



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE 2017

THESE N°216

**PRISE EN CHARGE DU CANCER DU SEIN METASTATIQUE
HER2 POSITIF
EXPERIENCE DU CENTRE D'ONCOLOGIE ET
D'HEMATOLOGIE**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/12/2017

PAR

Mr. Adil MANSOURI

Né le 13 juillet 1991 à Beni Mellal

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES :

HER2+, Cancer du sein, Métastatique, Prise en charge

JURY

M^{me}.	A.BASSIR Professeur agrégé en Gynécologie- obstétrique	PRESIDENT
M^{me}.	R.BELBARAKA Professeur agrégé en Oncologie	RAPPORTEUR
M^r.	L.BOUKHANNI Professeur agrégé en Gynécologie- obstétrique	} JUGES
M^r.	K.HAROU Professeur agrégé en Gynécologie- obstétrique	
M^r.	A.FAKHRI Professeur agrégé en Histologie- embryologie cytogénétique	

وَقَدْ نَزَّلْنَا عَلَيْكَ
الْحِكْمَ وَالْعِلْمَ

سبحانك لا علم لنا الا ما علمتنا انك انت العليم الحكيم

סִבְחָנְךָ לֹא עֵלֵם לָנוּ אִלָּא מֵאֵלְמַתָּנוּ אַתָּה הָאֵלִים הַחֲכִים



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



*LISTE
DES PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie –Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOUB Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne

BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumatologie orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie-générale	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie-clinique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumatologie orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELOATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique

FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- ptisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer ma gratitude,
mon amour, mon respect, et ma reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*

Je dédie cette thèse à...

A mes très chers parents :

MOHAMMED MANSOURI et NAIMA EL GERRARI

*Vous nous avez donné des fondations solides pour bâtir nos vies en nous
donnant « une liberté dans un cadre ». Vous avez toujours su manifester
votre amour inconditionnel, votre soutien sans faille dans les épreuves et
votre joie émue dans les moments heureux,*

Voilà une belle occasion pour vous en remercier,

Votre fierté serait aujourd'hui ma plus belle récompense.

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et
longue vie pour que vous demeuriez pour toujours mon protecteur qui
ensoleille ma vie.*

A mes chères sœurs Firdaouss & Imane

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et
de tendresse envers vous.*

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il
faut pour vous combler. Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma
profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices
consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une
source de courage, de confiance et de patience.*

Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.

Que dieu nous unit à jamais.

A La mémoire de mes grands-parents maternels et paternels

Je sais que si vous étiez parmi nous, vous aurez été heureux et fiers. Que vos âmes reposent en paix. Que dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A mes chères amis de toujours

A Meriem nafidi, Avec une amie comme toi, impossible de rester dans mes certitudes sans me remettre en question... Ton point de vue, souvent divergent, toujours intelligent m'aide dans mes grandes et petites décisions. Je me réjouis pour toi de te voir t'envoler encore vers de nouveaux horizons

A Ouassim MANSOURY et Mohamed MANSOUR , Votre compagnie a rendu ce long parcours plein de beaux souvenirs inoubliables. Nous avons partagé ensemble le meilleur et le pire. Merci pour votre amitié, pour votre soutien et votre encouragement. Je vous souhaite tout le succès et bonheur du monde.

A mes précieux : Dr Issam AZZAHRI, Dr ouafae QUIDI, Oussama NACIR, yacine MAGHRAOUI, Mohsine NAAIM, Abdelkarim AIT YAHYA, abdelhakim MOUTAYAMINE, Fatima ezzahra NAFIDI,

A TOUS MES COLLEGUES DE PROMOTION :

Vous m'étiez d'un grand soutien tout au long de mes études. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon respect et de ma considération

A l'association des Amis de CHU Mohamed VI de Marrakech

Cela fut un honneur pour moi de faire partie d'une grande famille aussi agréable, généreuse et exceptionnelle sur tous les plans. J'ai appris avec vous le vrai sens du partage, du travail du groupe et du volontariat. A tous les membres de l'association.

A toute la famille,

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

Puisse dieu vous procurer le bonheur et la prospérité.

A tous qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux qui m'ont dispensée le savoir

A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et de lui procurer le bien-être physique, psychique et social.

REMERCIEMENTS

A mon maître et président de thèse : Professeur A.BASSIR

Professeur agrégée en Gynécologie- obstétrique. CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'un maître dévoué et serviable, et d'un homme dont la présence rassure et la parole apaise. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.

A mon maître et rapporteuse de thèse : Professeur G.BELBARAKA

Professeur agrégée d'oncologie médical. CHU Mohammed VI de Marrakech.

Ces quelques mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction, pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail, pour tout ce que vous m'avez appris, pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de cette thèse avec une grande rigueur et perspicacité. Votre compétence, votre dynamisme, votre sympathie et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A mon maître et juge de thèse : Pr L.BUKHANNI

Professeur agrégé en Gynécologie- obstétrique. CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A mon maître et juge de thèse : Pr K.HAROU

Professeur agrégé en Gynécologie- obstétrique. CHU Mohammed VI de Marrakech

C'est pour nous un très grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury. Vos compétences professionnelles et vos qualités humaines seront pour nous un exemple dans l'exercice de la profession. Recevez cher maître l'expression de notre profond respect et l'assurance de notre grande admiration.

A mon maître et juge de thèse : Pr A.FAKHRI

Professeur agrégé en Histologie- embryologie cytogénétique. CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous tenons à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

A mon maître Pr I.ESSADI

*Professeur Assistant en oncologie médicale. Chef de service d'oncologie
Hôpital Militaire Avicenne.*

*Vous avez sacrifié beaucoup de votre temps pour mener à bout ce
travail, nous sommes très reconnaissants des grands efforts que vous
avez fournis pour accomplir ce travail.*

*Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à
chaque fois.*

*Veillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon
estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et
professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour
votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de
cette honorable mission.*

A Docteur S.El OUARZAZI

*Merci infiniment pour votre aide, votre temps précieux et votre soutien.
Je vous exprime à haute considération mon respect.*

ABBREVIATIONS

AC	doxorubicin et cyclophosphamide
ACR	American College of Radiology
ASCO	American Society of Clinical Oncologie
BIRADS	BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM
BRCA 1/2	BReast CAncer 1/2
CA15-3	Cancer Antigen 15-3
CAP	College of American Pathologist
CI	Confidence Interval
CMF	cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil
CO	Contraception orale
FAC	d'anthracycline—5-fluorouracil, doxorubicin et cyclophosphamide
FEC	5-fluorouracil, epirubicin, et cyclophosphamide
FISH	Fluorescence in situ hybridization
GEFPOCS	Groupe d'Etude des Facteurs Pronostique Immunohistochimique dan le Cancer du Sein
HER 2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR	Hazard Ratio
IHC	Chromogenic in situ hybridization
INO	Institut National d'Oncologie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JAMA	Journal of the American Medical Association
MP	mastectomie partielle
MT	mastectomie totale

n	Nombre
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Ods ratio
PET	tomographie par émission de positons
RE	Récepteurs Ostrogéniques
RECIST	Response Evaluation Criteria In solid Tumors
RH	Récepteurs Hormonaux
RP	Récepteurs Progéstéronique
RR	Risk Ratio
SBR	scraff bloomc et richarson
SG	survie globale
SSR	survie sans recidive
TAC	taxotère, adriamycine, cyclophosphamide
TDM	Tomodensitométrie

PLAN

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. TYPE DE L'ETUDE :	5
II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion :	5
III. RECUEIL ET NATURE DES DONNEES :	6
IV. ANALYSE STATISTIQUE :	6
RÉSULTATS	7
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE :	8
1. Nombre de cas étudiés :	8
2. Origine géographique et ville de résidence :	9
3. Situation familiale :	10
4. Age :	11
5. Parité :	11
6. Age des premières règles :	12
7. Statut hormonal et âge de la ménopause :	12
8. Antécédents	13
9. Facteurs de risque divers :	14
II. DONNEES DIAGNOSTIQUES :	15
1. Délai de consultation :	15
2. Circonstances de diagnostic :	15
3. Localisation de la tumeur :	16
3.1. Siège de la tumeur :	16
3.2. Quadrant :	16
4. Signes cliniques :	17
5. Taille clinique de la tumeur :	17
6. Statut des ganglions axillaires	18
7. Examens para cliniques–diagnostique :	18
7.1. Echo–Mammographie :	18
7.2. Biopsie mammaire :	19

8.	Caractéristiques anatomopathologiques :	19
8.1.	Type histologique :	19
8.2.	Grade SBR :	20
8.3.	Emboles Vasculaires :	21
8.4.	Statut des récepteurs hormonaux :	21
8.5.	Statut de l'oncogène HER2 :	22
8.6.	Ki 67 :	23
9.	Bilan d'extension :	23
9.1.	Radiologique :	23
9.2.	Biologique :	24
III.	DONNEES DU TRAITEMENT :	25
1.	Chirurgie :	25
1.1.	Chirurgie du sein :	25
1.2.	Chirurgie des métastases :	27
2.	Radiothérapie :	28
2.1.	Métastases :	28
3.	Hormonothérapie :	28
4.	Chimiothérapie :	29
4.1.	Traitement néo-adjuvant et protocole de chimiothérapie :	29
4.2.	Traitement adjuvant et protocole de chimiothérapie :	30
4.3.	Traitement en stade métastatique :	31
4.4.	Evaluation de la réponse au TTT en stade métastatique :	36
IV.	SURVIE :	40
1.	Survie globale :	40
2.	Survie sans progression :	41
	DISCUSSION :	42
I.	EPIDEMIOLOGIE :	43
1.	L'incidence :	43
2.	Age :	45
II.	FACTEURS DE RISQUE :	46
1.	L'âge de la ménarche et âge de la ménopause :	46

2.	Nulliparité, âge de la première grossesse et le nombre de grossesses :	47
3.	Sources exogènes des produits hormonaux	49
4.	La contraception orale :	49
5.	Les antécédents familiaux du cancer du sein :	50
III.	ASPECTS CLINIQUES :	51
1.	Symptomatologie révélatrice :	51
2.	Caractéristiques cliniques de la tumeur :	52
IV.	CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES ET FACTEURS PRONOSTIQUES	54
1.	Le type histologique :	54
2.	Grade histopronostique de scraff–bloom–richarson	54
3.	Les emboles vasculaires péri–tumoraux	55
4.	Immunohistochimie et classification moléculaire	56
5.	Le dosage du cancer antigene15–3 (CA15–3) :	62
V.	BILAN D’EXTENSION :	62
1.	Localisation des métastases :	65
2.	Intérêt des biopsies des métastases	66
VI.	Prise en charge thérapeutique :	68
1.	Chirurgie :	68
2.	Stratégies thérapeutiques au stade métastatique :	71
	CONCLUSION	83
	ANNEXES	86
	RESUMES	101
	BIBLIOGRAPHIE	105

INTRODUCTION

Introduction :

Le cancer du sein occupe le premier rang de tous les cancers en termes d'incidence, et constitue la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Il représente ainsi un vrai problème de santé publique.

Il est estimé qu'en 2016 environ 246 660 nouveaux cas de cancer de sein ont été diagnostiqués et 40 450 femmes seraient mortes de cette maladie aux États-Unis [1].

En France, 54 062 nouveaux cas ont été enregistrés en 2015 avec une mortalité de 12 492 [2].

Au Maroc, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et occupe la première place chez la femme (36,5 %) avec plus de 5 396 nouveaux cas et 2 804 décès estimés en 2008 [3,4].

Environ un tiers des femmes atteintes d'un cancer du sein vont développer une maladie métastatique[5], bien que la plupart auraient initialement répondu à une thérapie endocrinienne ou à la chimiothérapie. Par conséquent, la survie moyenne des patientes est estimée entre 2 et 4 ans au moment du diagnostic des métastases [6,7].

La mortalité est en diminution depuis les années 2000 grâce, notamment, au dépistage qui permet un diagnostic à un stade plus précoce, à la diminution de la prescription du traitement hormonal substitutif et à l'amélioration des thérapeutiques en situation adjuvante et métastatique[8].

Les avancées de la biologie moléculaire ont permis la distinction entre 3 différents biotypes : les tumeurs triples négatives, celles surexprimant l'HER2 et les tumeurs avec récepteurs hormonaux positif et sans surexpression du HER2.

Environ 15 à 20 % des cancers du sein présentent une surexpression de la protéine HER2 et/ou une amplification du gène HER2 [9,10] qui est surexprimé dans 22 % des cancers non avancés, 35 % des cancers localement avancés et métastatiques et dans 40 % des cancers inflammatoires[11]. Cette caractéristique était associée à un mauvais pronostic jusqu'à l'avènement du trastuzumab [9]. Cet anticorps (Ac) monoclonal humanisé a complètement révolutionné le pronostic du cancer du sein que ce soit en situation métastatique, adjuvante ou néoadjuvante. Cependant, des résistances peuvent apparaître. De nouvelles thérapies anti-HER2 ont ainsi été développées telles que le lapatinib, double inhibiteur de tyrosine-kinase EGFR/HER2 ; De façon plus récente, le pertuzumab et le T-DM1[12] .

L'objectif principal de ce travail est de réaliser un état de lieux de la population de patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2-positif au centre d'oncologie et d'hématologie de Marrakech.

Nous allons :

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques des patientes.
- Décrire les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires de la tumeur.
- Décrire les modalités de prise en charge thérapeutique en situation métastatique.
- Estimer la survie globale.

MATERIELS
ET
METHODES

I. TYPE DE L'ETUDE :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective unicentrique, réalisée au niveau du service d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période de 24 mois allant de janvier 2014 à décembre 2015.

II. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

1. Critères d'inclusion :

- Age > 18 ans.
- Patients présentant un cancer du sein histologiquement prouvé.
- Présence de métastases cliniquement ou radiologiquement détectables (synchrones ou métachrones).
- Surexpression de la protéine HER2+ : soit un score 3 à l'Immunohistochimie, ou score 2 avec FISH / CISH positif.

2. Critères d'exclusion :

- Patients dont les dossiers médicaux sont incomplets (concernant les caractéristiques de la tumeur) ou introuvables.
- maladie métastatique d'origine mammaire non précisée.
- Cancer du sein ne surexprimant pas l'HER2

III. RECUEIL ET NATURE DES DONNEES :

Les variables étudiées ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des malades à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (cf. Annexe 1). Cette fiche a été renseignée pour chaque patiente incluse lors de l'analyse de son dossier et a comporté :

- Les données épidémiologiques (nom, âge, sexe),
- Les données cliniques,
- Les données para-cliniques,
- Les données anatomopathologiques,
- Les données thérapeutiques et évolutives.

IV. ANALYSE STATISTIQUE :

Les données ont été enregistrées sur une base de données Excel® 2013 pour Windows et analysées avec le logiciel de statistiques SPSS® version 13.0.

Elle a comporté une analyse descriptive avec calcul des fréquences. Les résultats ont été exprimés en pourcentage (effectif). Ils sont rapportés dans des tableaux, ou représentés sous formes d'histogrammes, de secteurs ou de courbes.

Nous avons aussi utilisé le logiciel Xlstat® permettant la réalisation de représentations graphiques de courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier. Il a été utilisé pour estimer la médiane de survie globale dans la population étudiée.

RÉSULTATS

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE :

1. Nombre de cas étudiés :

Dans la période d'étude, nous avons admis 580 femmes pour cancer du sein, dont 138 avec surexpression de HER2 recensées.

Après sélection des malades et application des critères d'exclusion, les données de 45 patientes ont été exploitées (figure n°1). Il n'a pas été retrouvé de patient de sexe masculin.

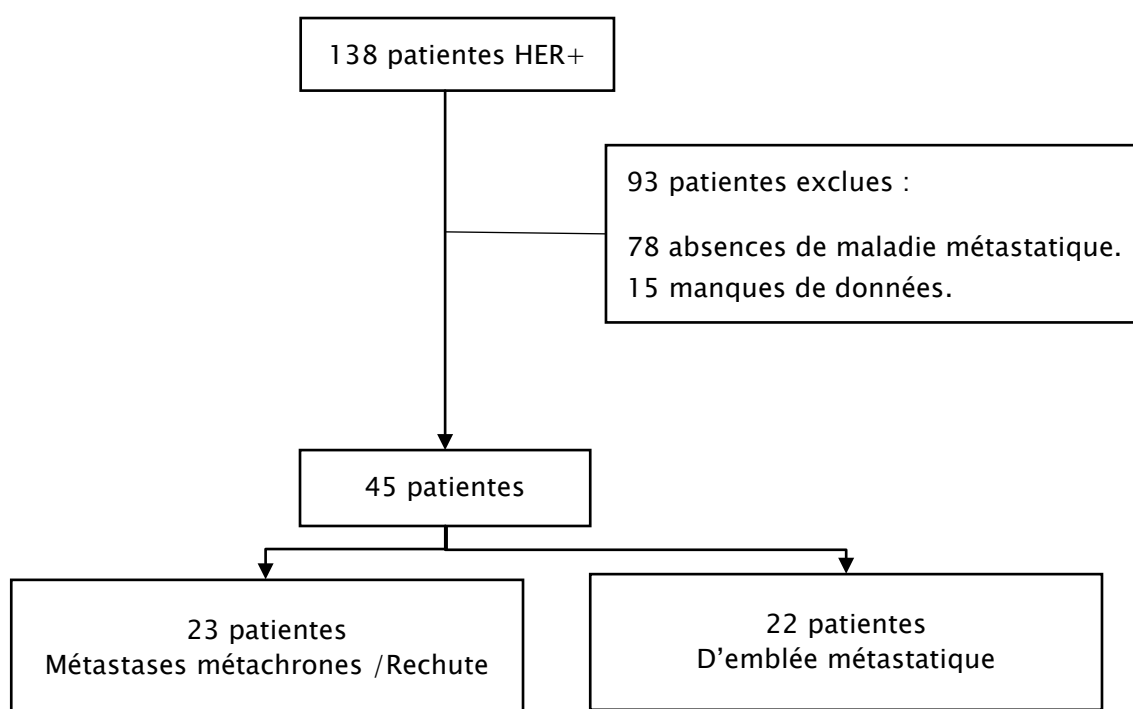


Figure 1 : plan de sélection des patientes pour l'analyse statistique

2. Origine géographique et ville de résidence :

Les patientes sont originaires de différentes villes et régions, avec une prédominance rurale estimée à 53% (figure n°2). A noter que 71% de l'ensemble des patientes de notre série viennent de la région Marrakech -Safi (figure n°3).

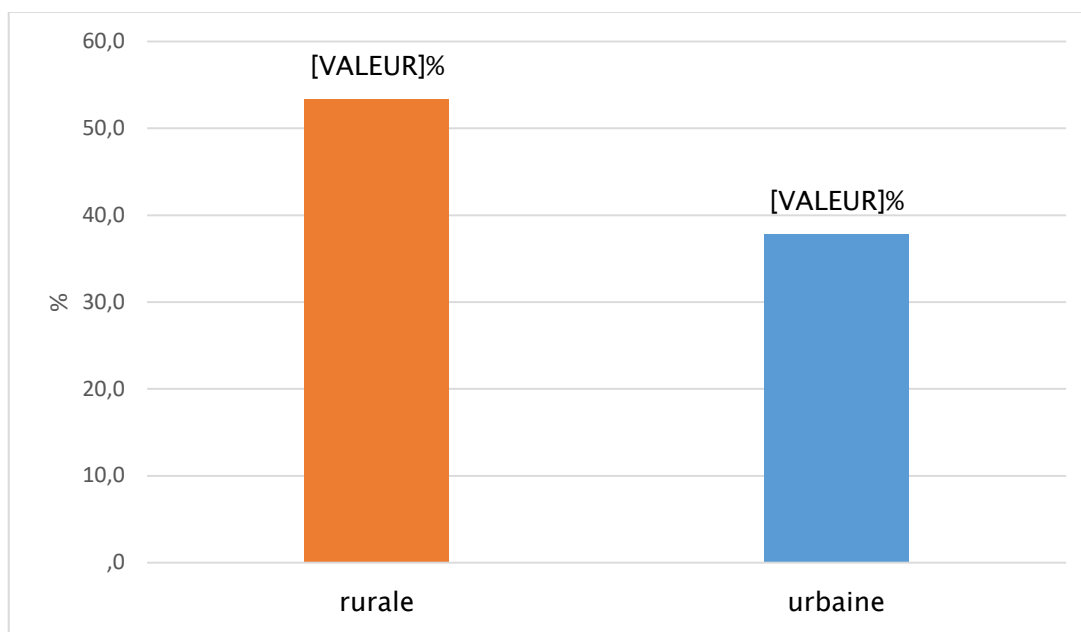


Figure 2 : Répartition des patientes selon l'origine géographique.

