par chirurgie (1432, 8,9%).

La survie globale à trois ans était de 25%.chez les patientes opérées. Pour les patientes qui n'ont pas été opérées ($p = 0,0001$), la survie à trois ans était inférieure à 17,3% seulement.

En terme relatif, la chirurgie était associée à une baisse de la mortalité d'environ 30%.

Sur la base de ces résultats, les auteurs ont proposé l'initiation d'un essai clinique prospectif randomisé pour confirmer le bénéfice obtenu par la chirurgie dans le traitement du cancer du sein métastatique.

Carmichael et coll. (54) ont présenté leur expérience portant sur un plus petit nombre de patientes mais arrivent à des conclusions similaires. Cette étude s'est aussi intéressée au rôle de la chirurgie de la tumeur primaire chez des patientes métastatiques d'emblée ou chez qui une métastase a été découverte lors du premier mois après le traitement chirurgical. De 1993 à 1999, vingt patientes ont été traitées dans cette institution. Les auteurs se sont intéressés à la survie et aux récurrences locales. Le suivi médian était de 23 mois. Après chirurgie, toutes les patientes ont été traitées de manière systémique. Parmi elles, dix étaient en vie sans signe de récurrence locale à vingt mois et trois sont décédées après avoir présenté une récurrence locale. Cette étude met en avant le bénéfice potentiel de la chirurgie de la tumeur primaire dans le contrôle de l'évolution de la maladie à distance et un rôle potentiel du contrôle local, en particulier pour le groupe de patientes avec une maladie métastatique stable. Il est donc suggéré que la chirurgie soit discutée dans une approche multidisciplinaire et intégrée à la prise en charge thérapeutique.

Une étude genevoise menée par Rapiti et coll. (74) a étudié l'ensemble des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein métastatique entre 1977 et 1996.

Cette étude porte sur près de 300 patientes, ce qui représente environ 6% du total des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein. La survie spécifique à cinq ans était de 27% (IC à 95%, 16-39%) pour les femmes avec des marges négatives, 16% (IC à 95%, 3-28%) pour celles avec des marges positives et de 12% (IC à 95%, 7-17%) seulement chez les femmes non opérées. La conclusion était que la chirurgie de la tumeur primaire en cas de cancer du sein métastatique apporte un bénéfice de survie.

Barbiera et coll.(75) ont revu l'expérience de cette institution de 1997 à 2002. Les patientes avec un cancer du sein d'emblée métastatique ou ayant développé des métastases dans les trois mois après le diagnostic, et qui ont été traitées chirurgicalement, ont été étudiées. Parmi 224 patientes identifiées, 82 (37%) ont

bénéficié de chirurgie pour la tumeur primaire. Le suivi médian était de 32,1 mois. L'analyse multivariée, après ajustement pour d'autres variables, la chirurgie d'exérèse de la tumeur primaire étaient associée à une baisse de la mortalité par cancer du sein de 50%, à une amélioration de la survie globale pour ce groupe de patientes (hazard ratio (HR) 0,50 ; IC à 95%, 0,21-1,19) et à une amélioration de l'intervalle de progression vers des métastases (HR 0,54 ; IC à 95%, 0,38-0,77).

La série du MD Anderson [76] reprend 224 patientes au stade IV avec un suivi médian de 32,1 mois : 82 (37 %) ont eu une chirurgie mammaire (48 % par MP, 43% par MT), 142 (63 %) n'ont pas été opérés. En analyse multivariée, la chirurgie locale n'apparaît pas comme facteur significatif sur la survie globale (facteurs significatifs identifiés : plusieurs sites versus un site métastatique [HR = 2,43], HER2 positif versus négatif [HR = 2,52]). La chirurgie locale apparaît comme variable significativement associée à la survie sans progression métastatique (HR = 0,54).

Gnerlich et al. [77] reprend les données de 9 734 stades IV du SEER 1988-2003 : 5 156 (53 %) n'ont pas eu de geste chirurgical, 4 578 (48 %) ont eu une chirurgie locale, 1 844 (40 %) par MP, 2 485 par MT. La survie globale à la fin de l'étude est de 16 % dans le groupe non chirurgical, de 24 % dans le groupe chirurgie. La survie médiane est de 36 mois pour les opérées, de 21 mois pour les non opérées. En analyse multivariée, tenant compte des possibles biais de sélection entre les deux groupes, la chirurgie reste significativement associée à une réduction de 37 % du risque de décès.

Dans l'étude de Fields et al. [78], 409 stades IV d'emblée ont été retenus avec un suivi médian de 142 mois : 187 (46 %) ont été opérées, 33 % par mastectomie partielle (MP), 66 % par mastectomie totale (MT), 49 % avaient des berges négatives, 77 % ont eu une évaluation ganglionnaire chirurgicale. La survie médiane est de 26,8 mois dans le groupe chirurgical, de 12,6 mois dans le

groupe non chirurgie. Il n'existe en revanche pas de différence significative pour le temps avant progression métastatique entre les deux groupes.

Blanchard et al. [79] reprennent 395 stades IV, dont 242 (61,3 %) ont été opérés, 77,7 % par mastectomie totale (MT), 22,3 % par mastectomie partielle (MP). La survie médiane est de 27,1 mois dans le groupe chirurgical, de 16,8 mois dans le bras non chirurgical.

Enfin, Bafford et al. [80], dans une série de 147 stades IV dont 41 % ont eu une chirurgie mammaire, trouvent une différence significative de survie médiane (après ajustement sur l'âge, le nombre de sites métastatiques, l'usage de traitement systémique, le statut RH et HER2 : 4,13 ans dans le groupe chirurgie versus 2,36 ans dans le groupe non chirurgie locale.

Le bénéfice démontré dans ces études de la chirurgie de la tumeur primitive a été critiqué par le fait que les patientes opérées avaient des caractéristiques plus favorables que celles non opérées. La relation causalité entre le bénéfice de la survie globale et la chirurgie de la tumeur primitive est à discuter d'autant plus que toutes les études étaient rétrospectives.

Dans notre étude, la médiane de survie globale est de 14 mois. Ce qui reste médiocre comparée aux médianes de survie rapportées dans les séries chirurgicale citées ci-dessus (≥ 24 mois) et par rapport la médiane de survie d'un cancer du sein métastatique qui est de 16 à 24 mois (81-82), ceci pourraient être expliqué par le fait que notre population étudiée est de mauvais pronostic avec une proportion non négligeable de cancer inflammatoire (13.6%) . En l'absence de bras comparatifs non opéré, il impossible de conclure d'un éventuel intérêt ou non en matière de survie global à proposer la chirurgie de la tumeur primitives à des patientes métastatique.

Il est aussi important de mentionner que dans la majorité de ces études citées ci dessus, les tumeurs primitives étaient accessibles à l'excision chirurgicale, 45% des cas étaient des T1-T2 dans l'étude de Khan; alors que les tumeurs de taille supérieur à 5 cm ne présentent que 22 %. Dans l'étude Fields 34% des patientes étaient stade T1 et T2, cependant le stade T4d ne présente que 6 % et les tumeurs de taille supérieure à 5 cm présentent 47 %. Ceci est d'autant plus facile à accepter, car la chirurgie mammaire est, de nos jours, conservatrice dans la plupart des cas. Elle ne présente pas de risques particuliers, sa mortalité et une morbidité étant minimes.

A l'opposée, dans notre étude la proportion de tumeurs localement avancées et inflammatoire était importante (50 %). Dans ce contexte la chirurgie avait apporté une amélioration et un confort pour certaines patientes qui souffraient de complications locales (perte de substance importantes, nécroses, surinfections, hémorragies...), avec des taux de RLR (16.6 %) qui restent à notre sens acceptables, cependant la recherche de facteurs de sélection des patientes qui bénéficieront réellement de cette chirurgie est à déterminer afin d'éviter des chirurgies lourdes sans bénéfice, voir même délétère (les RLR étant généralement très agressives et résistantes aux thérapeutiques).

III-Les facteurs pronostiques:

Dans quelques études, on constate une amélioration significative de la survie dans les stades IV d'emblée ayant eu un geste chirurgical de la tumeur primitive. Le caractère rétrospectif de ces études ne permet pas de dire si cette amélioration constatée est le fait du geste chirurgical ou si elle ne témoigne que d'une sélection des patientes qui bénéficient plus du geste chirurgical .

Nous nous sommes intéressés dans cette étude à la recherche de facteurs de risque de RLR et de facteurs de risque de progression et ce dans le but d'identifier un sous groupe de patientes qui pourrait bénéficier réellement de la chirurgie de la tumeur primitive. Nous discuterons les paramètres retrouvés dans notre études tous en les comparant à ceux rapportés dans la littérature.

1- La taille tumorale :

- Dans notre étude la survenue de récurrence locorégionale a été plus importante chez les patientes qui présentent des tumeurs localement avancées à l'examen clinique : 63,6% de récurrence locorégionale a été observée chez les patientes avec des tumeurs classées cT4 a-b-c et 27,3% chez les cT4d. Alors, que les patientes qui présentent une petite taille tumorale (c T1-2), n'ont pas fait de récurrence locorégionale ($p=0.04$).

On note aussi l'importance de la récurrence locorégionale chez les patientes qui présentent une grande taille tumorale : 63,6% chez les patientes classées pT4 et 36,4% chez les pT3. Cependant, les patientes classées pT1 et pT2 n'ont pas présenté de récurrence ($p=0.003$).

Dans notre étude; les patientes qui présentent une petite taille tumorale (cT1-2) n'ont pas présenté de progression .Cependant ,la progression était importante chez les

patientes qui présentent des tumeurs de grande taille : 45.8 % de progression dans les tumeurs classées cT4 a-b-c , 33.9% dans les cT4d et 20.3% dans les cT3 (p=0.01).

Le bénéfice de la chirurgie de la tumeur primitive chez les patientes qui présentent une petite taille tumorale ; a été déjà démontré dans des études rétrospective ; telles que l'étude de Khan, de Rapiti et de Fields(90-91-78).

En se basant sur les données de notre étude et celle de la littérature ; la taille tumorale pouvait être un biais de sélection des patientes qui bénéficient plus de la chirurgie en matière de survie sans récurrence locorégionale et de survie sans progression. Un essai clinique prospectif randomisé stratifié sur ce paramètre (la taille) est nécessaire pour confirmer ces constatations.

2- Le curage ganglionnaire :

Dans notre étude la récurrence locorégionale est moins importante chez les patientes qui ont bénéficié d'un curage ganglionnaire, par rapport à celles ; qui n'ont pas bénéficié : 44 % chez les patientes vs 56 % respectivement. (p=0.02).

En revanche, dans la littérature, comme a été montré dans l'étude Field et Khan, le curage ganglionnaire ne paraît pas modifier de manière significative la survie. Il a été montré dans l'essai B-04 du NSABP (National surgical adjuvant breast and bowel project) (83), que le curage axillaire devrait être considéré comme une intervention diagnostique, et non curative.

La différence entre nos résultats et ceux de la littérature pouvaient être expliquée par les caractères différents de notre population : l'envahissement ganglionnaire était plus important dans notre série 82% vs 67 % dans la littérature(78-90).

Tout en étant conscient des limites de notre étude (échantillon faible), le curage ganglionnaire pourrait avoir un rôle potentiel dans le contrôle local de la

maladie métastatique après la chirurgie de la tumeur primitive .Ce résultat reste à prouver par une étude prospective incluant un nombre important de patientes.

3-La Radiothérapie locorégionale :

Il est aussi possible que d'autres formes de traitement locorégional comme la radiothérapie pourraient influencer le pronostic des patientes métastatiques. En particulier, dans des essais prospectifs randomisés, il a été démontré que la radiothérapie après mastectomie, chez des patientes avec des ganglions positifs et qui reçoivent de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie, améliore la survie (84).

Le même concept est développé par la méta-analyse d'Oxford (85) concernant le rôle de la radiothérapie dans le traitement conservateur. On observe avec la diminution du risque de récurrence locale, une amélioration de la survie à quinze ans. L'importance d'un meilleur contrôle local semble être démontrée, en évitant un ensemencement de métastases par la tumeur primaire.

Dans notre série toutes les patientes (N=6) ayant bénéficié d'une Radiothérapie locorégionale après la mastectomie de propreté n'ont pas présenté de récurrence locorégionale vs 38% qui n'ont pas bénéficié (p=0.03).

Une étude plus récente qui traite les données SEER (the Surveillance Epidemiology and End-Results) (86) , dans laquelle la radiothérapie a été délivrée d'une manière égale aux patientes ayant bénéficié d'une mastectomie et traitement conservateur (environ 40%) ,la survie médiane était plus importante chez les patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie .Dans le groupe traitement conservateur (24 mois dans le groupe sans radiothérapie vs 31 mois dans le groupe radiothérapie; P inférieur à 0,0001). Dans le groupe mastectomie, les valeurs correspondantes étaient de 32 par rapport 31 mois (P égal à 0,330). Dans une analyse multivariée, la chirurgie et la radiothérapie ont été associées avec une

réduction statistiquement significative du risque de mortalité, avec un ratio de 0,93 (IC 95%, de 0.88 à 0.98; P = . 0049) dans le groupe radiothérapie versus pas de radiothérapie (92), ce qui suggère que la radiothérapie locale peut améliorer la survie chez les patientes avec cancer du sein métastatique d'emblée. Cet effet minime de la radiothérapie est difficile d'évaluer, d'où l'intérêt d'une étude prospective pour évaluer l'intérêt de la radiothérapie comme modalité thérapeutique locale dans le cancer du sein métastatique.