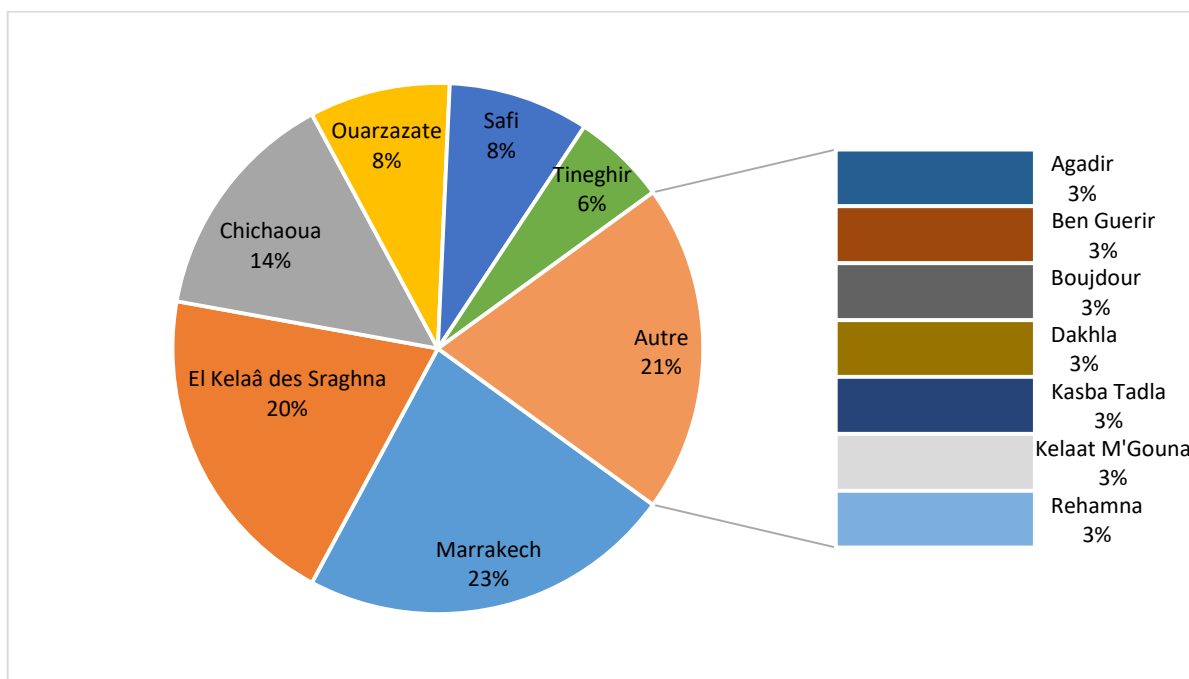


Figure 3 : Répartition des patientes selon les villes de résidence.

3. Situation familiale :

Le nombre de femmes mariées était de 37 (82%) et les patientes célibataires étaient au nombre de 2 (5%) (figure n°4).

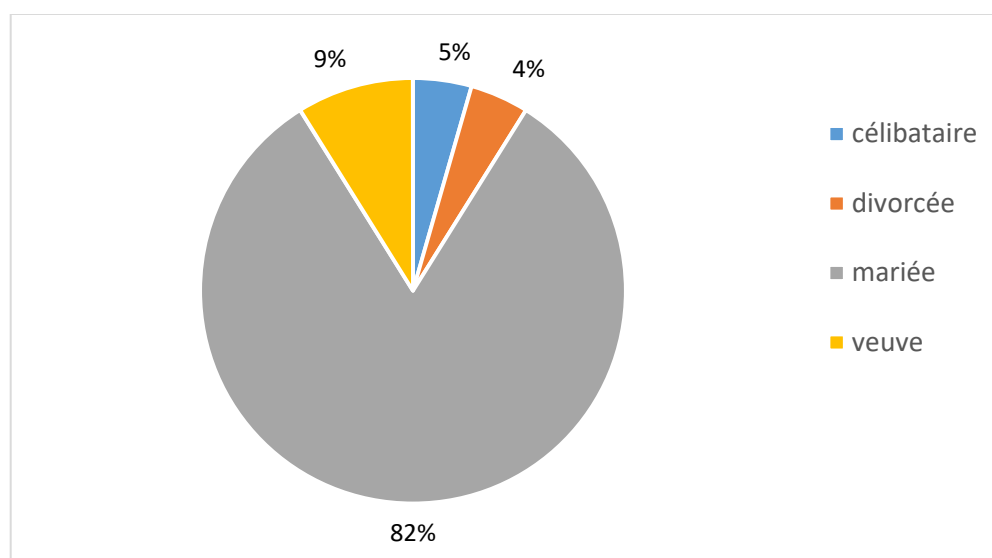


Figure 4 : répartition des patientes selon le statut familial.

4. Age :

L'âge moyen dans notre série était à 48.62 ans avec une médiane d'âge de 47 ans.

Avec des extrêmes de 31 ans et 76 ans (figure n°5). % de patiente était âgé <35ans.

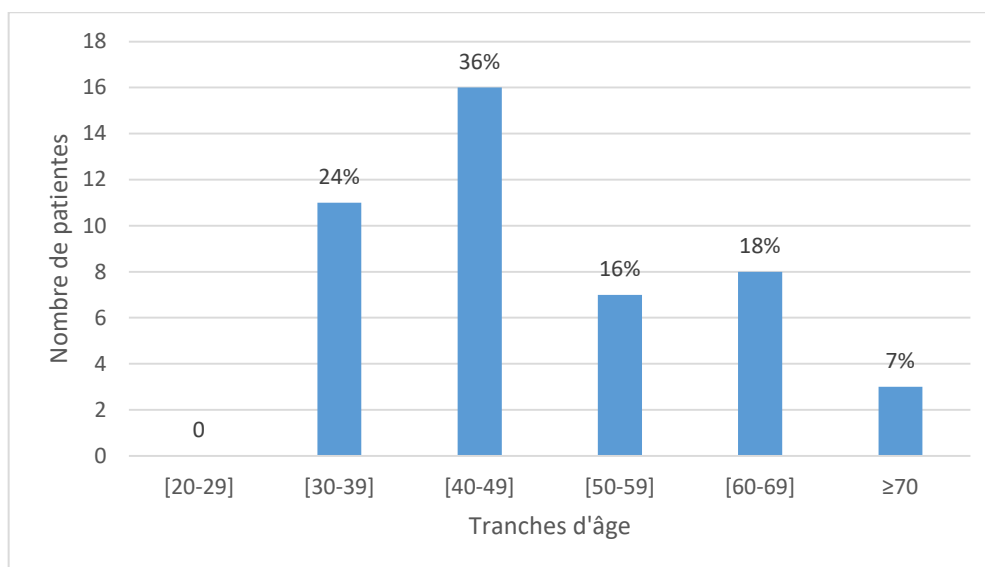


Figure 5 : Répartition des patientes en fonction des tranches d'âge.

5. Parité :

Les multipares et les grandes multipares représentent la majorité avec un pourcentage de 67%, alors que les nullipares représentaient 11% de l'échantillon étudié, (tableau n°1).

Tableau I : Répartition des patientes selon la parité.

Parité		Fréquence	Pourcentage (%)
Nullipares	Mariées	4	8,88
	Célibataires	2	4,44
Paucipares (≤ 2 enfant)		9	20,0
Multipares (3-4 enfants)		17	37,77
Grande multipares (> 4 enfants)		13	28,88
Total		45	100

6. Age des premières règles :

L'âge moyen de la ménarche était de 14 ans avec des extrêmes de 12 ans et 17 ans (tableau n°2). Ce paramètre ne fait pas retrouvé chez 28 de nos patientes

Tableau II : répartition des patientes selon l'âge des premières règles.

Age	Fréquence	Pourcentage (%)
≤12 ans	4	23.53
>12 ans	13	76.47
Total	17	100

7. Statut hormonal et âge de la ménopause :

Les patientes ménopausées ont représenté 42.20% des cas (19 patientes). L'âge de la ménopause a été compris entre 36 ans et 63 ans, avec une moyenne d'âge de 50.21 ans. 7 patientes ont eu une ménopause tardive au-delà de 50 ans soit 36.84% des patientes ménopausées (figure n°6).

Les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic ont représenté 40% des cas (18 patientes).

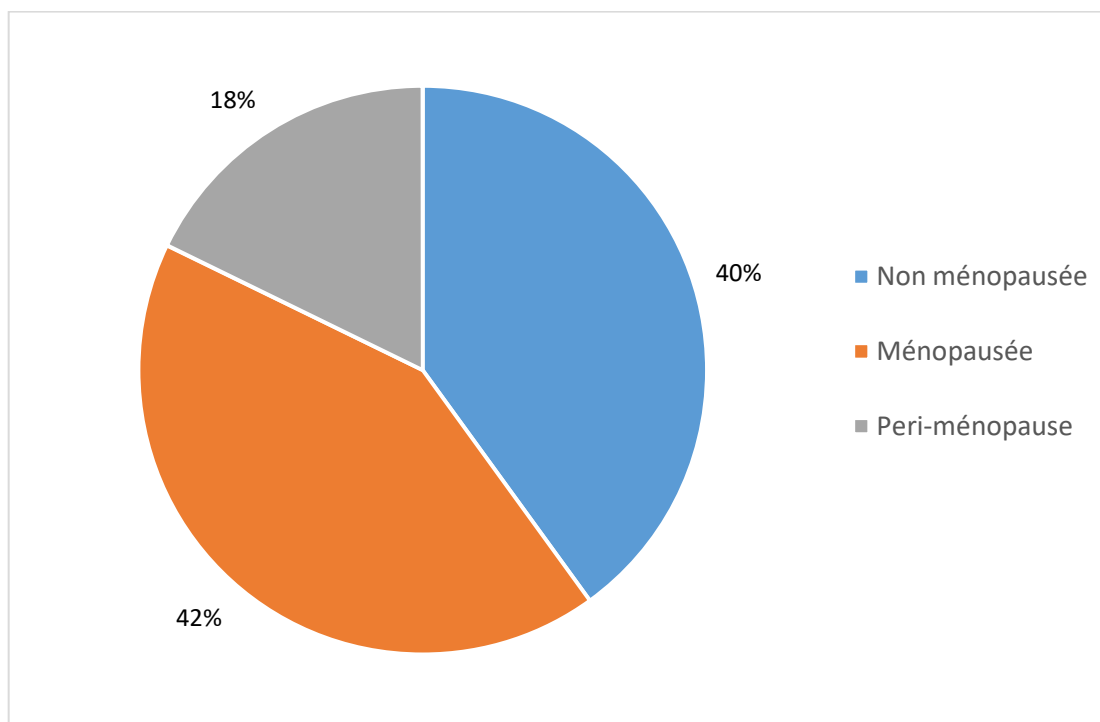


Figure 6 : Répartition des patientes selon le statut ménopausique

8. Antécédents

Pour la présente étude, l'interrogatoire a révélé 5 cas d'antécédents familiaux de cancer de sein ce qui représente 11.11% des cas :

Un antécédent familial de cancer de sein au premier degré (mère, sœur, fille) a été trouvé chez 2 patientes.

Un antécédent familial de cancer de sein au deuxième degré (tante, grande mère) a été trouvé chez 3 patientes.

Chez 2 autres patientes a été trouvé la notion d'un antécédent de tumeur cérébrale chez un oncle.

Aucun antécédent personnel de cancer gynéco-mammaire n'a été rapporté.

Le tableau III résume les autres antécédents de nos patientes ;

Antécédent médicaux	Antécédent chirurgicaux
-Diabète : 6 cas (13.33%) -Hypertension artérielle (HTA) : 4 cas (8.89%) -Contraception orale : 21 cas (46.66%) -Tabac : 1 cas (2.22%) -Traitement hormonal substitutif (THS) : 1 cas (2.22%)	-Cholécystectomie : 1 cas -Goître : 1 cas -Polypectomie : 1 cas -Appendicectomie : 1 cas

Tableau III : Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux

9. Facteurs de risque divers :

Il nous était difficile d'étudier certains paramètres et facteurs (régime alimentaire, exposition aux radiations, allaitement maternel, âge du 1^{er} rapport sexuel, âge de la première grossesse) qui ne figuraient pas dans les dossiers.

Tableau IV : Récapitulatif des facteurs de risque épidémiologiques

Antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ou utérus	5 patientes (11%)
Age des ménarches précoces ≤ 12 ans	4 patientes (9%), 28 manquants (62%)
Ménopause tardive >50ans	7 patientes (16%)
Nullipares	6 patientes (13%)
Traitement hormonal substitutif	1 patiente (2%)

II. DONNEES DIAGNOSTIQUES :

1. Délai de consultation :

L'intervalle de diagnostic a été précisé chez 41 patientes. La consultation a eu lieu dans 51% avant 6 mois dès la constatation de l'anomalie mammaire (tableau n°V). Le délai moyen était de 9.21 mois. Les extrêmes étaient de 25 jours et 2 ans.

Tableau V : Intervalle de diagnostic

Intervalle de diagnostic (mois)	Fréquence	Pourcentage (%)
< 3	1	2
[3-6]	20	49
[6-12]	15	37
> 12 mois	5	12
Total	41	100

2. Circonstances de diagnostic :

L'autopalpation d'un nodule a été retrouvée chez 34 patientes (83%) (figure n°7).

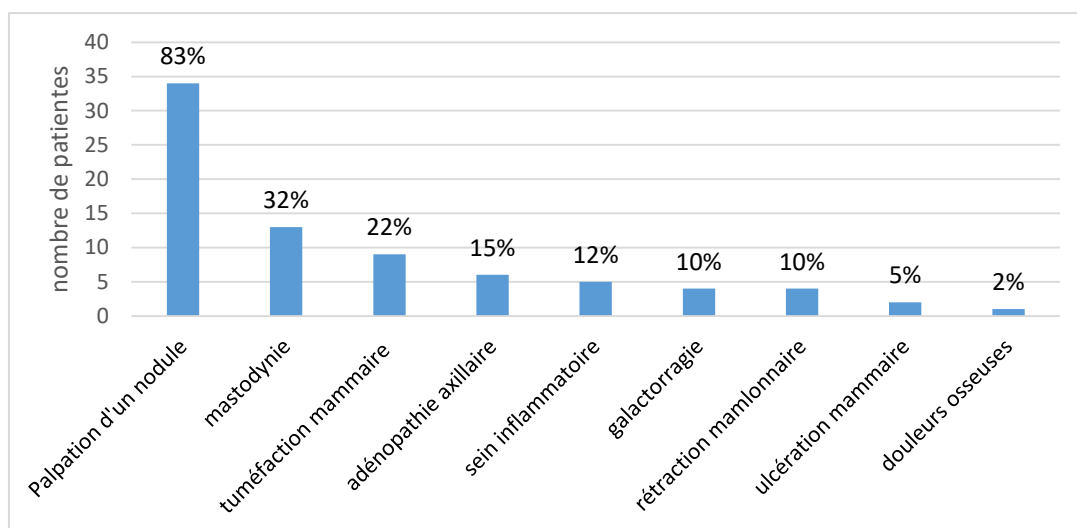


Figure 7 : Circonstances de découverte.

3. Localisation de la tumeur :

3.1. Siège de la tumeur :

Le sein droit était le plus atteint avec une fréquence de 48.9% ; on note également quatre cas de cancer de sein bilatéral (8.9%) (tableau n°VI).

Tableau VI : siège de la tumeur.

Siège de la tumeur	Fréquence	Pourcentage (%)
Sein droit	22	48,9
Sein gauche	19	42,2
bilatéral	4	8,9
Total	45	100,0

3.2. Quadrant :

La répartition par quadrant a été précisée chez 27 patientes (60%). On note que les tumeurs qui siègent au niveau du quadrant supéro-externe et à cheval entre deux quadrants représentent 66% des cas (figure n°8).

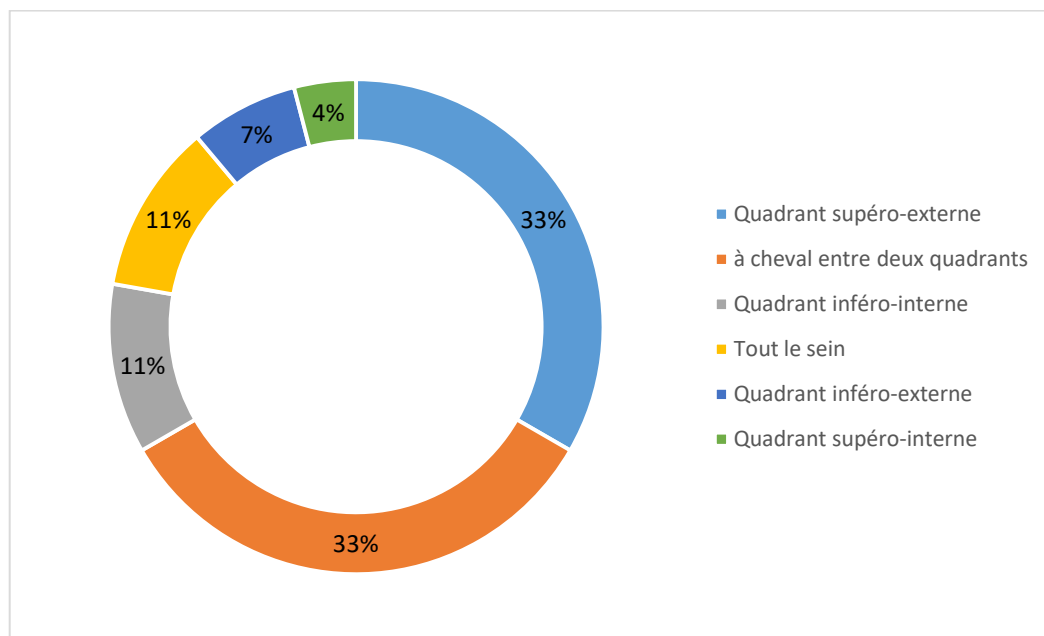


Figure 8 : Répartition par quadrants.

4. Signes cliniques :

Nous avons constaté la prédominance des nodules du sein à 44% par rapport aux autres signes tardifs chez nos patientes étudiées (tableau n°VII).

Tableau VII : répartition selon les signes retrouvés à l'examen clinique.

Signes Cliniques	Fréquence	Pourcentage (%)
Nodule Du Sein	20	44%
Cicatrice d'intervention Chirurgicale	18	40%
Peau D'orange	6	13%
Mamelon Rétracté	5	11%
Ulcération Mammaire	4	9%
Signes Inflammatoires	2	4%
Asymétrie Mammaire	1	2%
Sein Douloureux	1	2%

5. Taille clinique de la tumeur :

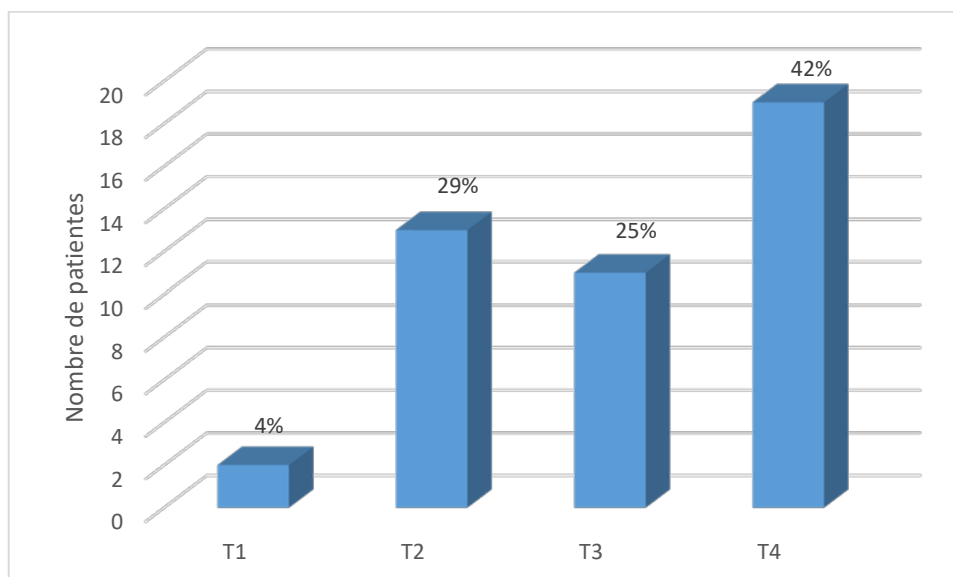


Figure 9 : répartition selon la taille tumorale clinique selon la classification TNM (Annexe n°2)

Les tumeurs classées cT4 ont été prédominantes à 42.2%.

6. Statut des ganglions axillaires

Selon l'examen clinique du creux axillaire, nous avons noté la prédominance des N1.

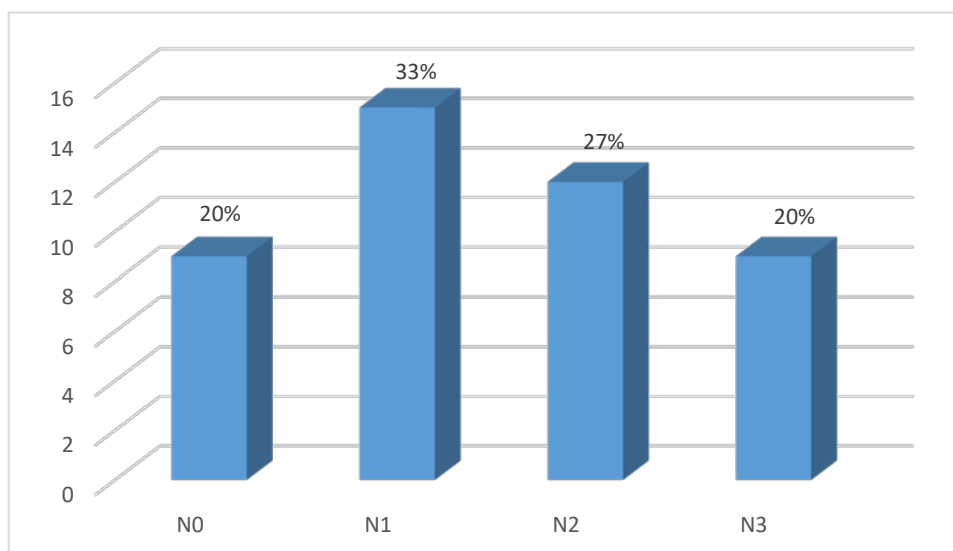


Figure 10 : Ganglions cliniquement palpables selon la classification TNM (Annexe n°2).

7. Examens para cliniques–diagnostique :

7.1. Echo-Mammographie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie complétée au besoin par une échographie mammaire. 80% des lésions mammographiques étaient ACR 5 selon la classification ACR, suivie par les lésions ACR4 dans 9 cas (20%) (figure n°11).

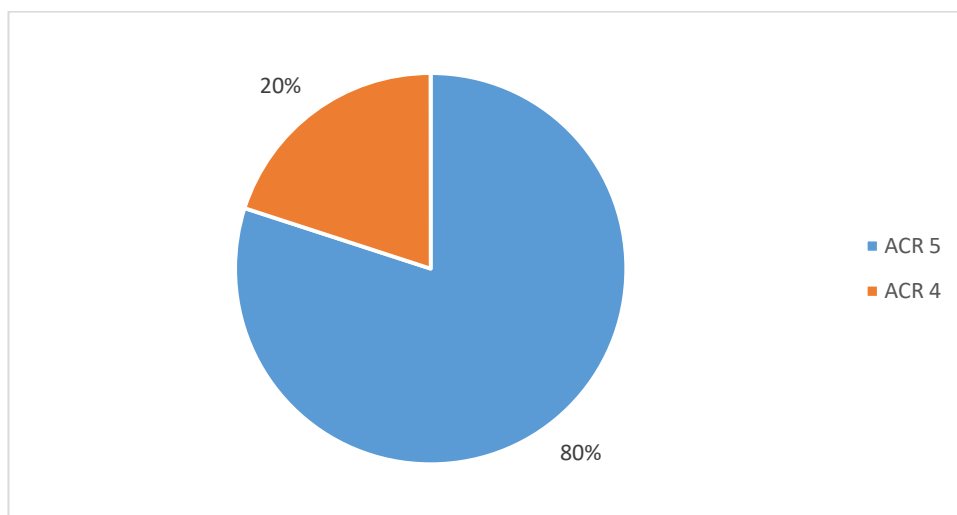


Figure 11 : répartition des cas selon la classification ACR

7.2. Biopsie mammaire :

Dans notre étude, la microbiopsie au trocut était faite chez 32 patientes (78%) (tableau n°VIII). La technique de biopsie ne fut pas précisée chez 4 patientes.

Tableau VIII : répartition selon la modalité de confirmation histologique

Technique de biopsie	Fréquence	Pourcentage (%)
Microbiopsie	32	78,04
Examen extemporané	6	14,63
Biopsie chirurgicale	3	7,31
Total	41	100,0

8. Caractéristiques anatomopathologiques :

8.1. Type histologique :

Le type anatomopathologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant chez 44 cas (97,8%). Le carcinome lobulaire infiltrant était retrouvé chez une seule patiente (figure n°12).

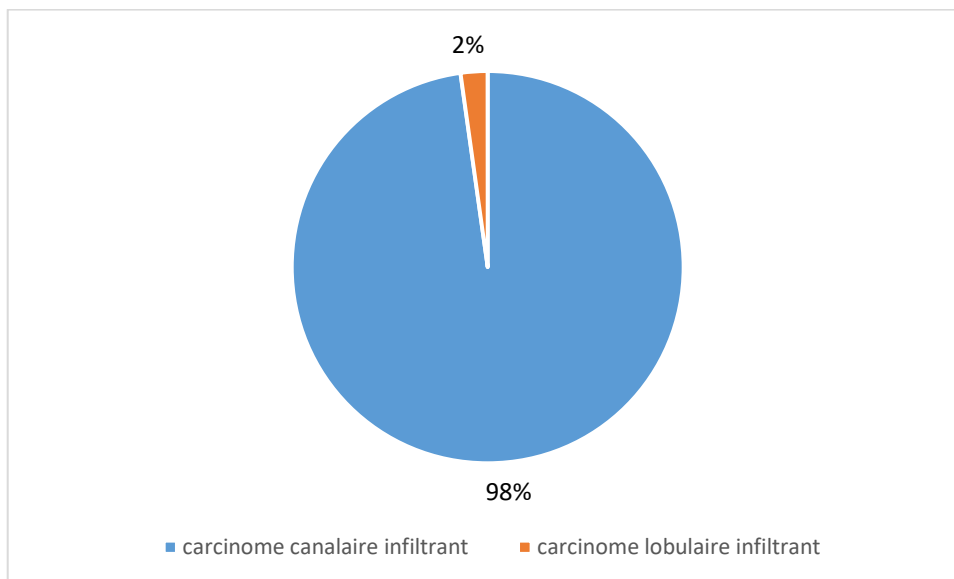


Figure 12 : Répartition selon le type histologique

8.2. Grade SBR :

Dans notre série, 36% des patientes étaient classées SBR III (figure n°13).

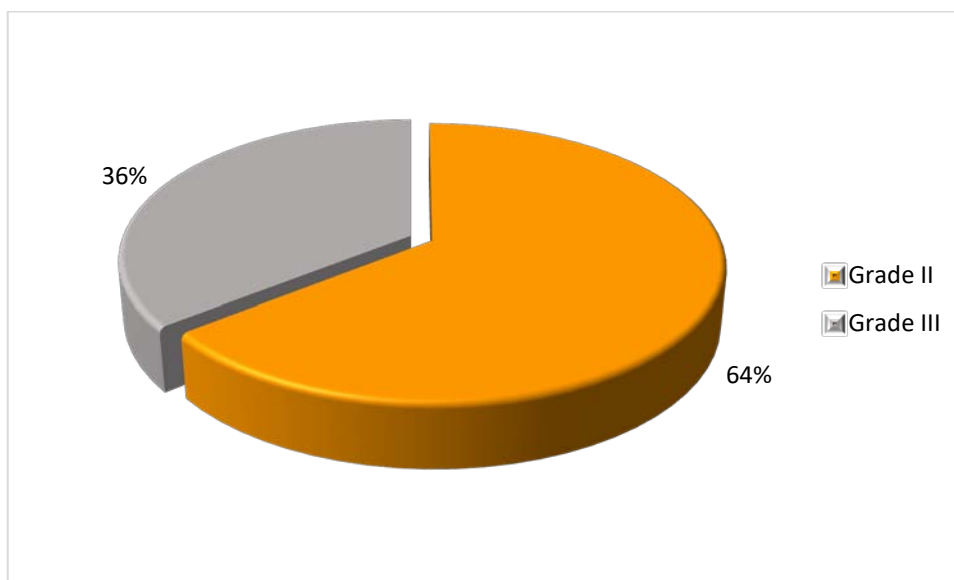


Figure 13 : répartition selon le grade SBR.

8.3. Emboles Vasculaires :

Dans notre série, les emboles vasculaires étaient présents dans 66% des cas (figure n°14).

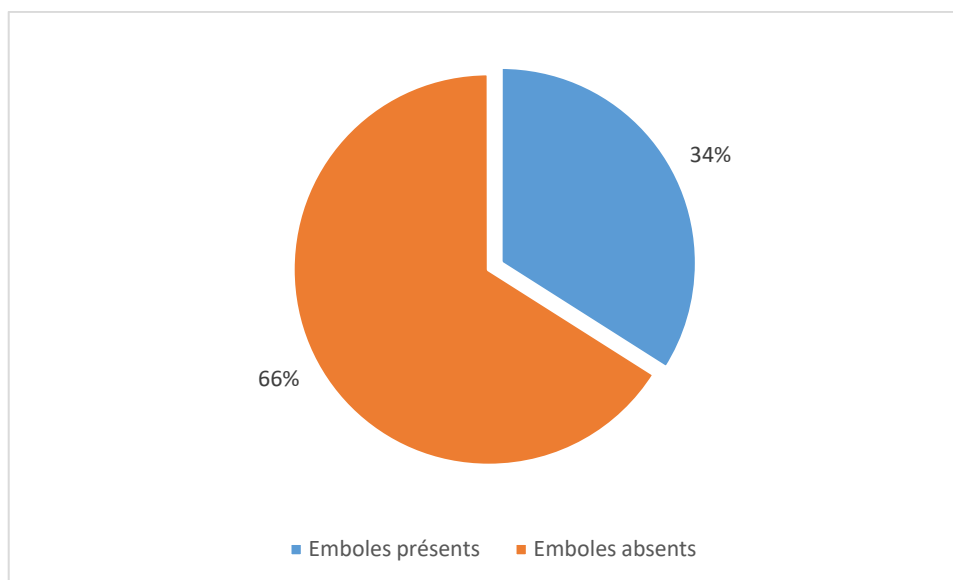


Figure 14 : répartition selon la présence ou absence d'emboles vasculaires

8.4. Statut des récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux (RH) étaient retrouvés chez 55.5% des patientes contre 44.4% de récepteurs hormonaux négatifs (figure n°15).

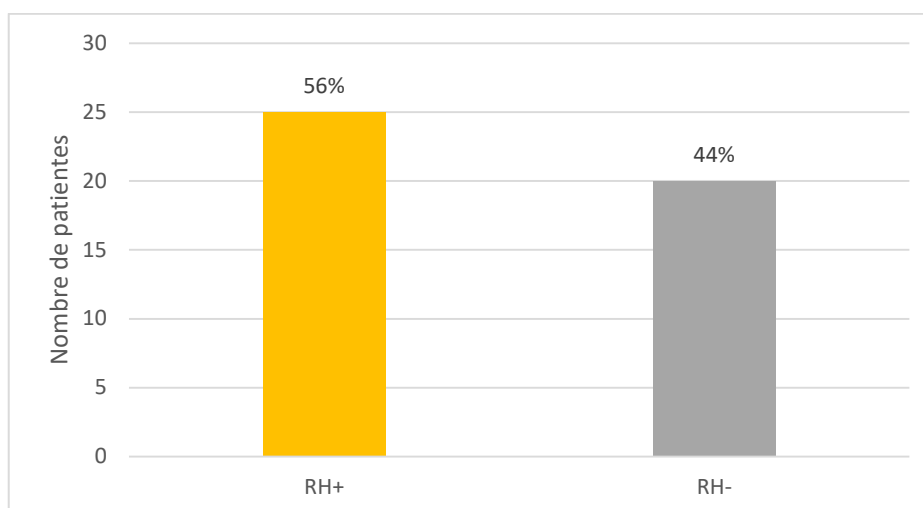


Figure 15 : Répartition des patientes en fonction de la positivité ou négativité des RH

L'expression des récepteurs à l'œstrogène (RE) était retrouvée dans 55.4% ; l'expression des récepteurs à la progestérone (RP) était retrouvée dans 51.1% (tableau n°IX).

Tableau IX : Corrélation de l'expression des RH

Récepteurs hormonaux	Fréquence	Pourcentage (%)
RE+RP+	23	51,1
RE-RP-	20	44,4
RE+RP-	2	4,4
RE-RP+	0	0
Total	45	100,0

8.5. Statut de l'oncogène HER2 :

Le statut HER2 a été recherché chez 100% des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2 positif via un examen par immunohistochimie (IHC) chez 39 patientes, soit 86.7% de la population étudiée. Un test supplémentaire par méthode d'hybridation « in situ » par fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 5 autres patientes chez qui l'IHC retrouvait une expression à 2+.

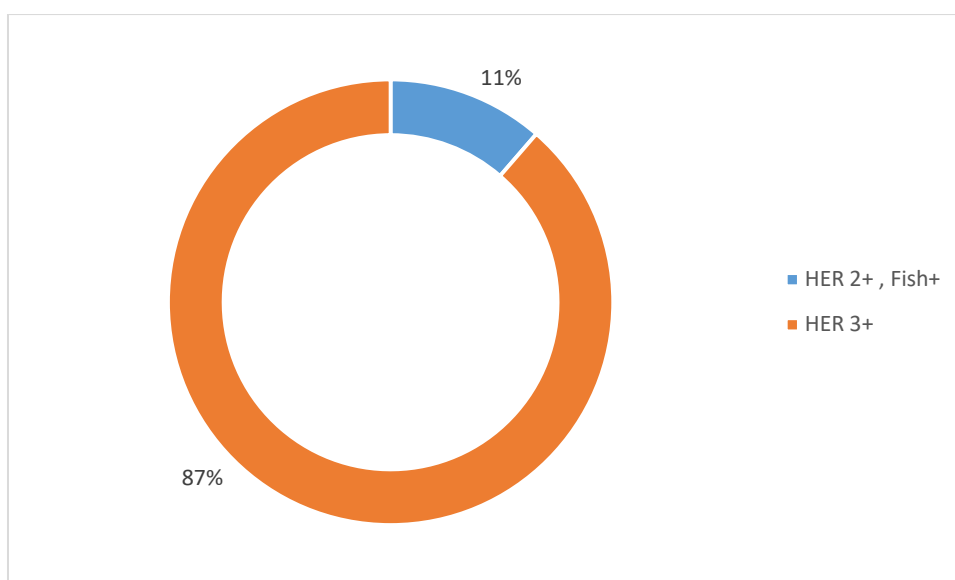


Figure 16 : répartition selon la surexpression de HER2

8.6. Ki 67 :

Antigène nucléaire KI67 a été réalisé chez 21 patientes (46.6%).

Tableau X : répartition des patientes selon la valeur de l'antigène Ki 67.

Ki 67	Fréquence	Pourcentage (%)
<15%	4	19,05
>15%	17	80,95
Total	21	100

9. Bilan d'extension :

9.1. Radiologique

Un bilan d'extension, comprenant une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse, est systématique à la recherche de métastases. Une TDM Thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez 27 patientes. Les métastases retrouvées au moment du diagnostic de stade métastatiques sont réparties sur les figures n° 17 et 18. Il convient de souligner que les pourcentages de sites métastatiques ne totalisent pas 100% en raison du chevauchement.

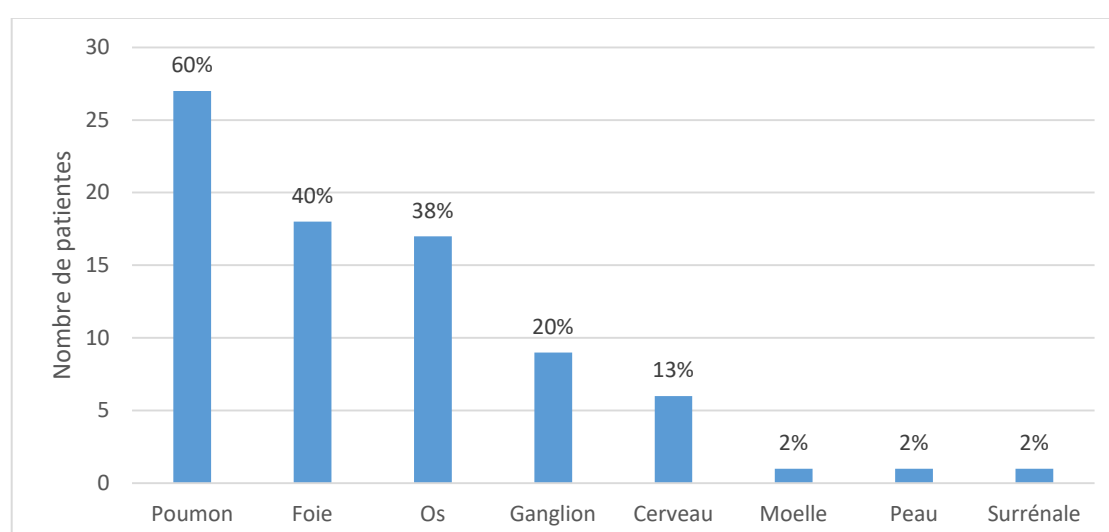


Figure 17 : Répartition des métastases en fonction du siège.

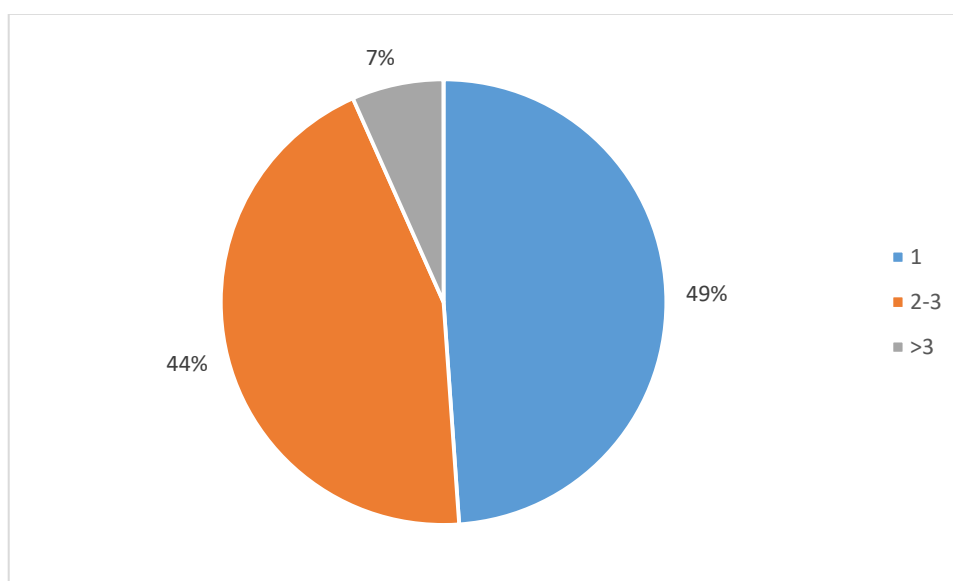


Figure 18 : répartition selon le nombre de site métastatique

9.2. Biologique

Dosage du CA 15-3

Le dosage de CA15-3 n'a été effectué que chez 19 patientes soit 42.2% des cas, le résultat était élevé chez 9 patientes soit 47% des examens réalisés.

Tableau XI : Répartition selon les résultats de CA15-3

dosage du CA15-3	Fréquence	pourcentage (%)
> 30Ui/ml	9	47%
<30Ui/ml	11	58%
Total	19	100%

III. DONNEES DU TRAITEMENT :

1. Chirurgie :

1.1. Chirurgie du sein :

Au cours de la présente étude, nous avons colligé 31 patientes (68.89%) qui ont bénéficié d'une chirurgie mammaire (figure n°19).

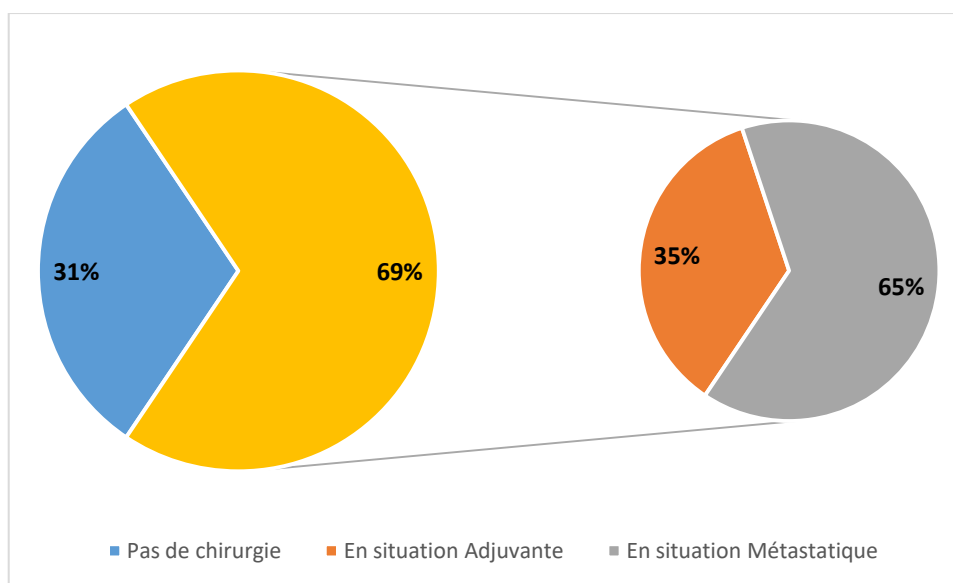


Figure 19 : répartition des patientes en fonction de la réalisation ou non d'une chirurgie

Un traitement radical par mastectomie plus curage des ganglions axillaires a été entrepris chez 28 patientes (90,32%), et seulement 9.68% (3 patientes) ont bénéficié d'un traitement conservateur par tumorectomie (figure n°20).