4-Les limites chirurgicales :

Plusieurs études ont montré que le bénéfice de la chirurgie de la tumeur primitive, a été plus important si les marges chirurgicales étaient saines.

-Khan SA et coll. a montré que la survie globale chez les patientes opérées, était de 35% à trois ans si les marges chirurgicales étaient négatives et diminuait à 26% quand les marges étaient positives. Pour les patientes qui n'ont pas été opérées (p = 0,0001), la survie à trois ans était inférieure à 17,3% seulement.

L'étude genevoise menée par Rapiti et coll. a montré que la survie spécifique à cinq ans était de 27% (IC à 95%, 16-39%) pour les femmes avec des marges négatives, 16% (IC à 95%, 3-28%) pour celles avec des marges positives.

Dans l'analyse multivariée prenant en compte des facteurs de confusion, la baisse de la mortalité par cancer du sein chez les femmes opérées avec des marges négatives était de 40% par rapport à celles non opérées.

Dans notre étude la comparaison du bénéfice de la chirurgie de la tumeur primitive avec des marges chirurgicales saines, de celles où les marges chirurgicales étaient tumorales; n'était pas concluante vue le nombre limité des patientes ; ainsi que leur l'hétérogénéité.

5- Les sites métastatiques :

D'autres facteurs pronostiques associés à une meilleure survie ont été trouvés dans la littérature. Dans plusieurs études, les différents auteurs ont ajusté, pour des facteurs comme le nombre de sites métastatiques, la localisation des métastases (viscérales ou osseuses).

Le bénéfice de la chirurgie a été observé essentiellement chez les patientes qui présentent un faible nombre de sites métastatiques par rapport aux plusieurs sites [87,88,89,90,91] et qui présentent des métastases osseuses plutôt que viscérales (surtout hépatique) (89,90,91) .

L'étude genevoise menée par Rapiti et coll. (74) a montré que la baisse de la mortalité était particulièrement marquée (moins de 80%) chez les patientes avec des métastases osseuses seulement.

6- Le diagnostic de métastase et la chirurgie:

Reprenant l'hypothèse d'un biais possible de sélection des patientes ayant un meilleur pronostic dans le groupe chirurgical, les auteurs différencient les patientes dont l'état métastatique est connu avant la chirurgie, de celles où le stade IV n'a été diagnostiqué qu'après le geste local : la survie médiane n'est pas différente entre le groupe chirurgie chez les patientes connues porteuses de métastases et le groupe non chirurgie (2,4 ans), alors qu'elle est significativement allongée pour le groupe chirurgie avant le diagnostic de métastases (4,0 versus 2,4 ans). Cette étude suggère que la surstadification par un bilan d'extension postopératoire permet d'isoler un groupe de bon pronostic sans que l'on puisse évaluer le rôle de la chirurgie locale sur la survie dans ce groupe. A l'inverse, la survie est comparable dans le groupe reconnu métastatique d'emblée, qu'il y ait ou non une chirurgie mammaire.

Dans notre étude la comparaison du bénéfice de la chirurgie de la tumeur primitive chez les patientes dont l'état métastatique est connu avant la chirurgie, de celles où le stade IV n'a été diagnostiqué qu'après le geste local ; n'était pas concluante vue le nombre limité des patientes ; ainsi que leur l'hétérogénéité.

7- Les caractéristiques immuno-histochimiques :

L'analyse multivariée, après ajustement pour d'autres variables, dans l'étude de Barbiera et coll. (75) a montré que l'amélioration de la survie globale et de la survie sans progression est particulièrement marquée pour les patientes avec des tumeurs hormonosensibles (récepteurs aux œstrogènes positifs).

Enfin, Bafford et al. (80), trouvent une différence significative de survie médiane après ajustement sur le statut RH et HER2 : 4,13 ans dans le groupe chirurgie versus 2,36 ans dans le groupe non chirurgie locale.

En se basant sur les données de notre étude la chirurgie de la tumeur primitive chez les patientes métastatiques d'emblée au moment du diagnostique, pourrait avoir un bénéfice chez les patientes qui présentent une petite taille tumorale ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire et d'une Radiothérapie locorégionale après une mastectomie.

Ces résultats restent à prouver par une étude prospective incluant un nombre plus important de patientes .La recherche de biais de sélection des patientes qui bénéficient plus de la chirurgie doit être faite par une analyse multivariée ; en comparant 2 groupes de patientes : opérées vs non opérées. Les 2 groupes doivent avoir les mêmes caractéristiques.

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

CONCLUSION :

Les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée sont incurables. Le traitement de choix est systémique et palliatif. La chirurgie de la tumeur primaire n'était jusqu'à présent proposée qu'à but de palliation des complications locales.

Toutefois, des études récentes semblent démontrer que la chirurgie d'exérèse de la tumeur primaire améliore la survie globale, en particulier pour les patientes chez qui des marges chirurgicales négatives ont pu être obtenues, ou chez celles avec des métastases osseuses.

Dans notre étude les récurrences locorégionales observées étaient moins importantes chez les patientes avec une petite taille tumorale, chez les patientes ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire et/ou d'une Radiothérapie locorégionale après la mastectomie. Le bénéfice de la petite taille tumorale a été observé aussi en matière de SSP.

Tout en étant conscient, des limites de notre étude : l'effectif limité et le caractère rétrospectif. Les résultats de notre étude restent à prouver par des études prospectives incluant un nombre important de patiente.

Les études rétrospectives ont constaté de façon récurrente une association entre la chirurgie d'exérèse de la tumeur mammaire primitive et une meilleure survie ou un plus long intervalle sans progression des métastases pour les patientes qui se présentent avec des métastases d'emblée. Malgré les ajustements généralement réalisés sur les facteurs pronostiques classiques, des biais de recrutement amenant à la chirurgie les patientes qui ont un pronostic favorable sont très probables. La relation de causalité entre la chirurgie mammaire et l'évolution métastatique reste donc pour le moment incertaine,

mais une interaction entre la tumeur mammaire primitive et les métastases est cliniquement possible et biologiquement plausible.