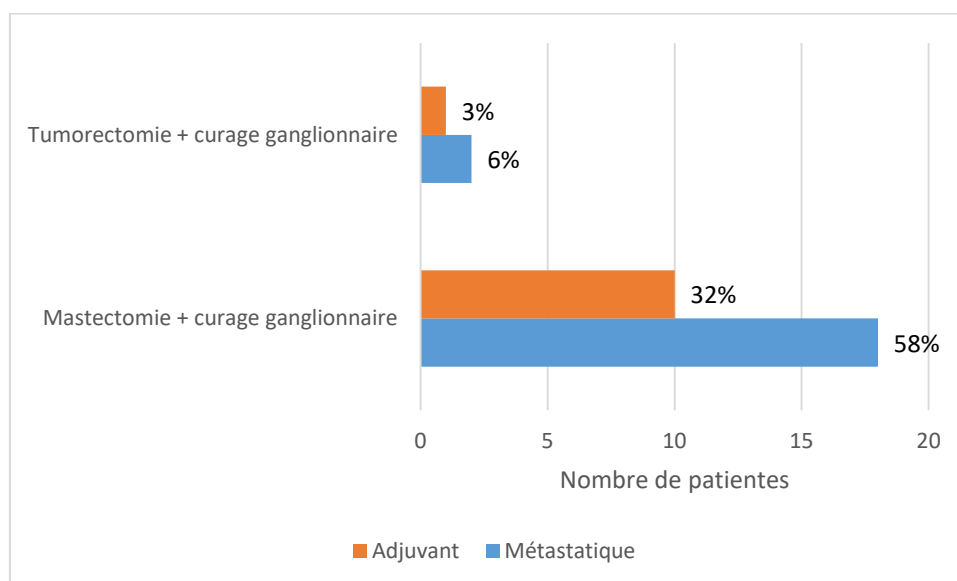


Figure 20 : répartition des cas selon le geste chirurgical.

Le curage axillaire était positif (N+) dans 74.19% des cas (chez 23 patientes ; 7 en métastatique et 16 en adjuvant), et négatif (N-) dans 25.08 % des cas (chez 8 patientes ; 4 en adjuvant et 4 en métastatique).

Les marges d'exérèse chirurgicale étaient saines pour la totalité des chirurgies réalisées.

Parmi les patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical, 8 (25.81%) patientes ont débuté leurs séquences thérapeutiques par une chimiothérapie première. A noter que 35,48% des patientes ont rechuté après un traitement chirurgical en situation adjuvante (tableau n°XII).

Chirurgie	Métastatique	Adjuvant	Total	Pourcentage (%)
avant traitement systémique	13	10	23	74,19
après traitement systémique	7	1	8	25,81
Total	20	11	31	100,00
Pourcentage (%)	64,52	35,48	100,00	

Tableau XII : temps de la chirurgie par rapport au traitement systémique

1.2. Chirurgie des métastases :

Une chirurgie des métastases a été pratiquées chez 5 (13.33%) patientes (figure n°21) ;

2 patientes ont eu un acte chirurgical au niveau du rachis type laminectomie ;

1 patiente a eu une chirurgie rachis et une réduction d'une fracture humérale pathologique ;

2 patientes chirurgie ganglionnaire a bute diagnostique ;

1 patiente chirurgie d'une métastase cérébrale compliquée d'hypertension intracrânienne.

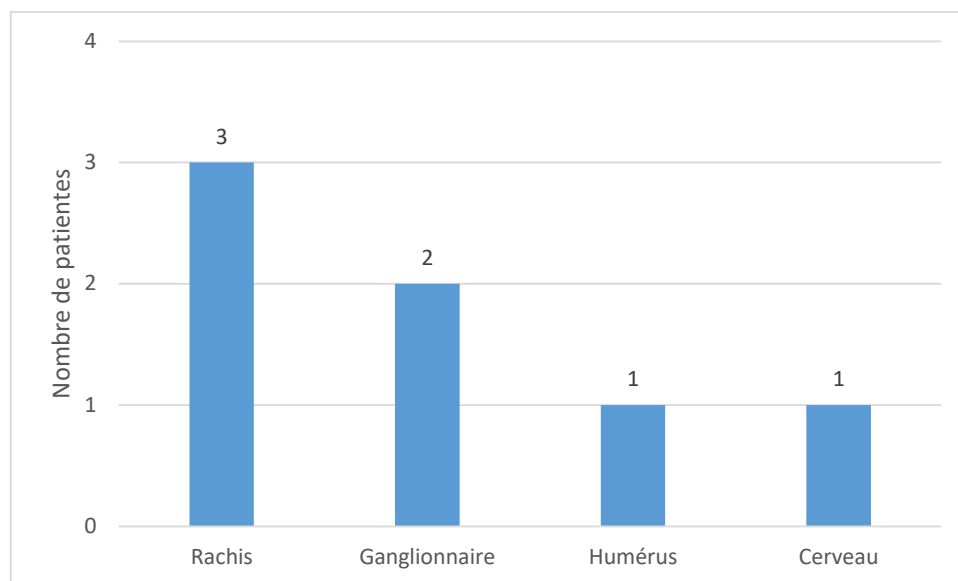


Figure 21 : répartition selon les sites métastatiques bénéficiant d'un traitement chirurgical.

Le type histologique était l'adénocarcinome moyennement différencié d'origine mammaire dans les 5 cas.

La recherche de l'antigène HER2 était faite chez 3 patientes.

Une patiente a présenté un virage de l'expression de l'antigène HER2 qui est devenu positif alors que la tumeur mammaire primitive ne l'exprimait pas avant.

2. Radiothérapie :

2.1. Métastases :

Une radiothérapie des localisations métastatiques a été réalisée chez 15 (33.33%) patientes (figure n°22).

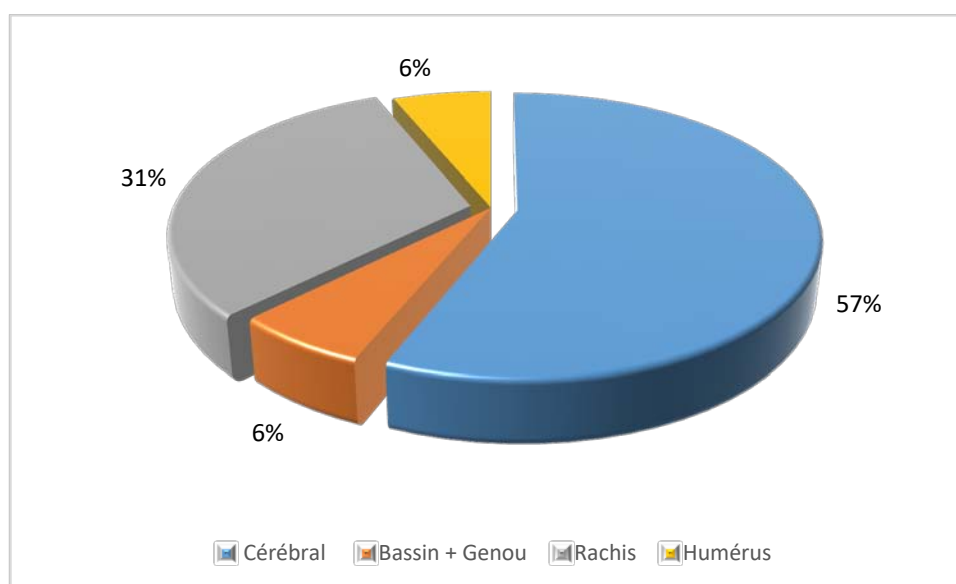


Figure 22 : répartition selon le site métastatique bénéficiant d'une radiothérapie

3. Hormonothérapie :

La recherche des RH dans les pièces opératoires était systématique.

7 patientes ont bénéficié d'un traitement hormonal soit 15.56% des cas (tableau n° XIII).

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

Tableau XIII : Répartition des patientes selon leur traitement hormonal entrepris

traitement hormonal	adjuvant	métastatique	Total	Pourcentage (%)
Létrozole	1	2	3	42,86
Tamoxifène	1	2	3	42,86
Tamoxifène /Létrozole	0	1	1	14,29
Total	2	5	7	100
Pourcentage (%)	28,57	71,43		

4. Chimiothérapie

La chimiothérapie néoadjuvante était prescrite chez 7 patientes (30.4%). Celle adjuvante était prescrite chez 23 patientes (78.2%).

4.1. Traitement néo-adjuvant et protocole de chimiothérapie :

Une chimiothérapie néoadjuvante a été administrée chez 7(15.60%) patientes.

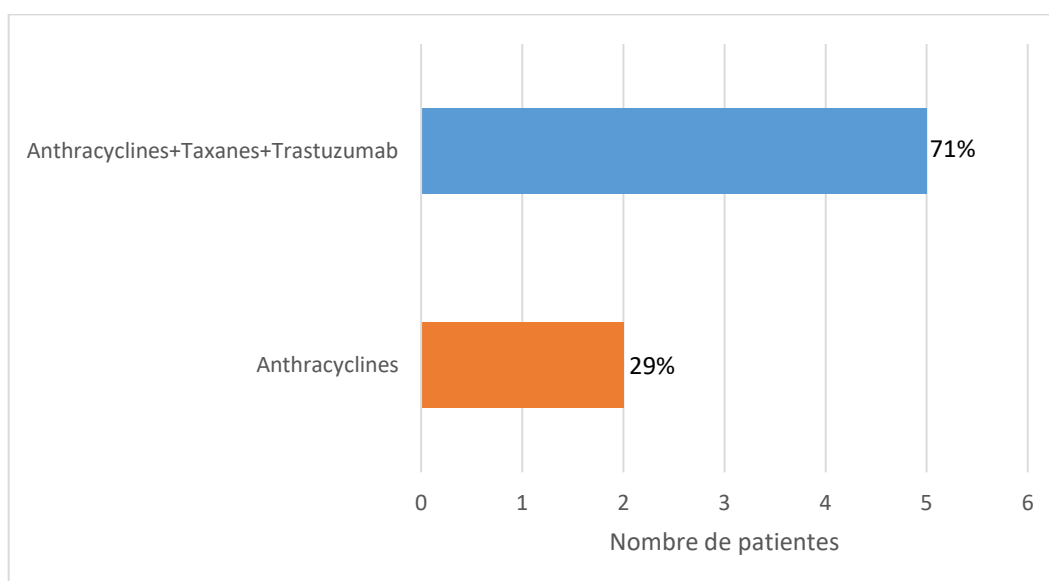


Figure 23 : Protocoles de chimiothérapie en traitement du cancer du sein en néoadjuvant

Une chimiothérapie néoadjuvante par anthracyclines seuls a été administrée à 2 patientes, à base de Doxorubicine selon le protocole AC60. 5 patientes ont bénéficié d'un traitement séquentiel à base d'anthracyclines, taxanes et Trastuzumab selon le protocole AC60 suivie de Docetaxel+Trastuzumab (figure n°24).

4.2. Traitement adjuvant et protocole de chimiothérapie :

Une chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 23 patientes. 12 patientes ont bénéficié d'un traitement séquentiel à base d'anthracyclines, taxanes et Trastuzumab. Les anthracyclines ont été administrées selon le protocole AC60 ou FEC 100 chez 4 patientes, 7 patientes avaient reçu les taxanes (figure n°24).

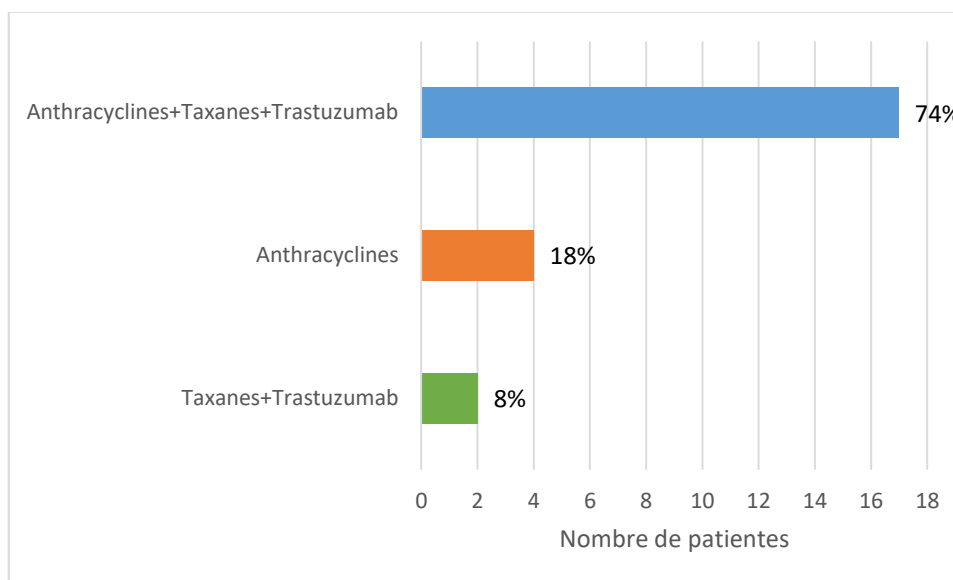


Figure 24 : Protocoles de chimiothérapie en traitement du cancer du sein en adjuvant

Une maintenance par Trastuzumab a été faite chez 17 (37.78%) patientes. Les patientes ont réalisé en moyenne 12 cycles espacés de 3 semaines avec un minimum de 6 cycles et un maximum de 18 cycles (figure n°25). La découverte de métastase était la raisons pour laquelle le Trastuzumab a été arrêté.

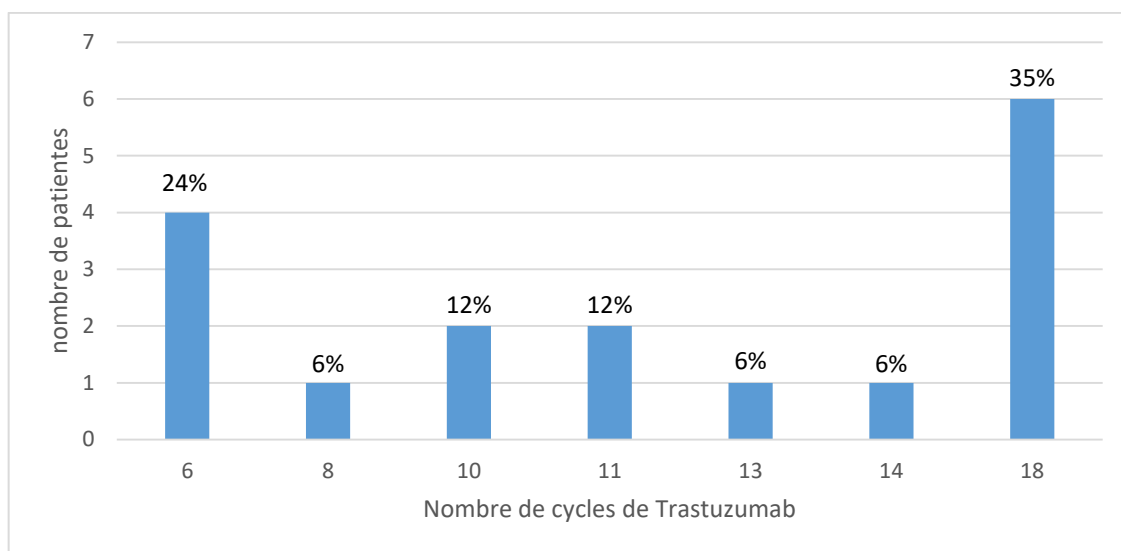


Figure 25 : Nombre de cycles de Trastuzumab en adjuvant durant la période d'analyse

4.3. Traitement en stade métastatique :

Les patientes qui ont reçu un traitement pour leur maladie métastatique étaient au nombre de 41 (91.11%) (figure n°26).

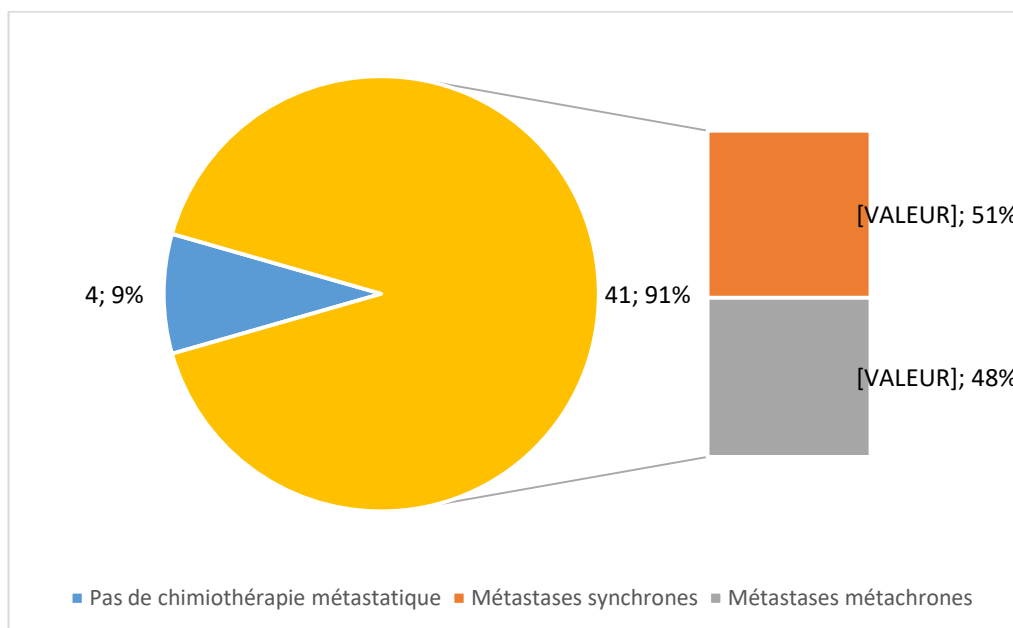


Figure 26 : répartition des patientes bénéficiant d'une chimiothérapie en situation métastatique.

4.3.1. Circonstance de découvertes des métastases :

Tableau XIV : répartition des patientes selon les circonstances de découverte des métastases

Circonstance de découverte des métastases	Fréquence	Pourcentage
Au cours du bilan d'extension initial	22	48,89%
Signe respiratoires	8	17,78%
Signes d'Hypertension intra crânienne	8	17,78%
Examen para clinique de contrôle	7	15,56%
Douleurs osseuses	4	8,89%
Examen clinique	4	8,89%

4.3.2. Chimiothérapie de la première ligne métastatique :

Une chimiothérapie première ligne métastatique a été administrée chez 19 (46.3%) patientes à base de taxanes, Trastuzumab et Pertuzumab selon le protocole (Annexe n°3).