L'augmentation de la survie des patientes métastatiques liée aux traitements systémiques et l'augmentation de la sensibilité des examens complémentaires s'allient pour augmenter le nombre des patientes métastatiques suivies et pour allonger l'intervalle entre le diagnostic de métastase(s) et le décès. Cela conduit naturellement à rencontrer de plus en plus fréquemment des évolutions locales ou une absence de régression tumorale mammaire chez des femmes qui n'ont pas été opérées initialement du fait de la connaissance d'une extension à distance et dont les métastases sont stabilisées. La prise en charge de ces patientes est particulièrement difficile du fait du manque d'information sur les conséquences des options envisageables.

Seul un essai clinique randomisé permettra définitivement d'établir la place du traitement locorégional pour les patientes métastatiques. Cette question est d'autant plus importante de nos jours car les modalités d'imagerie moderne permettent de diagnostiquer une maladie métastatique à ses débuts.

PERSPECTIVES

Seul un essai clinique prospectif randomisé va pouvoir répondre à la question de savoir s'il faut opérer ou non les patientes métastatiques d'emblée, de déterminer les métastases et quels marqueurs pourraient jouer un rôle dans le développement des métastases et en particulier quelles patientes pourraient bénéficier de chirurgie de la tumeur primaire du sein.

La plus grande difficulté et la question qui reste sans réponse : c'est l'identification de critères de choix des patientes qui peuvent bénéficier le plus de la chirurgie de la tumeur primitive .Jusqu'à l'heure actuelle aucune institution n'a l'expérience suffisante pour répondre à cette problématique. D'ou l'intérêt des études prospectives randomisées incluant un nombre très important de patientes avec un cancer du sein métastatique. Un examen attentif des données concernant le malade, les comorbidités , les caractéristiques de la maladie .En outre des études génomiques et de la biologie moléculaire peuvent aider à sélectionner les patientes qui peuvent bénéficier de la chirurgie de la tumeur primitive dans ces études.

Nous proposons de réaliser une étude randomisée incluant des femmes avec des cancers du sein métastatiques qui seront ou pas opérées, avec une stratification sur les facteurs de risque retrouvés dans cette série et dans la littérature.

RESUME

RESUME

INTRODUCTION :

Peu d'études sont actuellement publiées qui montrent une amélioration significative de la survie de 30 à 50% en faveur de la chirurgie de la tumeur primitive dans le cancer du sein métastatique d'emblé.

Notre étude est la première étude menée au Maroc .L'objectif est d'évaluer l'impact de la chirurgie de la tumeur primitive, en matière de survie globale et de survie sans récurrence locorégionale et sans progression métastatique chez des patientes avec un cancer du sein métastatique au moment du diagnostic.

MATERIEL ET METHODE :

Etude observationnelle rétrospective portant sur les patientes traitées dans le service d'Oncologie médicale du CHU HASSAN-II-Fès (Avril 2007- Avril 2009), pour des cancers du sein métastatique d'emblée.

Les informations enregistrées comprennent des données sociodémographiques, circonstances et modalités de diagnostic, caractéristiques pathologiques de la tumeur et les facteurs pronostique et la survie.

RESULTATS :

66 patientes ont été colligées, ce qui représente 53% du cancer du sein métastatique. L'âge médian au moment de diagnostic est de 50 ans (22-75ans). 40 patientes ont bénéficié d'une mastectomie avant un traitement systémique et 26 patientes ont bénéficié d'une mastectomie de propreté.

Dans notre étude, on remarque la prédominance des tumeurs localement avancées : T4 chez 33 patientes (50 %) ; incluant un nombre remarquable de tumeur inflammatoire T4d chez 9 patientes (14%). T3 a été observé chez 22 patientes (33.3 %), T1 chez 2 patientes (3%) et T2 chez 9 patientes (13.6%)

Parmi les patientes ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire (n= 44), 41 patientes (62 %) présentent un envahissement ganglionnaire.Les limites chirurgicales étaient tumorales chez 7 patientes.

Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 54 patientes (81.8%) et négatifs chez 11 patientes (18.2%).

L'HER2 étaient positifs chez 13 patientes et 7 patientes étaient triples négatifs (10.6%).

Toutes les patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie sauf 2 patientes qui ont bénéficié d'une hormonothérapie seul. La Radiothérapie locorégionale a été délivrée chez 6 patientes après mastectomie de propreté.

Après un suivi médian de 13 mois (8-46) : 27 patientes (40%) ont présenté une réponse partielle et 15 patientes (23%) ont été stables, alors que 24 patientes (37%) ont progressé incluant 11 patientes avec une récurrence locorégionale. Chez les patientes qui ont bénéficié d'une chimiothérapie première ; 7 patientes (26%) ont présenté une réponse histologique complète.

La médiane de survie sans récurrence locorégionale est de 19 mois ; la médiane de survie sans progression est de 20 mois et la médiane de survie globale est de 14 mois.

La récurrence locorégionale a été moins observée chez les patientes : qui présentent une petite taille tumorale ($p=0.003$), qui ont bénéficié d'un curage ganglionnaire ($p=0.02$) et d'une radiothérapie locale après une mastectomie de propreté ($p=0.03$).

Les patientes qui présentent une petite taille tumorale ont présenté moins de progression métastatique ($p=0.01$).

CONCLUSION :

La chirurgie de la tumeur primitive améliore le contrôle locale de la maladie, avec des taux acceptables de survie sans rechute locorégionale et sans progression métastatique.

ABSTRACT

Background:

Few studies demonstrated that surgical resection of the primary tumor in patients with metastatic breast cancer at diagnosis is associated with significant improvement of survival from 30 to 50%.

Our study is the first in Morocco with a primary end point is to evaluate the impact of local surgery in patients with metastatic breast cancer at diagnosis on chest wall status, time to first progression and overall survival.

Materials and methods :

A retrospective study was conducted from April 2007 to April 2009 in the department of medical oncology at Hassan II university hospital Fez, Morocco, during which, we reviewed the records of all stage IV breast cancer patients. The information collected includes demographic, diagnosis, tumor characteristics, treatment, prognostic factors and survival.

Results :

We selected 66 cases studies, which represent 53% of metastatic breast cancer. The mean age was 36 years (range: 22-44). The systemic therapy was given at 40 patients on postoperative and 26 patients on preoperative. 84% women presented with locally advanced breast cancer: 50% were T4 with 13.6% T4d, and 33.3% were T3. 41 patients had axillary lymph node dissection; node status was N0(6%), N1(52%), N2 (24%) and N3(6%). Excision margins were positive in 7 cases. 81.8% of tumors were hormone receptors (HR) positive and 18.2% were HR negative. HER2 was positive in 13 cases and 7 patients were triple negative (10.6%).

All patients received chemotherapy except 2 patients who received hormonal treatment alone. Local regional radiotherapy (RT) was given to 6 women.

Average follow-up was 13 months : 27 patients (40%) represented partial réponse, 15 patients (23%) were stable and 24 patients(37%) represented a progressive disease including 11 patients presented locoregional, recurrence .7 (26%) patients represented hitological complete response.

The median local recurrence free survival was 19 months , the median progression-free survival was 20 months and the median disease free survival was 14 months .

The local relapse is less observed in patients: who have a small tumor size ($p = 0.003$), had axillary lymph node dissection ($p = 0.02$) and Loco regional radiotherapy ($p = 0.03$).

The metastatic progression is less observed in patients with small tumor size ($p = 0.01$).

CONCLUSION:

Surgical resection of the primary tumor in patients with metatatic breast cancer at diagnosis is associeted with improvement of local control of disease , with acceptable median local recurrence free survival and median progression-free survival .

ملخص

مقدمة :

إن بعض الدراسات أثبتت أن استئصال الثدي عند النساء الحوامل لسرطان الثدي المنتشر أدى إلى ارتفاع نسبة إبقاء المرضى على قيد الحياة من 30 إلى 50% .

وتعتبر هذه الدراسة الأولى من نوعها في المغرب حيث تهدف إلى معرفة ما إذا كان استئصال الثدي عند المرضى اللواتي يعانون من سرطان الثدي المنتشر يؤدي إلى الرفع من البقاء على قيد الحياة والحد من الانتشار الموضعي للمرض وفي جميع أنحاء الجسم

أدوات وأساليب:

من خلال دراسة أجريت على المرضى بسرطان الثدي المنتشر الذين تلقوا علاجهم في قسم الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني فاس خلال الفترة الممتدة بين أبريل 2007 وابريل 2009 .

تم جمع البيانات الديمغرافية ، ظروف وطرق التشخيص ، خصائص الورم وتقييم مدى حياة المرضى .

النتائج :

هذه الدراسة أجريت على 66 مريضة ما يمثل 53 % من مرضى سرطان الثدي المنتشر . متوسط السن لدى هذه الفئة هو 50 سنة (22-72) . و 40 مريضة خضعت لاستئصال الثدي قبل تلقي العلاج الكيماوي .

ومن بين النتائج التي أفرزتها هذه الدراسة :

- سيادة الأورام ذات الأحجام الكبيرة عند 33 مريضة أي بنسبة 50 % مع ظهور التهابات مصاحبة للورم عند 9 مرضى أي بنسبة 14 % .
- كما لوحظ انتشار المرض في العقد اللمفاوية بنسبة 62 % .

وبناء على تقرير تشريح الورم تم التوصل إلى النتائج التالية :

- الهوامش الجراحية للورم كانت مصابة عند 7 مرضى (10,6 %) وغير محددة في التقرير الطبي عند مريضة .

- المستقبلات الهرمونية إيجابية عند 54 مريضة (81,8%) وسلبية عند 11 مريضة (18,2%) .

- البروتين HER2 كان إيجابيا عند 13 مريضة وغير محدد عند 9 مرضى .

تلقى جميع المرضى العلاج الكيماوي باستثناء مريضتين حيث تلقيتا العلاج الهرموني وحده . كما تلقى 6 مرضى العلاج الموضعي بالأشعة بعد استئصال الثدي .

بعد مدة من المتابعة تقدر ب 13 شهرا ، أبانت 27 مريضة عن استجابة جزئية للعلاج ، وبقيت حالة 15 مريضة مستقرة في حين تفاقم المرض عند 24 مريضة من بينهم 11 مريضة عرفت تفاقم المرض على المستوى الموضعي .

يقدر متوسط الحياة دون تفاقم الموضعي للمرض ب 19 شهرا ، ودون انتشار المرض ب 20 شهر ومتوسط الحياة الإجمالي ب 14 شهرا .

لوحظ لدى المريضات اللواتي يحملن أوراما صغيرة الحجم واللواتي استفدن من استئصال العقد اللمفاوية ومن الأشعة أن المرض لم يتطور على المستوى الموضعي. وكذلك في أنحاء الجسم بالنسبة للواتي يحملن أوراما صغيرة الحجم .

خاتمة :

إن استئصال الثدي عند المريضات الحاملات لسرطان الثدي المنتشر يحسن العلاج الموضعي للمرض مع نسبة مقبولة من العيش دون عودة المرض على المستوى الموضعي والحد من انتشاره في الجسم .

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Michael K. Connolly, Jon Mallen-St. Clair, Andrea S. Bedrosian, Ashim Malhotra, Valery Vera, Junaid Ibrahim, Justin Henning, H. Leon Pachter, Dafna Bar-Sagi, Alan B. Frey, and George Miller. *Distinct populations of metastases-enabling myeloid cells expand in the liver of mice harboring invasive and preinvasive intra-abdominal tumor.* J Leukoc Biol 2010 87: 713?.
- 2- Hortobagyi G (2002) Can we cure limited metastatic breast cancer? J Clin Oncol 20 : 620-3
- 3- Baum M, Demicheli R, Hrushesky W, et al. (2005) Does surgery unfavourably perturb the .natural history. of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? Eur J Cancer 41: 508-15.
- 4- Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, et al. (2003) Excision surgery for cancer cure: therapy at a cost. Lancet Oncol 4: 760-8
- 5- 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 *Lancet* 2005 ; 365 : 1687-1717
- 6- Beslija S, Bonneterre J, Burstein H, et al. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2007;18:215-25.
- 7- Piccart-Gebhart M.J., Burzykowski T., Buyse M., Sledge G., Carmichael J. , et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1980-1986
[cross-ref]
- 8- Stockwell S. Classics in oncology. George Thomas Beatson, MD (1848-1933) *CA Cancer J Clin* 1983 ; 33:105-33121
- 9- Geyer C.E., Forster J., Lindquist D., Chan S., Romieu C.G. , et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer N Engl J Med 2006 ; 355 : 2733-2743 [cross-ref]