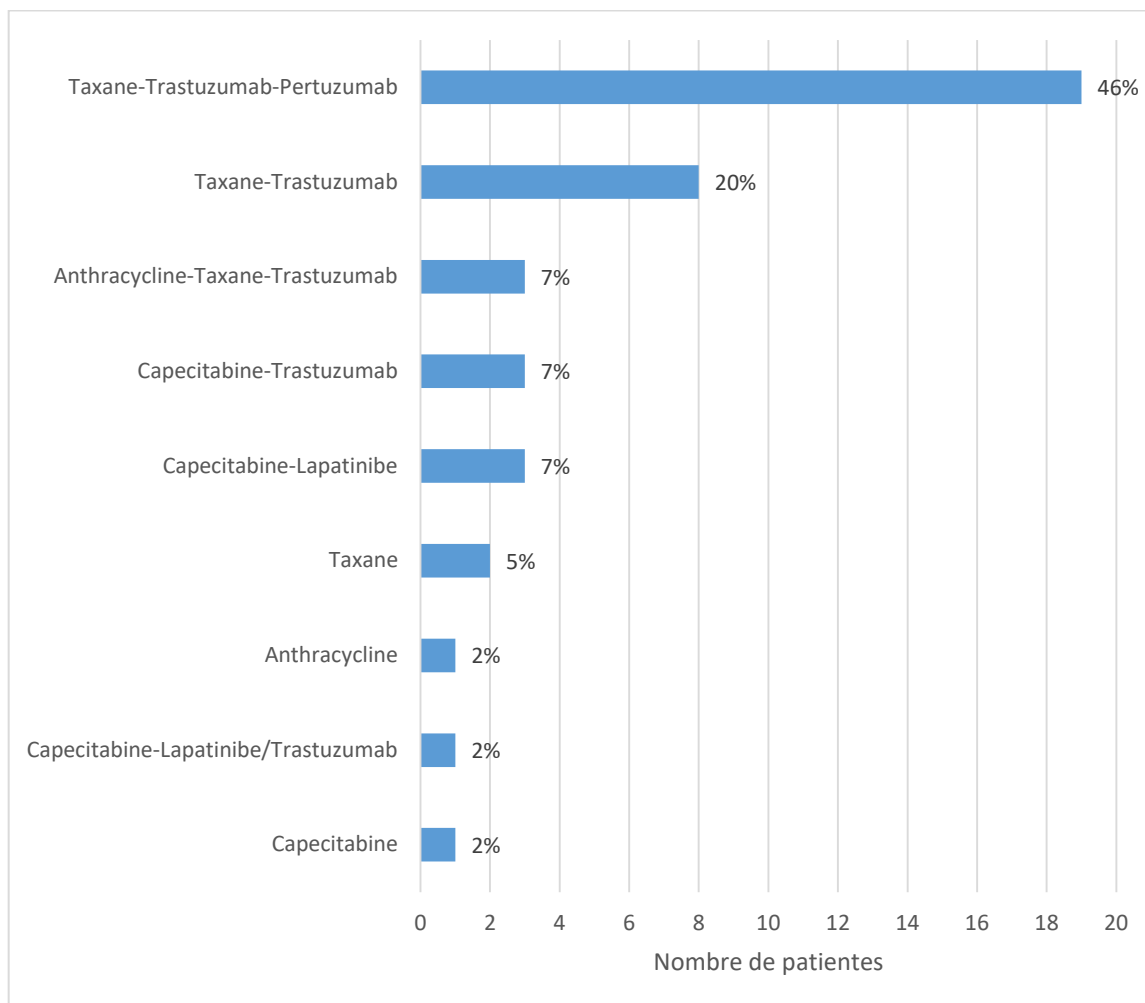


Figure 27 : répartition selon le protocole de chimiothérapie de la première ligne métastatique.

Une maintenance par Trastuzumab ou Trastuzumab–Pertuzumaba a été faite chez 14 patientes (tableau n°XV). La moyenne de cycles de maintenance administré en 1ère ligne métastatique est de 12.57 cycles [1–30] pour le Trastuzumab seul, et 11.85 cycles [3–21] pour le Trastuzumab–Pertuzumab..

Tableau XV : nombre de cycle de maintenance

Traitement de maintenance	Fréquence	Pourcentage
Trastuzumab seul	7	17,07%
Trastuzumab–Pertuzumab	7	17,07%
Total	14	34.14%

4.3.3. Sites de Progression Métastatique :

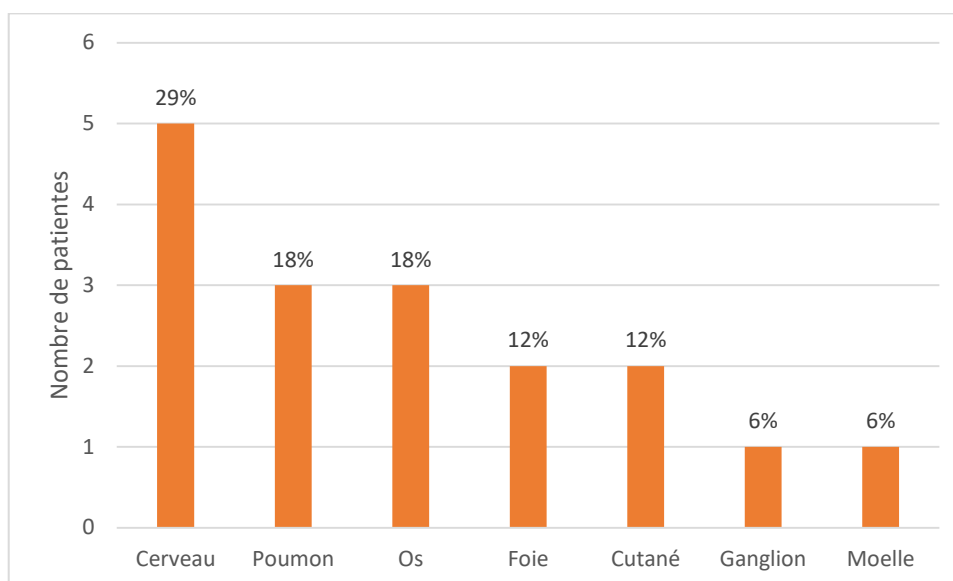


Figure 28 : Répartition des patientes selon le site de progression métastatique.

4.3.4. Chimiothérapie de la deuxième ligne métastatique :

Une chimiothérapie 2ème ligne métastatique a été administrée chez 16 (35.55%) patientes (figure n°29).

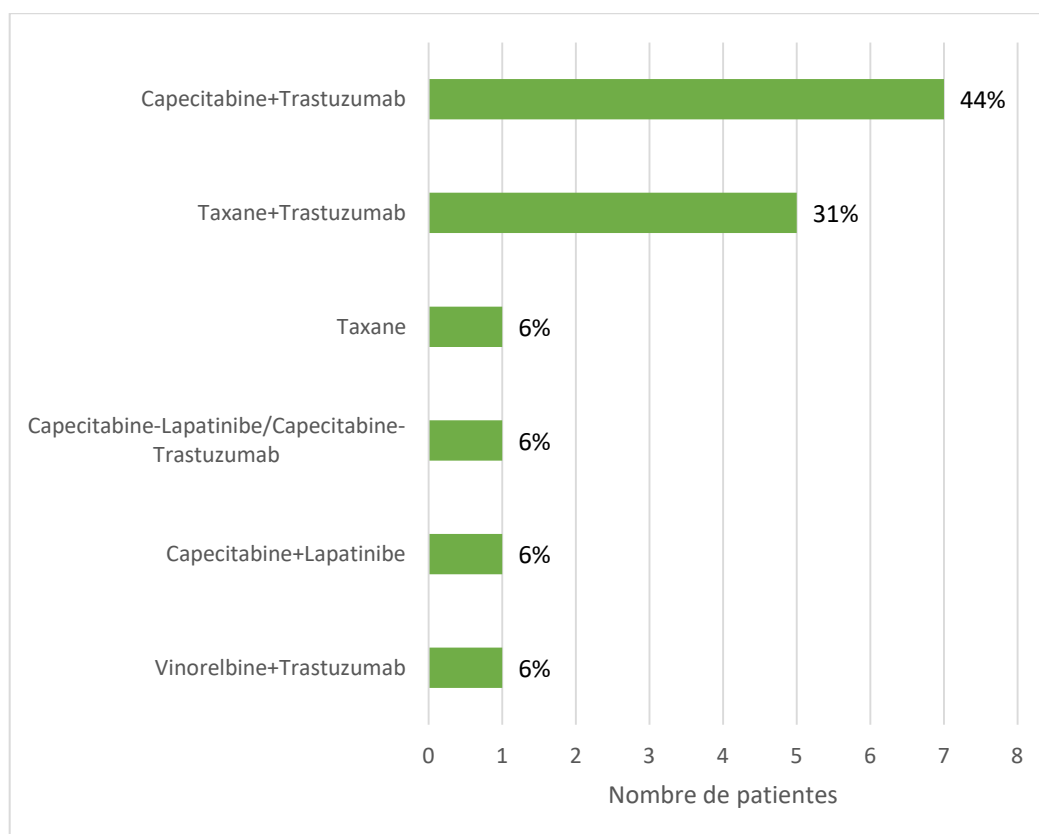


Figure 29 : répartition selon le protocole de chimiothérapie de la deuxième ligne métastatique.

4.3.5. Chimiothérapie de la troisième ligne métastatique :

Une chimiothérapie 3ème ligne métastatique a été administrée chez 4 (8.89%) patientes (figure n°30).

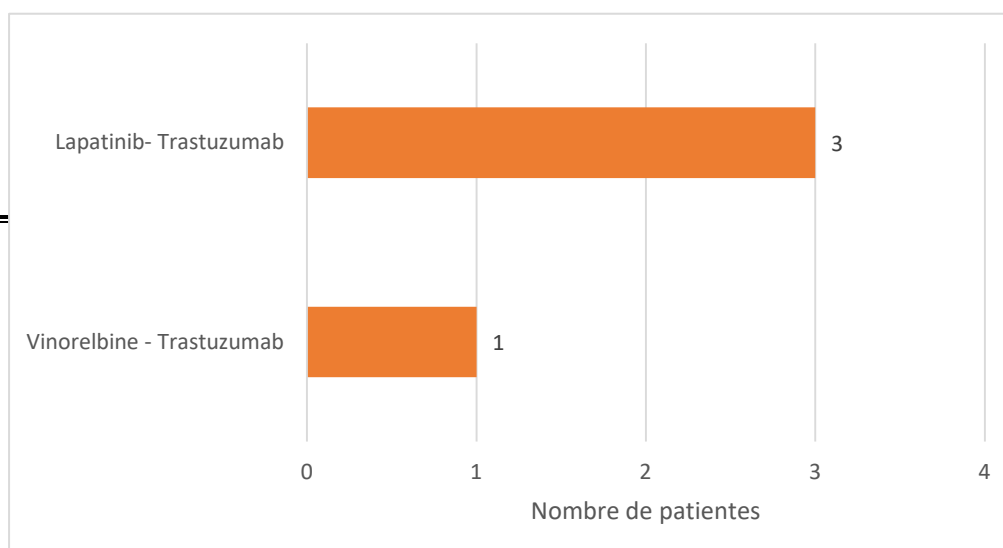


Figure 30 : répartition selon le protocole de chimiothérapie de la troisième ligne métastatique

4.3.6. Chimiothérapie de la quatrième ligne métastatique :

Une chimiothérapie 4ème ligne métastatique a été administrée chez 1 patiente à base d'Alcaloïde de la prévenche+Trastuzumab selon le protocole Navelbine+Trastuzumab.

4.4. Evaluation de la réponse au TTT en stade métastatique

Les tableaux XVI, XVII et XVIII résument l'évaluation de la réponse de la tumeur au traitement par chimiothérapie en 1ère ligne métastatique selon les critères Reponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (cf. Annexe 4).

Tableau XVI : Réponse de la tumeur selon les critères RECIST en 1ère ligne métastatique :
Evaluation de la réponse après 3, 6, 9 et 12 cycles de traitement

	Réponse complète	réponse partielle	Stabilisation	progression
c3	0	14	11	4
c6	0	8	11	7
c9	0	0	4	3
c12	0	0	1	3

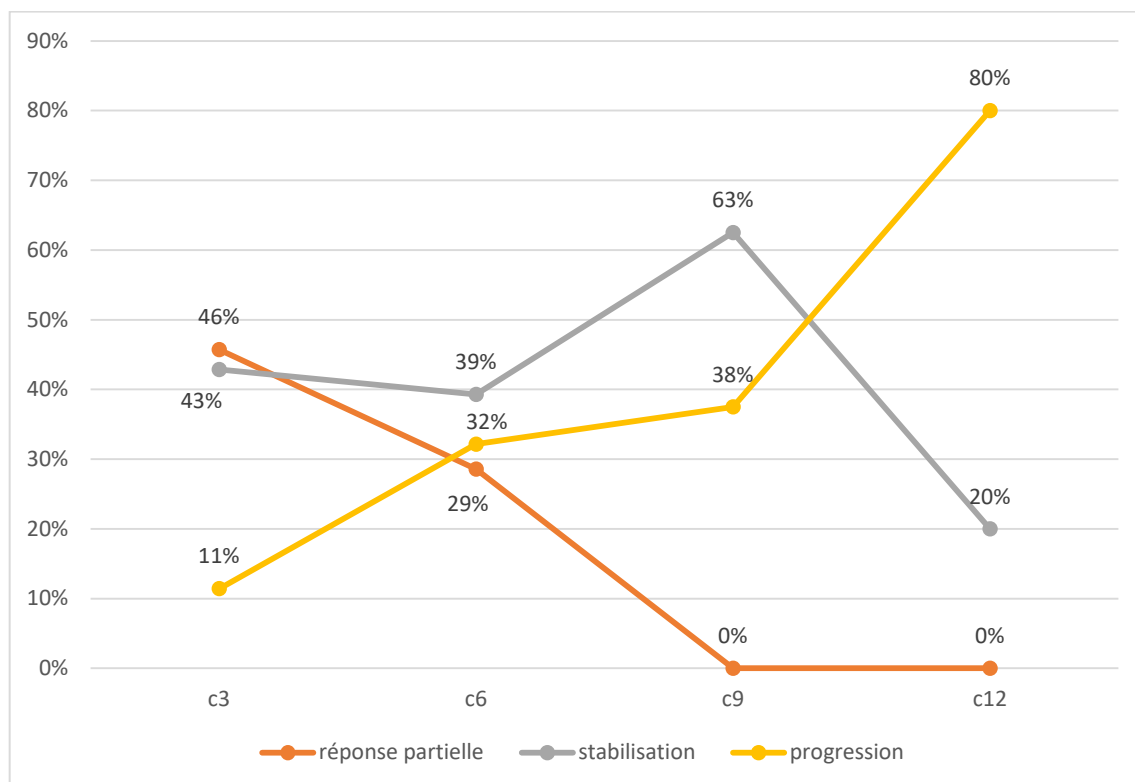


Figure 31 : Réponse de la tumeur selon les critères RECIST en 1ère ligne métastatique : Evaluation de la réponse après 3, 6, 9 et 12 cycles de traitement

Tableau XVII : Réponse de la tumeur selon les critères RECIST en 2ème ligne métastatique : Evaluation de la réponse après 3, 6 et 9 cycles de traitement

	Réponse complète	réponse partielle	stabilisation	progression
c3	0	3	1	7
c6	0	0	1	2
c9	0	0	0	1

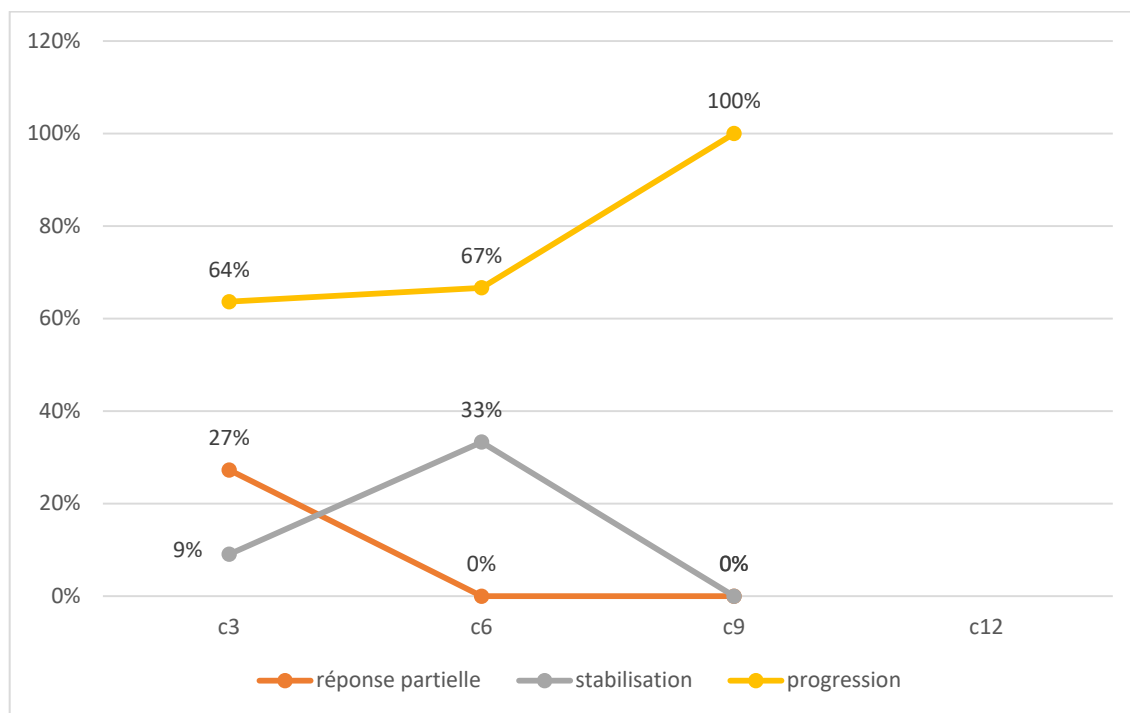


Figure 32 : Réponse de la tumeur selon les critères RECIST en 2ème ligne métastatique : Evaluation de la réponse après 3, 6 et 9 cycles de traitement.

Tableau XVIII : Réponse de la tumeur selon les critères RECIST en 3ème ligne métastatique : Evaluation de la réponse après 3, 6, 9 et 12 cycles de traitement

	Réponse complète	réponse partielle	stabilisation	progression
c3	0	0	0	2
c6	0	0	0	0
c9	0	0	0	0
c12	0	0	0	0

Le Trastuzumab a été instauré dès la première ligne métastatique dans 15 (36.59%) cas, et dans 14 (87.50%) des cas en seconde ligne métastatique. Il a été introduit en 3ème et 4ème ligne chez 100% des cas (figure n°33).

Ainsi, dans 46.37% (19 cas) le Trastuzumab associé au Pertuzumab ont été instaurés dès la première ligne de traitement pour le stade métastatique.

Lors de son introduction en phase métastatique, le Trastuzumab ou Trastuzumab+Pertuzumab est associé à une chimiothérapie dans tous les cas.

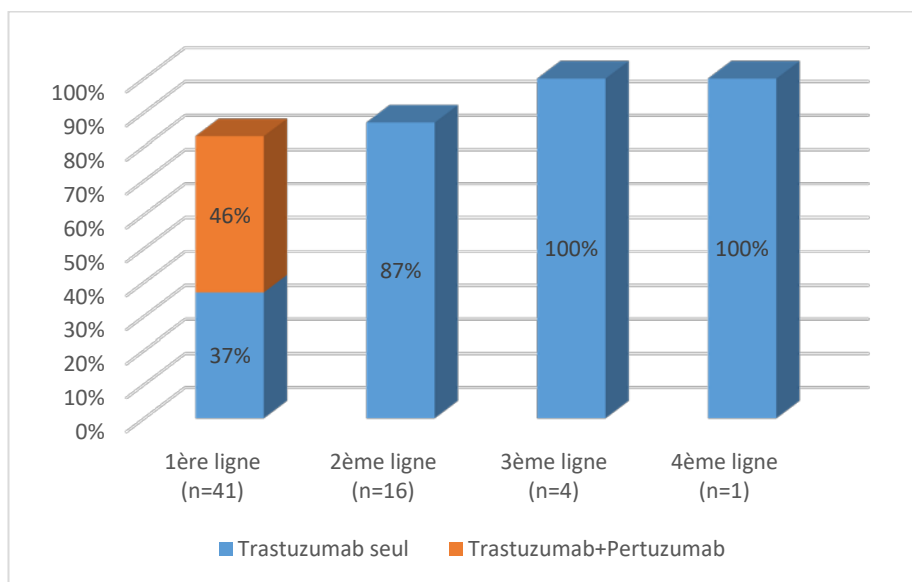


Figure 33 : Répartition des patientes selon la ligne de traitement correspondant à l'instauration du trastuzumab/Pertuzumab pour le stade métastatique

IV. SURVIE :

1. Survie globale :

D'après la représentation graphique de Kaplan Meier, la survie globale médiane est estimée à 42 mois pour le carcinome mammaire métastatique du sein. La probabilité de survie globale à 1 an est de 89% puis elle passe à 40% à 5 ans.