- 10- José Baselga, M.D., Ph.D., Javier Cortés, M.D., Sung-Bae Kim, M.D., Seock-Ah Im, et al. for the CLEOPATRA Study Group .December 7, 2011 (10.1056/NEJMoa1113216)
- 11- Clough KB, Heitz D, Salmon RJ (2003). Chirurgie loco-regionale des cancers du sein. Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits reserves), Techniques chirurgicales Gynecologie, 41-970, 15 p
- 12- Clough KB, Heitz D, Salmon RJ (2003). Chirurgie loco-régionale des cancers du sein. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Techniques chirurgicales Gynécologie, 41-970, 15 p
- 13- Groupe d'étude des cancers du sein de l'Institut Curie (Brigitte Sigal-Zafrani, coordinatrice). Institut Curie- Référentiels de traitement des cancers du sein- Mise à Jour 2005
- 14- National Health and Medical Research Council: Clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer. Prepared by the iSource National Breast Cancer Centre Advanced Breast Cancer Working Group. Endorsed January 2001 .www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp76syn.htm
- 15- National Cancer Institute: Breast Cancer (PDQ): Treatment. Stage IIIB, inoperable IIIC, IV, recurrent, and metastatic breast cancer. [www .cancer.gov/cancertopics/ pdq/ treatment/ breast/ HealthProfessional/page8](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/HealthProfessional/page8)
- 16- Canadian Cancer Society: Canadian Cancer Encyclopedia. Breast cancer. Treatment by stage. Stage IV breast cancer—treatment. Stage IV (any T, any N, M1). http://info.cancer.ca/E/CCE/cceexplorer .ascp?tocid_10
- 17- Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, et al: Excisional surgery for cancer cure: Therapy at a cost. Lancet Oncol 4:760-768, 2003
- 18- Baum M, Demicheli R, Hrushesky W, et al: Does surgery unfavourably perturb the “natural history” of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? Eur J Cancer 41:508-515, 2005

- 19- O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y,; Angiostatin:A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 79:315-328, 1994
- 20- Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, Folkman J, Hrushesky W, Valagussa P. Hypothesis: induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Research* 2004;6(4):R372-4.
- 21- Dauplat J, Le Bouedec G, Pomel C, Scherer C. Cytoreductive surgery for advanced stages of ovarian cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 2000;19(1):42-8.
- 22- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renalcell cancer. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345(23):1655-9.
- 23- Flanigan RC, Yonover PM. The role of resection for patients with renal carcinoma. *Current Oncology Reports* 2001;3(5): 424-32.
- 24- Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F, et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Archives of Surgery* 2000;135(5): 530-4 [discussion 534-5].
- 25- Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data,1988 to 2000. *Annals of Surgical Oncology* 2005;12(8):637-45.
- 26- Aoyagi K, Koufuji K, Yano S, Murakami N, Miyagi M, Takeda J, et al. Long-term survival after gastric cancer with liver metastasis: a report of two cases. *Kurume Medical Journal* 2001;48(4):335-8.

- 27- Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nature Reviews Immunology* 2007;7(1):41–51.
- 28- Pardoll D. Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annual Review of Immunology* 2003;21:807
- 29- Drake CG, Pardoll DM. Tumor immunology—towards a paradigm of reciprocal research. *Seminars in Cancer Biology* 2002; 12(1):73–80.
- 30- Sinha P, Clements VK, Miller S, Ostrand-Rosenberg S. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression. *Cancer Immunology Immunotherapy* 2005;54(11):1137–42.
- 31- Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Miller MC, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clinical Cancer Research* 2006;12(14 Part 1):4218–24.
- 32- Benoy IH, Elst H, Philips M, Wuyts H, Van Dam P, Scharpe S, et al. Prognostic significance of disseminated tumor cells as detected by quantitative real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction in patients with breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2006;7(2):146–52.
- 33- Wong NS, Kahn HJ, Zhang L, Oldfield S, Yang LY, Marks A, et al. Prognostic significance of circulating tumour cells enumerated after filtration enrichment in early and metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Research Treatment* 2006; 99(1):63–9.
- 34- Braun S, Marth C. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer—toward individualized treatment? *New England Journal of Medicine* 2004;351(8):824–6.

- 35- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;351(8):781-91.
- 36- Feng Y, Sun B, Li X, Zhang L, Niu Y, Xiao C, et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Research Treatment* 2007;103(3):319-29.
- 37- Van den Eynden GG, Van Laere SJ, Van der Auwera I, Gilles L, Burn JL, Colpaert C, et al. Differential expression of hypoxia and (lymph) angiogenesis-related genes at different metastatic sites in breast cancer. *Clinical and Experimental Metastasis* 2007;24(1):13-23.
- 38- Woelfle U, Cloos J, Sauter G, Riethdorf L, Janicke F, van Diest P, et al. Molecular signature associated with bone marrow micrometastasis in human breast cancer. *Cancer Research* 2003;63(18):5679-84.
- 39- Chourin S, Georgescu D, Gray C, Guillement C, Loeb A, Veyret C, Basuyau JP (2009) Value of CA15.3 determination in the initial management of breast cancer patients. *Ann Oncol* 20 :962-4.
- 40- Breast cancer .ESMO .2011.
- 41- Benider A, Bennani Othmani M, Harif M et al. Registre des cancers de la région du Grand Casa-blanc, année 2004, édition 2007.
- 42- Tazi MA, Benjaafar N, Er-Raki A. Registre des cancers de Rabat. Incidence des cancers à Rabat, année 2005, édition 2009.
- 43- Abahssain H, Lalya I, El M' Rabet F et al. Outcome in young women with breast cancer: moroccan experience. Abstract book of the 35th European society of medical oncology congress, Milan 8-12 Oct.2010.
- 44- El Mistiri M, El Mangush M, El Sahli N. Cancer incidence and mortality in eastern Libya, 2004.

- 45- Benghazi Cancer Registry.
- 46- El Mistiri M, Verdecchia A, Rashid I et al. Cancer incidence in eastern Libya: the first report from the Benghazi Cancer Registry, 2003. *Int J Cancer* 2006;120:392-7.
- 47- El Saghir NS, Khalil MK, Eid T et al. Trends in epidemiology and management of breast cancer in developing arab countries: a literature and registry analysis. *Int J Surg* 2007;5:225-33.
- 48- Najjar H, Easson A. Age at diagnosis of breast cancer in arab nations. *Int J Surg* 2010 Jun 19 [Epub ahead of print].
48. Bendib A. Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans et chimiothérapie postopératoire immédiate. Présentation au 25e forum de cancérologie. Palais des Congrès, Paris, 21-23 juin 2005.
49. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-140.
50. HCL, InVS, INCa, Francim, Inserm, Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010.
51. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK et als. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS), *Lancet*, 2005;365:1769-78
52. Kösters JP, Gøtzsche PC, Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD003373. DOI:10.1002/14651858.CD0033
53. recommandation ESMO 2011 ,ASCO 2011 et NCCN 2011.
54. Carmichael AR, Anderson ED, Chetty U, et al. Does local surgery have a role in the management of stage IV breast cancer ? *Eur J Surg Oncol* 2003;29:17-9.