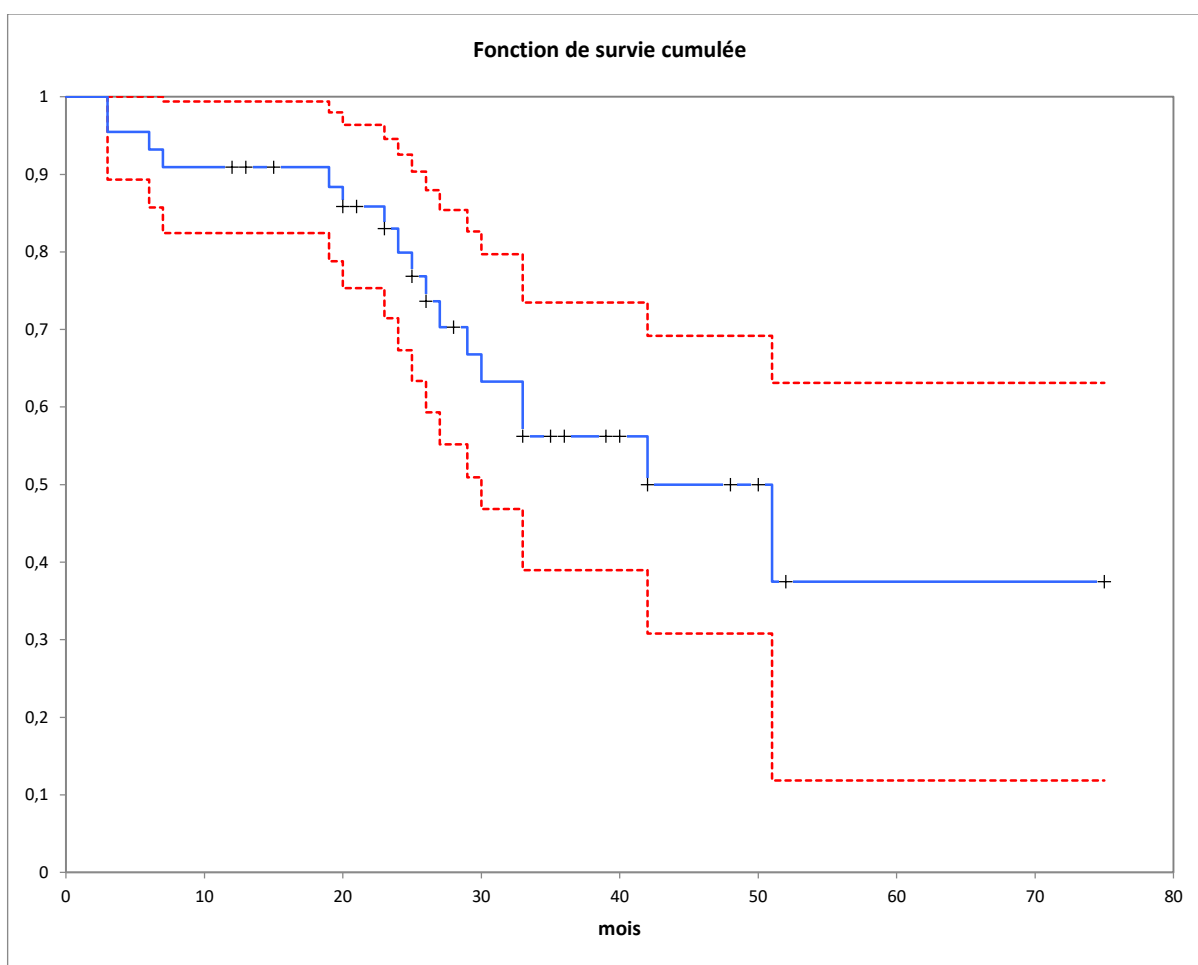


Figure 34 : Courbe de survie globale estimée par la méthode de Kaplan Meier

2. Survie sans progression

La survie sans progression médiane était estimée à 7 mois

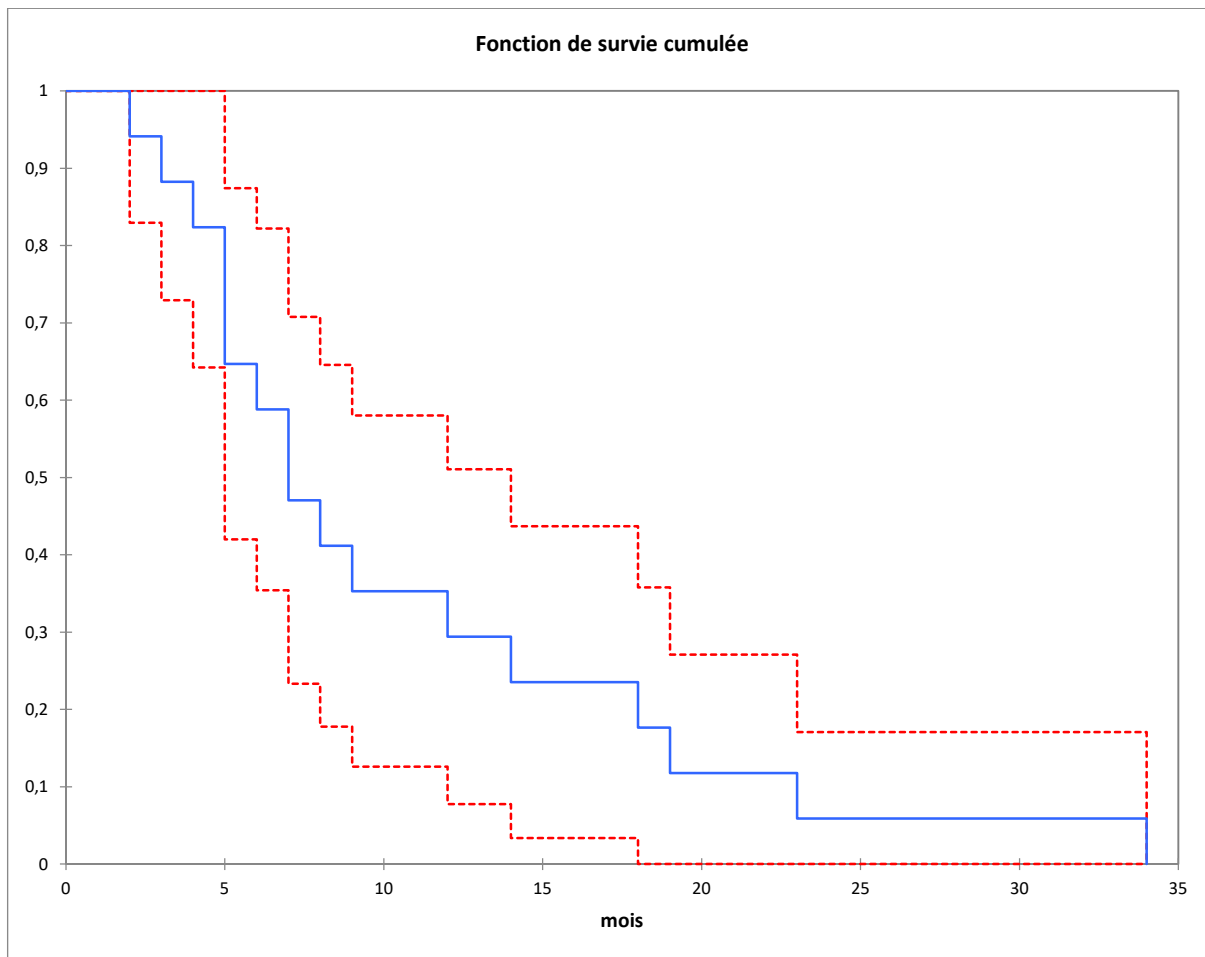


Figure 35 : Courbe de survie sans progression estimée par la méthode de Kaplan Meier.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. L'incidence :

L'incidence du cancer du sein reste variable selon les pays[13]; les régions à haut risque sont celles d'Amérique du nord et d'Europe occidentale, alors que celles d'Asie et d'Extrême-Orient présentent les taux les plus faibles[14] (figure n°35).

Au Maroc, il n'existe pas encore de registre national, on dispose de deux registres régionaux ; celui de Casablanca et de Rabat, celui de Marrakech étant en cours de réalisation.

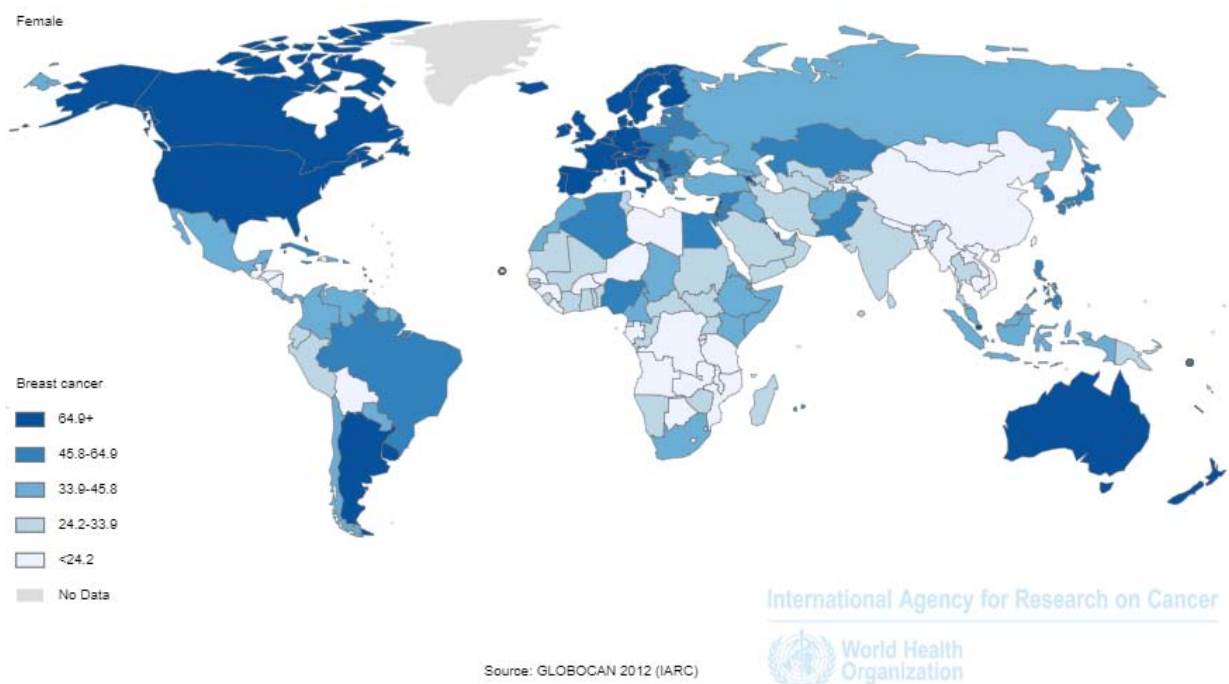


Figure 35 : incidence (nombre de cas/ 100.000 habitants) du cancer du sein sur les cinq continents, pour l'année 2012 [14]

Tableau XIX : Cancer du sein. Comparaison avec les autres pays, RCRC et RECRAB.

Incidence standardisée		
	Homme	Femme
Canada [15]	1.0	95.5
USA [16]	1.8	129.4
France [2]	0.8	109.8
Algérie [17]	0.5	17.0
Tunisie [18]		25.6
Maroc (Casablanca) [19]	0.6	49.5
Maroc (Rabat) [20]	1.0	35.8

Au Maroc, Le cancer du sein est également le premier cancer de la femme. Selon les registres (Globocan) de l'année 2008 et celui de l'année 2014 (OMS, profils des pays pour le cancer 2014), on note une augmentation remarquable du taux d'incidence qui est passé de 5396 (représentant 19,6 % des cancers chez la femme) à 6650 nouveaux cas (représentant 36.6 % des cancers chez la femme) (figure n°36).

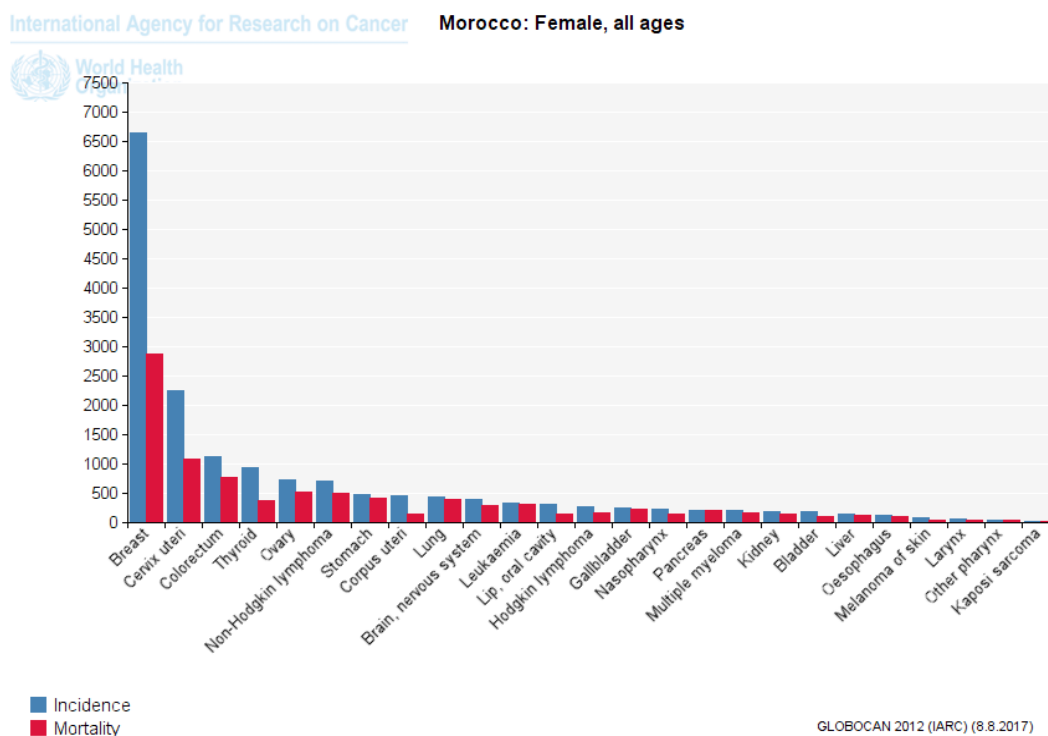


Figure 36 : répartition des cancers chez la femme selon leurs incidences et mortalités au Maroc [14].

Selon les registres disponibles on note une augmentation considérable du taux d'incidence du cancer du sein représentant aujourd'hui les 2/5 des cancers féminins[19,20]

2. Age :

Même si le cancer du sein peut survenir à n'importe quel âge, son risque d'apparition augmente avec l'âge. Il double approximativement tous les 10 ans jusqu'à la ménopause. Au-delà, il continue d'augmenter mais avec une amplitude moindre [21,22].

La figure 37 représente le taux d'incidence selon l'âge dans plusieurs pays : le risque de cancer du sein varie de 1 à 3 cas pour 1 000 femmes avant 35 ans, jusqu' à 20 à 140 cas pour 1 000 femmes avant 75 ans.

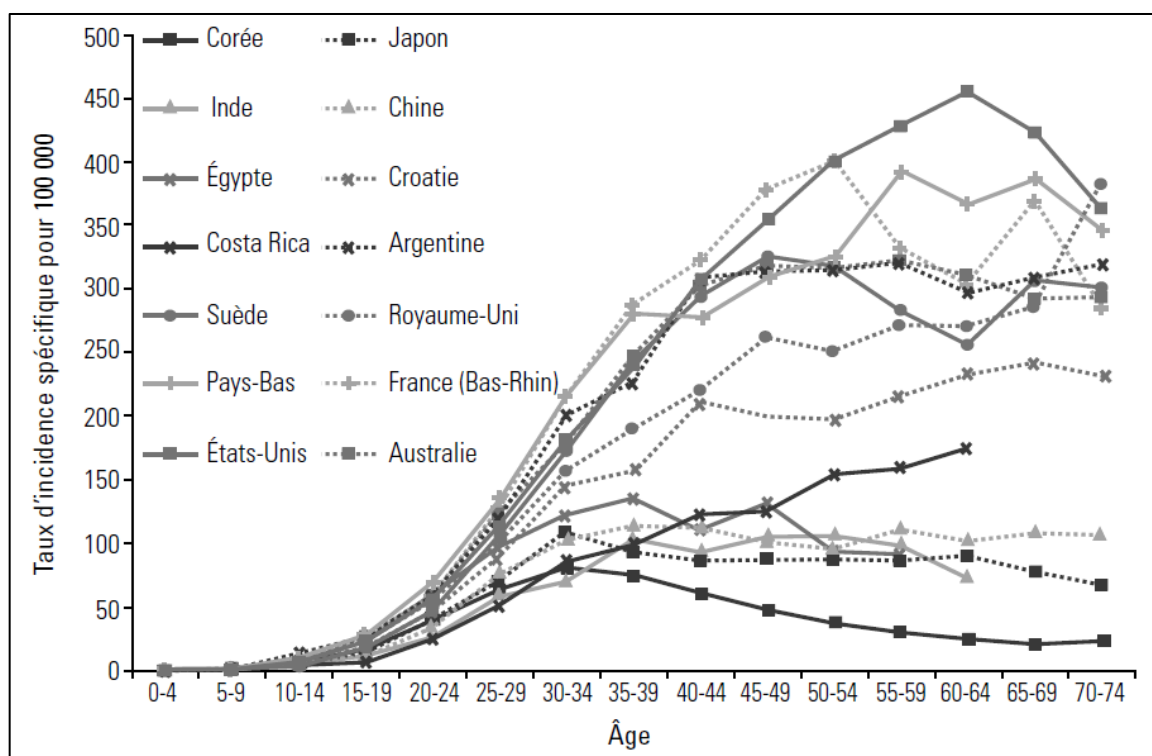


Figure 37 : Incidence du cancer du sein selon l' âge dans différents pays (1998-2002) [23].

La moyenne d'âge de survenue d'un cancer de sein chez la femme est aux alentours de 50 ans. Les différentes séries ont retrouvé des moyennes d'âge de 50 ans, ainsi que 48.3 ans respectivement en Tunisie et en Algérie [24,25]. Au Maroc, les moyennes publiées sont : 48.1 ans, 50.7 ans , retrouvées respectivement à Casablanca et à Rabat [19,20]. Ces résultats concordent avec notre série, où la moyenne retrouvée est de 48.62 ans.

II. FACTEURS DE RISQUE :

1. L'âge de la ménarche et âge de la ménopause :

L'âge de la puberté est un élément important dans la mesure où la survenue des règles avant 12 ans augmente le risque du cancer du sein à l'âge adulte par une exposition plus prolongée aux œstrogènes. Ainsi, toute année supplémentaire pour l'âge de la ménarche diminue de 5 % le risque de survenue d'un cancer du sein [26].

Selon une étude menée en 2013 par Warner et coll., il a été démontré que les femmes ayant eu leurs premières menstruations à l'âge de 14 ans, ont 24% moins de risque de développer un cancer du sein avant l'âge de 40 ans et 11% moins de chance d'en avoir un après l'âge de 40 ans[27].

Dans notre série, L'âge moyen de la ménarche était de 14 ans. Le même résultat a été retrouvé dans la série de Casablanca menée par Boufettalet et coll et une autre des USA menée par Trentham–Dietz et coll. [28,29]. L'étude de Laamiri et coll., menée à Rabat a retrouvé une ménarche précoce chez 27,38% des patientes cancéreuses âgées de 22–44 ans[30].

Un âge avancé de la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque du développement d'un cancer du sein. Là encore, il semble s'agir d'un facteur relativement peu important[13].

En 2012, le « Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer », a mené une méta-analyse sur des femmes ayant présenté un cancer du sein où il a été mis en évidence que le risque d'avoir un cancer du sein augmente par un facteur 1,050 pour chaque année de puberté plus précoce et, indépendamment par un facteur 1,029 pour chaque année de ménopause supplémentaire [31].

Dans notre série, aucune femme moins de 40ans n'était ménopausée contre 57,6% de femmes ménopausées ayant plus de 40ans. Copson et coll., ont retrouvé un taux de 0,2% de femmes ménopausées dans une série de femmes âgées de 18-40 ans[32]. Une autre étude menée au CHU Mohammed VI de Marrakech a retrouvé un taux de 2,2% de femmes ménopausées âgées de moins 40 ans [33].

2. Nulliparité, âge de la première grossesse et le nombre de grossesses :

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à la parité, à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein [34] .

Aujourd'hui, il est largement reconnu que la grossesse a un double effet en termes de risque de cancer du sein. Ce risque semble être augmenté immédiatement après la grossesse,

avec un risque relatif de 2 à 3 pendant les trois premières années, pour diminuer graduellement à distance de celle-ci avec un effet protecteur à long terme [17-18-19].

Par rapport aux femmes multipares tous âges confondus, celles ayant eu au moins une grossesse à terme ont une diminution d'environ 25% du risque de développer un cancer du sein. De plus, ce risque diminue avec un nombre croissant de grossesses à terme. Ainsi, une femme ayant eu 5 grossesses à terme a un risque relatif de 0,5 par rapport à une femme nullipare [37-39].

Dans notre étude, parmi les 45 patientes recensées, 13% sont nullipares, les paucipares sont à 20% et les multipares à 67%.