55. Greenberg R Hortobagyi G, Smith T et al. (1996) Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14:2197-205
56. Hortobagyi G (2002) Can we cure limited metastatic breast cancer ? *J Clin Oncol* 20 : 620-3
57. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, et al. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998 ; 11 : 155-168.
58. ASCO Tumor Marker Panel. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996 14: 2843-2877.
59. Chalabi N, Bernard-Gallon DJ, Bignon YJ et al. Comparative clinical and transcriptomal profiles of breast cancer between french and South Mediterranean patients show minor but significative biological differences. *Cancer Genomics Proteomics* 2008;5:253-61.
60. Ben Ahmed S, Aloulou S, Bibi M et al. Breast cancer prognosis in tunisian women: analysis of a hospital series of 729 patients. *Sante Publique* 2002;14:231-41.
61. Al-Kuraya K, Schraml P, Sheik S et al. Predominance of high-grade pathway in breast cancer development of Middle East women. *Mod Pathol* 2005;18:891-7.
62. Paluch-Shimon Si, Ido Wolf I, Sadetzki S et al. Association between very young age and adverse characteristics of breast cancer at presentation amongst israeli women. *Am J Clin Oncol* 2010 [Epub ahead of print].
63. Livi L, Meattini I, Saieva C et al. The impact of young age on breast cancer outcome. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:639-45.
64. Simmons C., Miller N., Geddie W., Gianfelice D., Oldfield M. , et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1499-1504 [cross-ref]

65. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P, Elomaa I (2001) Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node positive breast cancer patients: 5-years of results of randomised controlled trial. *JCO* 1(19): 10-7
66. Tapia C, Savic S, Wagner U, et al. (2007) HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res* 9(3): R31
67. Pertschuk LP, Axiotis CA, Feldman JG, et al. (1999) Marked intratumoral heterogeneity of the proto-oncogene HER2/neu determined by three different detection systems. *Breast J* 5: 369-74
68. Niehans GA, Singleton TP, Dykoski D, Kiang DT (1993) Stability of HER2/neu expression over time and at multiple metastatic sites. *J Natl Cancer Inst* 85: 1230-5
69. Wu JM, Fackler MJ, Halushka MK, et al. (2008) Heterogeneity of breast cancer metastases: comparison of therapeutic target expression and promoter methylation between primary tumors and their multifocal metastases. *Clin Cancer Res* 14(7): 1938-46.
70. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-232.
71. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41.
72. Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN, et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003;8:241-51.
73. * Khan A, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer ? *Surgery* 2002;132:620-7.

74. * Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-9.
75. * Barbiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and a intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-82.
76. Lanza LA, Natarajan G, Roth JA, et al. Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg* 1992;54:244-7.
77. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, et al. (2007) Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol* 14(8): 2187-94
78. Fields RC, Jeffe DB, Trinkhaus K, et al. (2007) Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 14(12): 3345-51
79. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, et al. (2008) Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 247: 732-8
80. Pieper DR, Hess KR, Sawaya RE. Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1997;4:481-90.
81. National comprehensive cancer network (NCCN). Preferred chemotherapy regimens for recurrent or metastatic breast cancer. www.nccn.org
82. Bernard-Marty C, Cardoso F, Picart MJ. Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2004;9:617-32.

83. Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Findings from NSABP protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer, I : Radiation compliance an relation to treatment outcome. *Cancer* 1980;46:1-13.
84. Overgaard M, Hansen P, 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;337:949-55.
85. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival : An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106. *
à lire ** à lire absolument
86. . Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2187-2194.
87. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. (2006) Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 13(6): 776-82
88. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, et al. (2009) Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 115(1): 7-12
89. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, et al. (2008) Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 247: 732-8

90. Khan SA, Stewart AK, Morrow M (2002) Does aggressive local therapy improves survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132: 620-7
91. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. (2006) Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 24(18): 2743-9
92. Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, et al. Findings from NSABP protocol No. B-04- comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer, I: radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer* 1980;46:1-13.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle OMS

OMS	DEFINITION
0	Activité normale sans restriction
1	Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger
2	Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps
3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise

Annexe 2 : Classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002)

Tumeur primitive (T) :

(CT POUR UNE CLASSIFICATION CLINIQUE OU RADIOLOGIQUE, PT POUR UNE CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE)

•Tx		Détermination de la tumeur primitive impossible
•T0		Pas de signe de tumeur primitive (non palpable)
•Tis		Carcinome <i>in situ</i> : carcinome intracanaux, ou carcinome lobulaire <i>in situ</i> , ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable
	<i>Tis (DCIS)</i>	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
	<i>Tis (LCIS)</i>	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
	<i>Tis (Paget)</i>	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.
T1		Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
	<i>T1mic</i>	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension ⁽¹⁾
	<i>T1a</i>	Tumeur > 0,1 cm et ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension
	<i>T1b</i>	Tumeur > 0,5 cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
	<i>T1c</i>	Tumeur > 1 cm et ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
•T2		Tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
•T3		Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4		Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
	<i>T4a</i>	Extension à la paroi thoracique
	<i>T4b</i>	Oedème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
	<i>T4c</i>	A la fois 4a et 4b
	<i>T4d</i>	Carcinome inflammatoire

Adénopathies régionales (N) :

(DÉTECTÉES À L'EXAMEN CLINIQUE OU RADIOLOGIQUE)

•Nx		Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
•N0		Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
•N1		Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles
•N2		Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
	N2a	Ganglions axillaires homolatéraux fixés
	N2b	Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques
N3		Ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)
	N3a	Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux
	N3b	Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects
	N3c	Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

Adénopathies régionales (étude anatomopathologique pN)

pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
pN0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées
pN0(i-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie
pN0(i+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement ≤ 0,2 mm
pN0(mol-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)
pN0(mol+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
•pN1Mi	Présence de micrométastases (> 0,2 mm, aucune > 2 mm)
pN1	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
pN1a	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires
pN1b	Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement
pN1c	Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
pN2	Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
pN2a	Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)
pN2b	Métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire
pN3	Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi
pN3a	Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement > 2 mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire
pN3b	Ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

Métastases (M) :

•Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
•M0	Absence de métastases à distance
•M1	Présence de métastase(s) à distance

CLASSIFICATION PAR STADE :

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Tous	N3	M0
IV	Tous	Tous N	M1

Annexe 3 : RECIST

Définition des lésions mesurables

- Les **lésions mesurables** correspondent à des lésions qui peuvent être mesurées précisément dans au moins une dimension et dont le **plus grand axe est ≥ 10 mm au scanner** (épaisseur des coupes ≤ 5 mm);
[grand axe ≥ 20 mm avec les techniques d'imagerie conventionnelle (comme le cliché de thorax) qui doivent être évitées dans la mesure du possible].
- Les **adénopathies** ne peuvent être considérées comme des lésions cibles que lorsque qu'elles sont mesurables et que leur **petit axe est ≥ 15 mm au scanner**.
C'est alors la mesure du petit axe uniquement qui est prise en compte lors des évaluations tumorales
- Les **lésions tumorales cliniques** sont considérées comme mesurables si elles sont superficielles (nodules cutanés; adénopathies superficielles ..).
Dans le cas des lésions cutanées, elles doivent être repérées avec une règle pour les mesurer puis photographiées en couleur.