L'âge lors de la première grossesse intervient également dans le risque de survenue d'un cancer du sein. Alors que ce risque augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans. MacMahon et coll., ont montré que le risque relatif de cancer du sein pour une femme ayant eu sa première grossesse à terme avant 20 ans, par rapport à une nullipare, est de 0,5. Ce risque est plus important chez les femmes ayant eu une première grossesse après 35 ans que chez les nullipares (HR=1,2) [40]. Trichopoulos et coll. retrouvent une élévation du risque de 3,5 % pour chaque année supplémentaire de l'âge de la première grossesse [41]. Malheureusement, l'âge de la première grossesse n'a pas été étudié dans notre série par manque de données, mais la majorité des études est concordante sur l'incrimination de ce facteur de risque[40,36,41,38,42].

3. Sources exogènes des produits hormonaux

Il a été établi que les sources exogènes de produits hormonaux telles que les contraceptifs oraux, et les traitements substitutifs de la ménopause de façon générale augmentent le risque de développer le cancer du sein[43].

Néanmoins ce risque est minime (1.24 à quatre années d'utilisation et 1.16 après cinq à dix années d'arrêt), ne serait effectif que sur une dizaine d'années et ne serait restreint qu'aux cancers hormono-dépendants avec un risque plus accentué avec une association œstrogène progestérone [31,32,33].

4. La contraception orale :

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

Hankinson et coll., ont publié les résultats de la Nurses'health study englobant 3 383 cas de cancers du sein observés de 1976 à 1992 (16 ans de suivi) ; il n'a pas été retrouvé d'élévation du risque liée à la prise de la pilule (RR = 1,11 ; IC : 0,94–1,32), y compris en cas de prise sur une période de plus de 10 ans[47].

Une méta-analyse a été menée en 2006, cette fois consacrée au risque de survenue de cancers du sein avant la ménopause[48]. Elle retrouve une petite augmentation avec un OR = 1,19 (1,09–1,29), le risque semble surtout augmenter en cas de prise de contraception orale pendant plus de 4 ans avant une première grossesse menée à terme : OR = 1,52 (1,25–1,82).

Cette méta-analyse va donc dans le sens d'un effet promoteur de la contraception orale sur des cancers préexistants.

En 2014, une étude dans ce sens, où l'utilisation de CO pendant plus de 15 ans augmenterait le risque de cancer de sein (RR=1,5 ; 95% CI, 1,1-2,2) a été publiée. Cette étude a également montré que la prise quotidienne pendant plus de 5 ans a été également associée à un RR de 1,6; 95% CI, 1,1-2,5 , et que les amplitudes de risque étaient généralement plus élevées chez les femmes âgées de 20 à 39 ans[49].

La prise des CO dans notre série a été de 46.66%. Ce résultat est en concordance avec une étude marocaine qui a retrouvé un taux de 54,76% d'utilisation des CO chez les femmes cancéreuses[30].

L'étude de ce facteur de risque n'a pas été faite sur le type de CO utilisée ainsi que la durée de la prise, donc l'analyse de ce paramètre dans notre série n'est pas complète et le résultat est relatif uniquement à la notion de prise de CO.

5. Les antécédents familiaux du cancer du sein :

Il a été démontré qu'un antécédent familial matri- ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de faire un cancer du sein. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu à l'âge jeune, ou qu'il était bilatéral [34] .Ainsi 5 % à 10 % des cancers du sein sont probablement d'origine familiale [50]. La localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 et la localisation de BRCA2 sur le chromosome 13 ainsi que l'identification du gène P53 dans le syndrome de Li-Fraumeni ont ouvert des perspectives pour

la prédiction du risque de survenue du cancer du sein chez les membres des familles concernées[34].

Dans notre série, 11% des patientes ont rapporté un antécédent familial de cancer du sein. Dans la littérature, les chiffres varient selon les régions. Au Maroc, on note des taux de 6,75%, 6,8%, 8%, 20,6% enregistrés à Fès, Rabat, Marrakech et Casablanca, respectivement [28,33,51,52].

Au Maghreb, on a enregistré un taux de 15,3% et 20,5% en Tunisie, et un taux de 11,4% en Algérie [35,36,37]. Ces chiffres sont en concordance avec nos résultats. Contrairement à ce fait, les antécédents familiaux de cancer du sein chez la femme en France et en Angleterre étaient de 23% et 33% respectivement [22,55].

III. ASPECTS CLINIQUES :

1. Symptomatologie révélatrice :

Dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle-même d'un nodule du sein. Le cancer peut aussi se manifester par un écoulement mammelonnaire, une mastodynie, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein [13].

Selon CHAN [56], 83% des patientes avaient découvert un nodule du sein à l'autopalpation, alors que dans 10% des cas la tumeur était découverte suite à l'apparition d'autres signes.

Dans l'étude effectuée par FOXCORT [57], la tumeur était découverte suite à l'autopalpation d'un nodule dans 72% ; alors que pour MINTZER[58] ce taux était de 87%.

D'après BAKKALI et BOUAMAMA [59,60], la forme nodulaire était également la plus fréquente et représentait 90% des cas. Pour BEN AHMED ce taux était de 80% [61].

L'autopalpation d'un nodule du sein a été le mode de découverte le plus important des tumeurs dans notre étude, avec 76% des cas, conformément aux données de la littérature.

2. Caractéristiques cliniques de la tumeur :

2.1. Siège de la tumeur :

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% -2% des cas). Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein[62]

Selon l'INO, l'atteinte du sein gauche représente 56% ; de même que pour l'étude tunisienne faite en 2002 avec un taux de 51,2%[61].

Dans notre étude, 42.2% des tumeurs sont au niveau du sein gauche versus 48.9% au niveau du sein droit alors que dans la littérature, on trouve cette répartition un peu plus souvent du côté gauche. Cette différence peut s'expliquer par l'effectif très réduit de l'étude.

2.2. Taille de la tumeur :

La taille tumorale est donc un facteur pronostique important et se trouve en corrélation directe avec le taux de survie [63]. Les patientes ayant des tumeurs plus petites ont alors une meilleure survie.

On remarque aussi la prédominance des tumeurs localement avancées T4 dans 42% des cas, les stades diagnostique pourraient témoigner d'une agressivité de la maladie tant au niveau local qu'à distance.

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[64]

2.3. Atteinte ganglionnaire :

La présence d'une atteinte ganglionnaire constitue le deuxième facteur pronostique par ordre d'importance, de façon globale et dans chaque stade T. Le pronostic varie en effet selon qu'il existe ou non un envahissement ganglionnaire et même selon le degré de cet envahissement : en absence d'adénopathie palpée (N0), le taux de survie sans rechute à 5 ans est de 80%, il est de 65% en cas de ganglions palpables mais mobiles N1 et de 40% si les adénopathies sont fixées N2[65,66].

IV. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES ET FACTEURS PRONOSTIQUES

1. Le type histologique :

Le type histologique joue un rôle très important dans le pronostic de la maladie. La valeur pronostique du type histologique peut être classée en quatre groupes : excellent, bon, mauvais et très mauvais pronostic[67]. Il est admis que le carcinome cribriforme, le carcinome tubulaire [68], le carcinome tubulo-lobulaire et le carcinome mucineux [69] sont de pronostic excellent mais ce sont des formes très rares. Ensuite, le carcinome tubulaire mixte, le carcinome invasif mixte de type non spécifique et spécifique, le carcinome médullaire atypique [70], le carcinome alvéolaire lobulaire ont un bon pronostic, suivis du carcinome lobulaire invasif, du carcinome médullaire et du carcinome papillaire invasif qui ont un mauvais pronostic [67]. Finalement, le carcinome invasif de type non spécifique, le carcinome lobulaire solide, et le carcinome invasif mixte de type non spécifique et lobulaire ainsi que le cancer inflammatoire ont un très mauvais pronostic [67,71] .

2. Grade histopronostique de scraff-bloom-richarson

Le grade histo-pronostic SBR permet de mesurer la prolifération tumorale en se basant sur le degré de différenciation de la tumeur, le pléomorphisme nucléaire et l'index mitotique (taux de mitoses).

Toutes les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade; plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostique indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale [71].

Dans les études multifactorielles, le grade histologique représente le deuxième facteur pronostique après l'envahissement ganglionnaire. Guy Landry et al, en 1989 sur une étude portant sur 490 patientes atteintes de cancer du sein avaient reconnu la grande valeur pronostique du grade histologique en analyse univariée et son influence sur la survie [72].

Hoff et al ont démontré dans leur série que les tumeurs de haut grade étaient plus susceptibles d'avoir un statut Her-2 positif que les tumeurs de bas grade ($p < 0,001$) [73]. De même, d'autres études ont également rapporté l'association entre le statut Her-2 positif et un grade histologique élevé [74-76].

Cependant, certaines études n'ont pas mis en évidence de corrélation entre le haut grade et le statut Her-2 positif [77].

3. Les embolies vasculaires péri-tumorales

La présence d'embolies vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélée être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, et leur présence favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [78]. La présence de cellules tumorales au niveau des lymphatiques du derme est parfois associée à un cancer cliniquement inflammatoire et

constitue alors un facteur de pronostic péjoratif [79]. Les embolies vasculaires constituent également un facteur de risque de récurrence locale[80]. Dans notre étude les embolies vasculaires étaient positives dans 34% des cas.

4. Immunohistochimie et classification moléculaire

4.2. Récepteurs hormonaux

Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone (RE et RP) peuvent être recherchés sur des fragments congelés de tumeur transmise à l'état frais par des méthodes biochimiques (Dosage par radio ligand ou par enzymo-immunométrie) et sur des coupes histologiques de tumeurs fixées (immunohistochimie)[81,82].

Environ 70% des tumeurs représentent des récepteurs d'œstrogène positifs, et environ 50% expriment des récepteurs de progestérones positifs [83].

Les récepteurs hormonaux ont une faible valeur pronostique mais sont des facteurs prédictifs importants dans la réponse à l'hormonothérapie[81].

D'après C. ALLEMANI et COLL [84], les patientes présentant des tumeurs positives pour les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone ont un meilleur taux de survie que celle n'en ayant pas. On observe une réduction de 10% du taux de récurrences métastatiques à 5 ans chez les patientes N-, RE+ par rapport aux patientes N-, R-. Aussi, on note une diminution de 20% des taux de rechutes métastatiques et de mortalité chez les patientes RE+ recevant une hormonothérapie adjuvante et un taux global de réponse clinique de 60% chez les patientes RE+ avec diffusion métastatique. La valeur prédictive des RE pour la réponse à la

chimiothérapie adjuvante est plus controversée. Le taux de réponse clinique à la chimiothérapie serait plus important chez les patientes RE- non ménopausées, en situation adjuvante, et chez les patientes RE- en situation néoadjuvante. Les récepteurs progestatifs pourraient avoir une valeur pronostique plus forte que les RE, mais ceci est essentiellement observé dans les séries cliniques où les patientes ont été traitées par chimiothérapie adjuvante.

Dans notre série, les récepteurs hormonaux ont été dosés chez la totalité des patientes atteintes de cancer du sein ; on ne note que 55% des malades représentant les deux récepteurs hormonaux positifs.

4.2. L'oncogène hercept :

Le gène HER-2 est amplifié dans environ 18 à 20 % des cancers du sein primaires, l'amplification génique étant l'augmentation du nombre de copies de gène par chromosome [9]. Dans les cancers du sein métastatiques, la prévalence de l'amplification du gène HER-2 est plus élevée et se situe autour de 30 %. L'amplification du gène HER-2 conduit à la surexpression du récepteur transmembranaire HER-2, la surexpression étant la présence anormalement élevée de la protéine HER-2 à la surface des cellules tumorales. L'amplification et la surexpression du gène HER-2 définissent un statut HER-2 positif.

Dans le cancer du sein, le statut HER-2 est un marqueur biologique à la fois pronostique et prédictif [85]. La positivité du statut HER-2 est, en effet, associée à un mauvais pronostic en termes de survie sans récurrence et de survie globale. L'avènement de la thérapie ciblée a complètement modifié cette notion et la courbe de survie des malades HER2 positif traitées par Trastuzumab rejoint la courbe de survie des malades HER2 négatif (figure n°38).

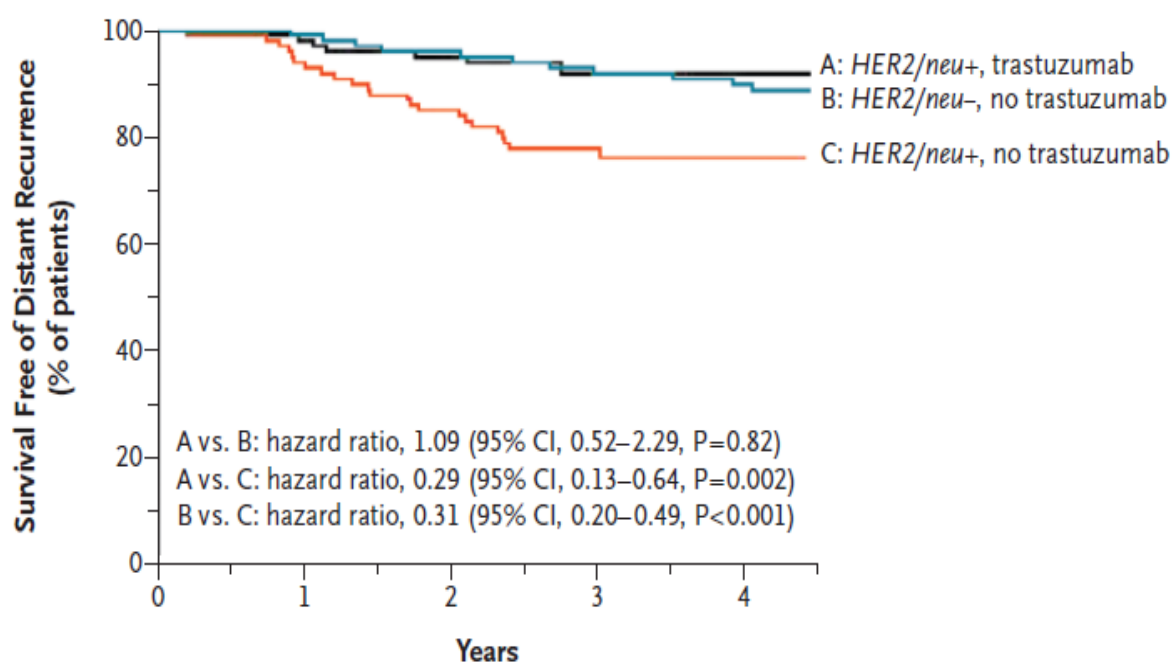


Figure 38 : Effet de l'amplification HER2 / neu et du trastuzumab sur les estimations de survie dans le cancer du sein [86]

Définition en pratique clinique du statut HER2+

L'avènement des thérapies ciblées anti-HER2 a rendu indispensable l'identification des tumeurs surexprimant le récepteur HER2 ou présentant une amplification de ce gène par l'utilisation d'un test diagnostique reproductible.

Les deux techniques les plus évaluées sont la recherche de la surexpression de la protéine par immuno-histo-chimie (IHC) ou la recherche de l'amplification du gène par l'utilisation de l'hybridation in situ - fluorescence in situ hybridization (FISH)- ; ces deux techniques étant adaptées à une utilisation en routine sur échantillons tumoraux frais ou archivés, inclus en paraffine.

Le Groupe d'étude des facteurs pronostiques immunohistochimiques dans le cancer du sein (GEFPICS) a proposé des algorithmes (figures n°3 et 40) pour le diagnostic des tumeurs HER2-positives [87].

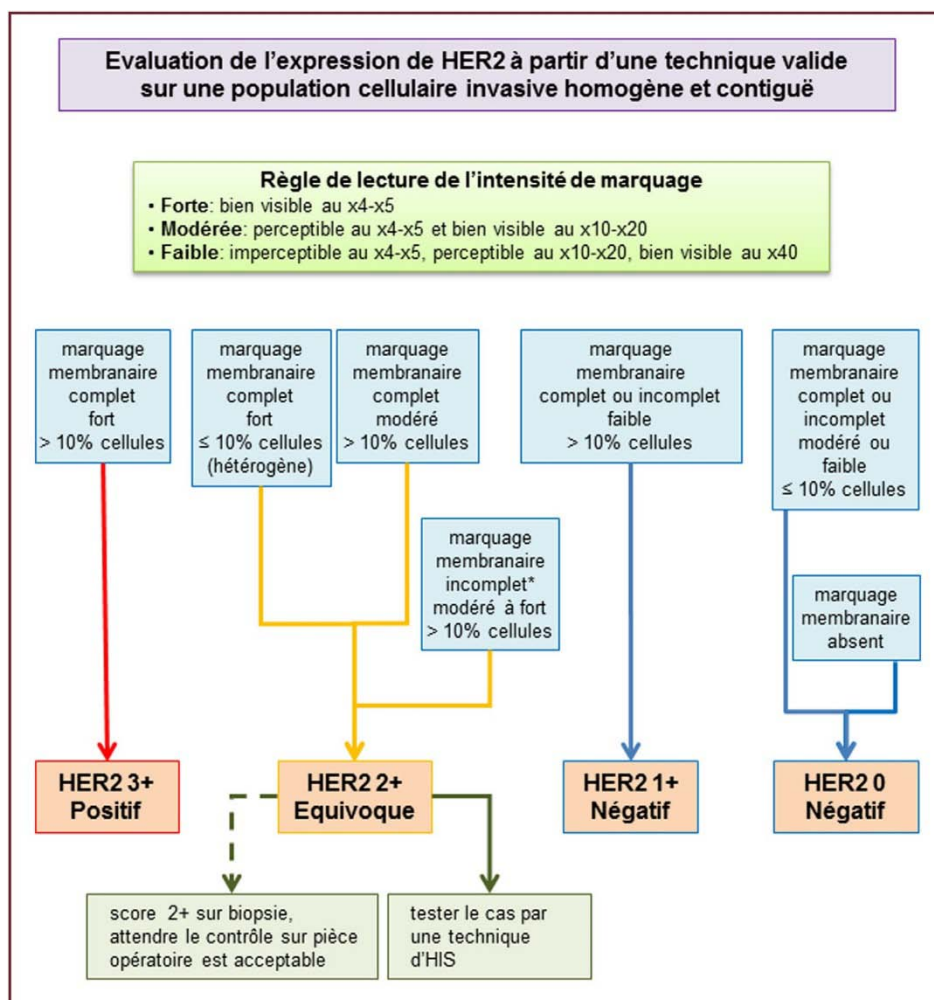


Figure 39 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon le GEFPICS [87].

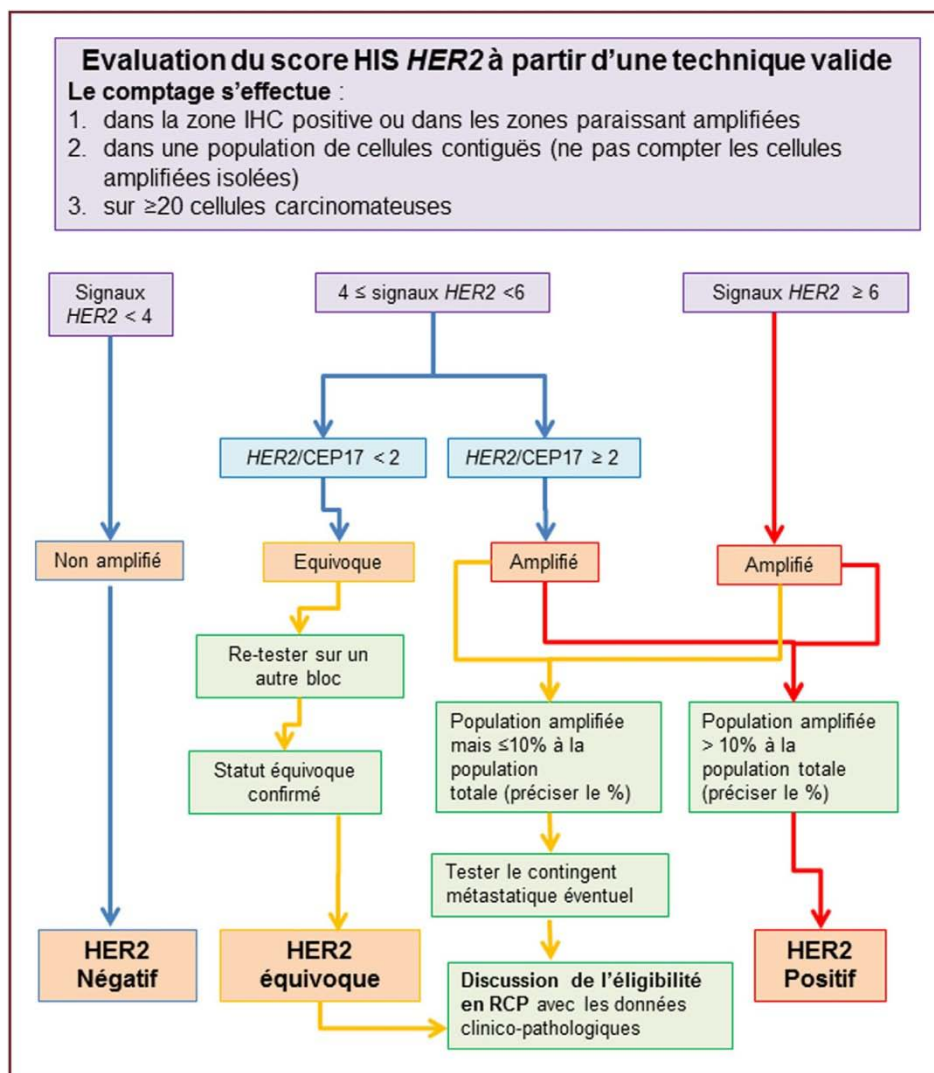


Figure 40 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 en FISH selon le GEPICIS [87].