Annexe 3 : RECIST

Définition des lésions mesurables

Les **lésions « non mesurables »** correspondent

- à des **lésions de petite taille**, c'est-à-dire de grand axe < 10 mm et de petit axe ≥ 10 mm mais < 15 mm pour les adénopathies (les ganglions dont le petit axe est < 10 mm ne sont pas considérés comme pathologiques).
- à des **lésions réellement non mesurables**: localisations méningées, lésions osseuses ostéolytiques ou ostéocondensantes, épanchements pleuraux, péritonéaux ou péricardiques, lymphangite carcinomateuse, lésions purement kystiques.
- à des **lésions localisées dans des régions préalablement irradiées** et/ou ayant fait l'objet d'un traitement loco-régional antérieur.

Les lésions non mesurables **ne peuvent être définies comme « lésions cibles »** mais doivent être **prises en compte lors des différentes évaluations** pour juger de l'évolution tumorale.

Définition des lésions cibles

- Les lésions cibles correspondent à **une ou plusieurs lésions mesurables**.
- Elles doivent être clairement identifiées lors de l'évaluation initiale et se prêter facilement à une analyse comparative avec mensurations précises lors des évaluations ultérieures.
- Elles doivent être **représentatives de la dissémination métastatique**, c'est-à-dire intéresser les différents organes atteints.
- Le **nombre total maximal** de lésions cibles est de **5** et le **nombre maximal par organe** de **2**.

Modalités d'étude de la réponse tumorale

Examens

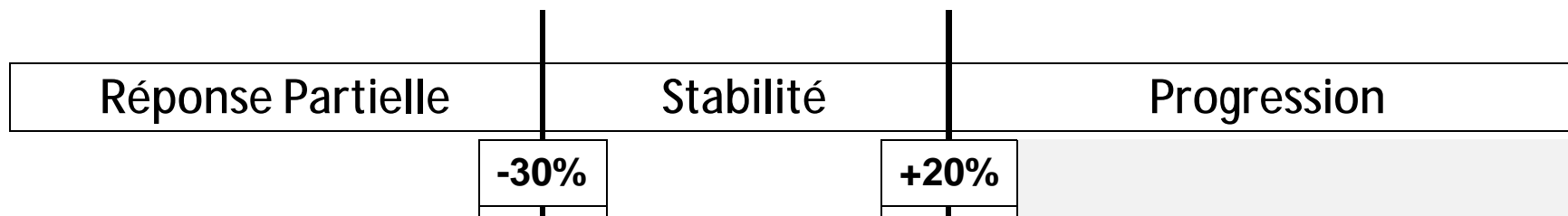
- L'évaluation de la réponse tumorale par imagerie médicale doit être préférée à l'évaluation clinique lorsque ces deux méthodes sont utilisables.
- L'évaluation tumorale initiale et les évaluations ultérieures doivent être réalisées avec la **même technique et selon la même procédure**.
- Le scanner (épaisseur des coupes $\leq 5\text{mm}$) doit être préféré aux autres techniques d'imagerie compte tenu à la fois de sa sensibilité et de sa reproductibilité.

Périodicité

- **Evaluation tumorale initiale:** réalisée aussi près que possible du début du traitement et jamais plus de 4 semaines avant
- **Evaluations ultérieures:** périodicité spécifiée dans les essais thérapeutiques; généralement toutes les 6 à 8 semaines en dehors d'un essai.
- Les réponses complètes et partielles observées dans le cadre d'essais cliniques où la réponse correspond au critère de jugement principal doivent faire l'objet d'une confirmation à 4 semaines.

Evaluation de la réponse des lésions cibles

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Disparition de toutes les lésions cibles ▪ Petit axe de tous les ganglions (cibles ou non) < 10 mm
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles), <i>en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres</i>
Progression	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible (plus petit axe pour les ganglions cibles) avec une différence absolue $\geq 5\text{mm}$, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>
Stabilité	Diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, <i>en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres rapportée depuis le début du traitement</i>



Evaluation de la réponse des lésions non cibles

Les lésions non cibles, mesurables et non mesurables,

- doivent être **identifiées et répertoriées initialement**.
- leur présence ou leur absence doit être notée **lors des évaluations ultérieures**, sans qu'il soit nécessaire de mesurer les lésions mesurables et, en indiquant si l'on est en situation de **Réponse complète**, de **Progression** ou de **Non Réponse Complète / Non Progression** en se rapportant aux critères suivants:

Type de réponse	Critères
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none">▪ Disparition de toutes les lésions non cibles, <u>et</u>▪ Petit axe de tous les ganglions < 10 mm, <u>et</u>▪ Normalisation des marqueurs tumoraux
Non Réponse complète Non Progression	<ul style="list-style-type: none">▪ Persistance d'une ou de plusieurs lésions non cibles <u>et/ou</u>▪ Absence de normalisation des marqueurs tumoraux
Progression	<ul style="list-style-type: none">▪ Progression non équivoque des lésions non cibles (par exemple, majoration franche d'un épanchement pleural; extension manifeste de lésions de lymphangite carcinomateuse; progression de lésion(s) non cible(s) mesurable(s)...))

Evaluation de la réponse tumorale globale

Principe: prise en compte, à chaque évaluation, des 3 paramètres suivants:

- 1 - Evolution des **lésions cibles**
- 2 - Evolution des **lésions non cibles** (mesurables & non mesurables)
- 3 - Apparition de **nouvelle(s) lésion(s)**

Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelle(s) lésion(s)	Réponse tumorale globale
R. complète	R. complète	Non	Réponse complète
R. complète	R. incomplète/ Stabilité	Non	Réponse partielle
R. partielle	Non progression	Non	Réponse partielle
Stabilité tumorale	Non progression	Non	Stabilité tumorale
Progression	Toute réponse	Oui ou Non	Progression
Toute réponse	Progression	Oui ou Non	Progression
oute réponse	Toute réponse	Oui	Progression