Les recommandations américaines de l'ASCO et CAP (College of American Pathologists) proposent aussi de déterminer le statut d'HER2 d'abord en IHC puis en FISH si le statut IHC est 2+ selon les algorithmes suivants [88]:

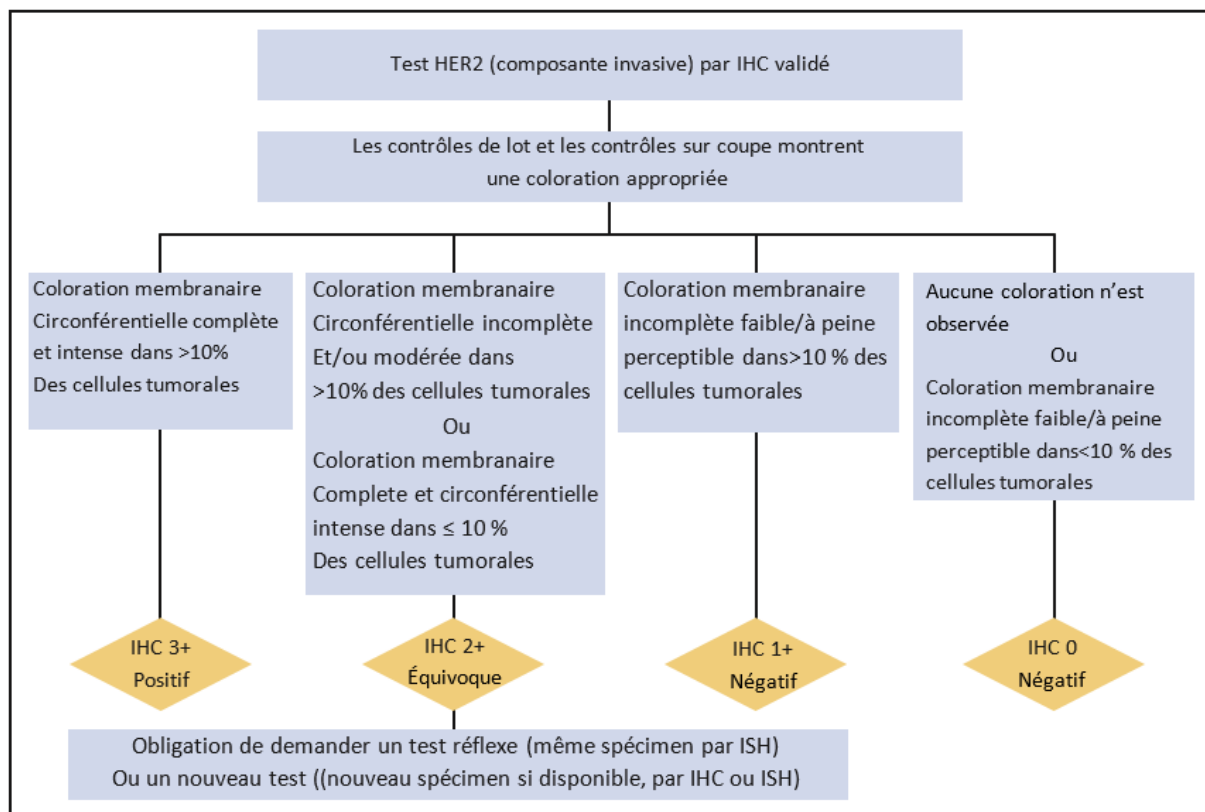


Figure 41 : Algorithme pour l'évaluation du statut HER2 en IHC selon l'ASCO/ CAP [88].

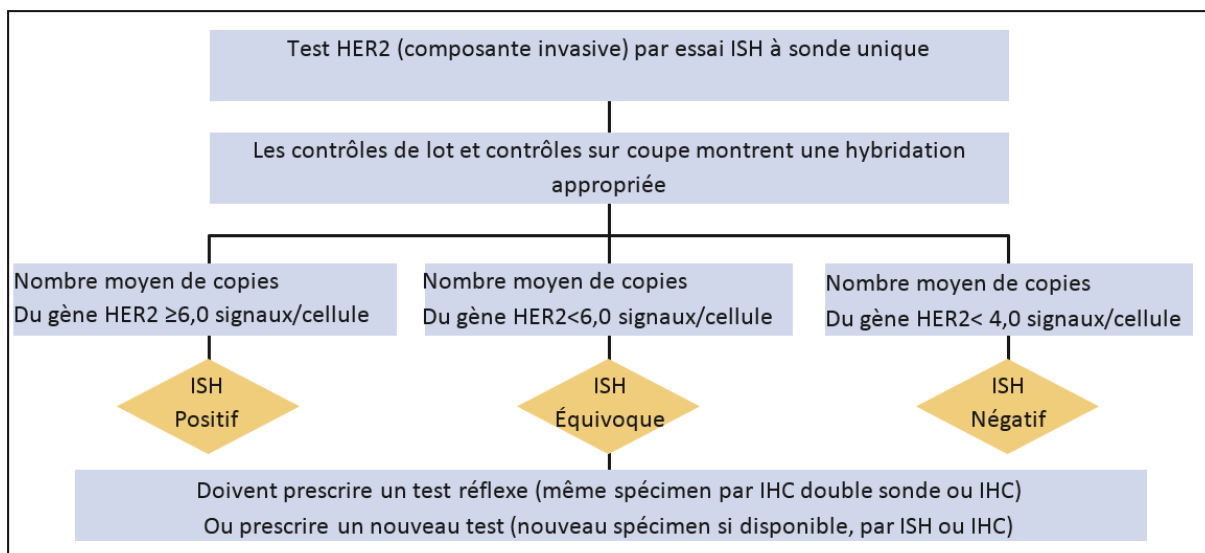


Figure 42 : Algorithme décisionnel pour l'évaluation du statut HER2 par hybridation in situ selon l'ASCO/ CAP [88].

Dans notre étude : 87% des patientes avaient un statut HER2 IHC 3+ versus 11% avec un statut HER2 IHC2+/FISH +.

5. Le dosage du cancer antigène 15-3 (CA15-3) :

Le marqueur tumoral CA 15-3 est un antigène circulant, dont la spécificité est limitée car il est augmenté dans d'autres pathologies bénignes. Sa valeur seuil est de 25 à 30 UI /ml [89,90].

Le marqueur tumoral CA 15-3 n'a pas de valeur diagnostique. Toutefois, une valeur supérieure à 100 UI/ml est en faveur d'une maladie métastatique. L'intérêt du dosage dans la surveillance d'un cancer du sein traité est controversé puisqu'il n'est élevé que dans 30 à 50% des cas de récurrence locale. En situation métastatique, il peut être un des éléments d'évaluation de l'efficacité du traitement s'il est positif et son élévation continue au cours du traitement signe, dans la plupart des cas, un échappement thérapeutique [90]

Dans notre série, le dosage du marqueur CA15-3 a été initialement élevé dans 47% des cas. Il n'a pas été dosé de façon régulière au cours du suivi des patientes.

V. BILAN D'EXTENSION :

Les cancers du sein présentent classiquement des métastases dans environ 15 à 20 % des cas, au moment du diagnostic et, chez environ 60 % des patientes au moment de l'autopsie[91].

Dans la pratique clinique, la stratégie d'imagerie chez une patiente présentant un cancer du sein récemment diagnostiqué et sans symptômes cliniques en faveur d'une

métastase incluait, dans un certain nombre de pays, des bilans d'imagerie systématique. Ainsi, le registre italien retrouve 81 % de scintigraphies osseuses réalisées dans le bilan d'extension des cancers du sein jusqu'à l'an 2000[92]. Une imagerie systématique dans le bilan d'extension à distance d'un cancer pourrait être défendue par le fait que près de 25 % des patientes présentant un cancer opérable vont développer des métastases métachrones dans le suivi de leur maladie. Cette donnée plaide pour l'existence d'une maladie microscopique ou passée inaperçue au moment du diagnostic de cancer du sein.

L'étude allemande de Gerber[93] incluait 1198 patientes avec un cancer du sein dont 28 % étaient de stade IIb ou de stade III. Les examens d'imagerie retrouvent des lésions métastatiques chez 2,8 % des patientes de siège le plus souvent osseux, puis hépatique. Ils montrent d'autre part des lésions classées comme suspectes chez 12,1 % des patientes. Parmi les patientes ayant des lésions suspectes, seules 5,4 % auront une lésion métastatique. L'imagerie n'aura donc dépisté une maladie métastatique que chez 3,4 % des patientes et aura induit les faux positifs chez plus de 10 % des patientes.

Les recommandations nord-américaines proposées en 2017 [94] tiennent compte de ces données et ne recommandent pas une imagerie systématique dans le bilan d'extension métastatique d'un cancer du sein. Cette imagerie ne doit être réalisée que s'il existe des signes fonctionnels évocateurs de maladie métastatique, en cas de perturbations du bilan biologique hépatique et dans les tumeurs de stade III. Dans les tumeurs de stade IIa ou IIb, le dépistage par imagerie d'une maladie métastatique est optionnel, mais de nombreuses équipes réalisent des scintigraphies osseuses, en particulier dans les stades IIb.

Etant donné la fréquence (30 %) des maladies métastatiques métachrones dans le cancer du sein, il est normal que la place de l'imagerie lors du suivi, pour le diagnostic précoce de métastases, soit évaluée. Deux études de référence largement citées, italiennes, multicentriques, randomisées publiées dans le JAMA en 1994 [95,96], ont évalué l'impact sur la survie des patientes par une stratégie incluant un suivi clinique et mammographique, versus une stratégie incluant en plus une imagerie à la recherche de métastase avec scintigraphie osseuse, échographie hépatique et radiographie du thorax. Chez les patientes ayant un suivi par imagerie, il a été détecté un taux plus élevé de métastases isolées thoraciques, osseuses ou hépatiques. En revanche, en terme de mortalité à 5 ans.

La méta-analyse conduite par la Librairie Cochrane [97] reprend quatre études randomisées comparatives, bien conduites, parmi lesquelles les deux suscitées sont largement dominantes. Elle conclut que le simple suivi local par un examen clinique et une mammographie est aussi performant (en termes de survie globale et de qualité de la survie) qu'une stratégie incluant en plus une surveillance biologique, une radiographie du thorax, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse.

Les recommandations émises en 2017 par le National Comprehensive Cancer Network [94] sont les suivantes :

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

- PET scan en option.

Dans notre série, une échographie hépatique, une radiographie thoracique et une scintigraphie osseuse sont systématiquement réalisées. Alors qu'une TDM TAP a été réalisé chez 60% (27 patientes).

1. Localisation des métastases :

Les cancers du sein métastatiques peuvent être aussi classés en fonction de la localisation des métastases.

La localisation métastatique initiale la plus fréquente est l'atteinte osseuse (près de 50 %) et celle des parties molles (ganglions, peau), suivie de l'atteinte pleuro-pulmonaire et hépatique. Seulement 10 à 15 % des patientes se présentent lors de la première rechute avec des métastases multiples[98].

Dans notre étude, les métastases sont principalement retrouvées au niveau pulmonaire, hépatique et osseux. Par ailleurs, l'étude montre que les localisations métastatiques sont uniques dans 49% et multiples dans 51% des cas.

Tableau XX : fréquence des localisations des métastases du cancer du sein [98].

Localisation	Fréquence (en %)
Os	30 à 60
Poumon et plèvre	15 à 30
Foie	5 à 15
Peau et rechute locale	20 à 35
Cerveau et SNC	1
Divers (ovaires, estomac, choroïde...)	5
Sites multiples	10

En pratique, il existe une nette différence de pronostic en fonction de l'organe atteint, avec un meilleur pronostic pour les atteintes cutanées ou ganglionnaires que pour d'autres sites métastatiques[99].

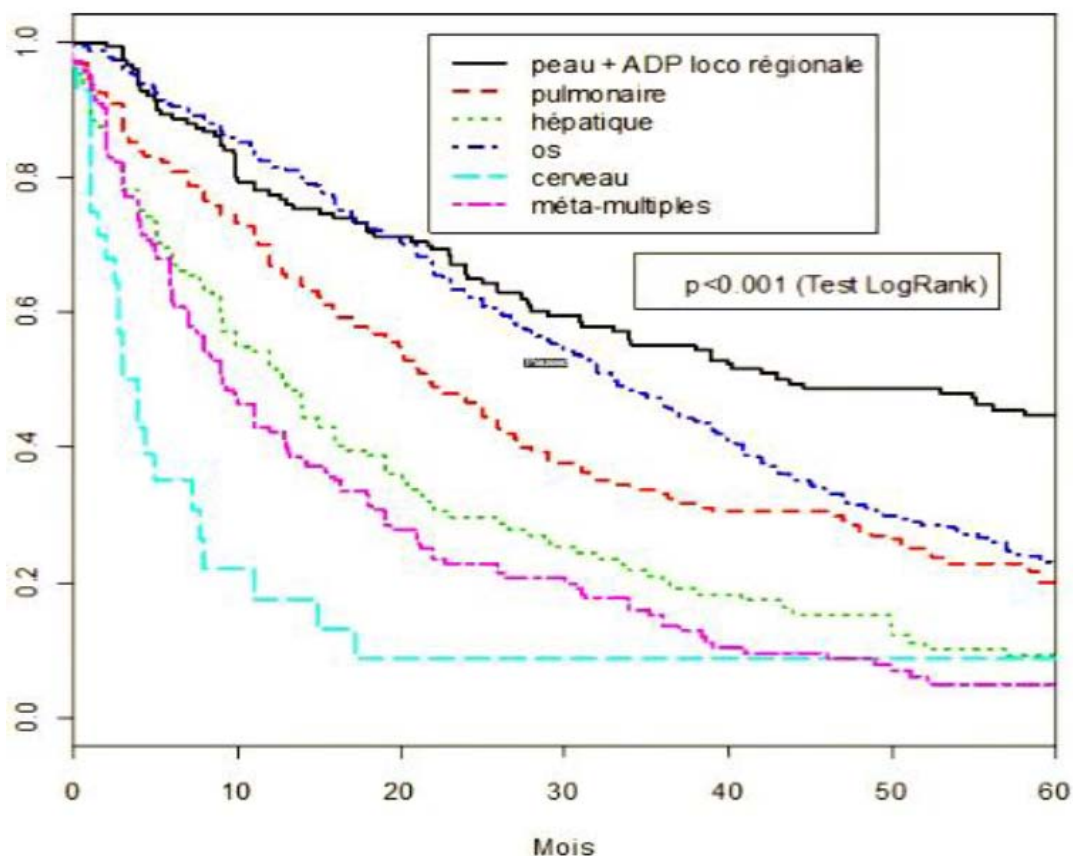


Figure 43 : Survie spécifique des patientes souffrant de cancers du sein métastatiques en fonction de la localisation des métastases quel que soit le statut des récepteurs hormonaux [99].

2. Intérêt des biopsies des métastases

Une conférence de consensus publiée dans le Journal of Clinical Oncology en 2015 recommande, lors de la découverte de lésions suspectes de métastases de cancer du sein, de biopsier une lésion accessible [100]. Cette biopsie a pour objectif de confirmer la nature métastatique de la lésion. Plusieurs études dans la littérature ont en effet montré que la prévalence de lésion bénigne devant une lésion non spécifique chez une patiente suivie pour

un cancer du sein était de 50 à 93 % lorsque le nodule était situé dans le foie, 30 % dans les os et 20 % dans le poumon [101–103]. Le taux de découverte d'un autre cancer varie de 5 à 48 % [103,104]. Le second objectif des biopsies de lésion suspecte de métastase de cancer du sein est de rechercher des changements de statut en termes de récepteurs hormonaux (RE et RP), récepteurs tyrosine–protein kinase erbB–2 (HER2), grade (SBR) et index de prolifération (Ki67), quel que soit le statut du cancer primitif [100]. En effet, en cas de discordance entre le statut des métastases et du cancer primitif, le statut de la métastase oriente le traitement

Ainsi, le passage d'un statut RE+ au statut RE– se fait dans 6 à 9 %. À l'inverse, le passage d'un statut RE– vers le statut RE+ est également possible dans 3 à 9 % des cas. Il en va de même pour les récepteurs PR et HER2 (Tableau XXI) [100]. Une tumeur au phénotype triple négatif peut devenir hormone–sensible dans 10 % des cas. La transformation inverse se rencontre dans 14 % des cas[105].

Ces changements de statut sont importants à connaître car ils ont un impact sur le traitement puisque le statut de la métastase oriente le traitement[106–108].

Dans notre série la biopsie des métastases a été réalisée dans 15.56% des cas, et seulement dans 4 cas où l'étude du statut ER, HER2 a été faite. 1 un seul cas (2.2%) a eu un virage (- → +) de l'expression de l'antigène HER2, 2 cas (4.4%) RE (+ → -) et 1 cas (2.2%) RP (- → +).

Tableau XXI : Fréquence de changements de statut RH, HER2 entre les cancers du sein infiltrants et les métastases [100].

Récepteurs	Type de mutation	Risque de mutation
ER	+ → -	6% - 9%
	- → +	3% - 9%
PR	+ → -	17% - 24%
	- → +	7%
HER2	+ → -	6%
	- → +	6%

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. Chirurgie :

Historiquement, la place de la chirurgie reste limitée aux situations palliatives locales soit en raison de symptômes locaux invalidants pour la patiente, soit pour assurer un contrôle local correct pendant leur période de survie.

Dans cette situation, un geste radical est le plus souvent réalisé, dit de propreté.

Parfois, une exérèse mammaire partielle est effectuée, rarement complétée par une irradiation.

L'étude de Khan[109] reprend les données de 16 023 cancers à partir du National Cancer Data Base : 6 861 (42,8 %) n'ont pas eu de chirurgie locale, 9 162 (57,2 %) ont eu une chirurgie: dans 38,3 % une mastectomie partielle (MP), et dans 61,7 % des cas une mastectomie totale (MT).

Cette étude datant de 2002 a dynamisé plusieurs équipes (tableau XXII). Toutes ces études ont évalué l'impact de la chirurgie sur la survie et ce par des calculs statistiques différents.

Une revue de la littérature a également été publiée récemment par Ly et al.[110]. Cette étude a repris l'ensemble des séries publiées évaluant le traitement locorégional (chirurgie et radiothérapie) chez les patientes métastatiques.

Tableau XXII : Récapitulatif de l'impact de la chirurgie locale sur la survie.

Auteurs	Période	n	% de chirurgie mammaire	Survie		P
				Avec chirurgie	Sans chirurgie	
Khan [109] 2002	1990-1993	16023	57	27,7-31,8%	17,30%	<0,0001
Rapiti [111] 2006	1977-1996	300	42	27% à 5ans	12% à 5ans	0,0002
Gnerlich [112] 2007	1988-2003	9734	47	36 mois (méd.)	21 mois (méd.)	<0,0001
Fields [113] 2007	1996-2005	409	46	26,8 mois (méd.)	12,6 mois (méd.)	0,0005
Babiera [114] 2008	1997-2002	224	37	95 % à 3 ans	79% à 3 ans	0,091
Blanchard [115] 2008	1973-1991	395	61	27,1 mois (méd.)	16,8 mois (méd.)	<0,0001
Bafford [116] 2009	1998-2005	147	41	4,1 ans (ajusté)	2,4 ans (ajusté)	0,003
Shien [117] 2009	1962- 2007	344	47	27 mois (méd.)	22 mois (méd.)	0,049

Dans la majorité des études, l'âge jeune est quasi constamment retrouvé dans le choix d'opérer les patientes. L'analyse des études publiées montre que certains facteurs semblent avoir également influence sur la décision d'opérer.

Ces critères sont :

- La petite taille tumorale [111-113,115] .
- Un moindre envahissement ganglionnaire [111,114] .

- Le faible nombre de sites métastatiques [109,111,115,116].
- Les métastases osseuses et tissus mous plutôt que viscérales [109,111,115,116] .
- Moins de métastases hépatiques [114] ;
- Le haut grade [112] ;
- La présence de récepteurs aux œstrogènes [112,115] .
- La surexpression de HER2 [114] .
- La chimiothérapie comme traitement de première ligne[111,114] .

Plusieurs auteurs ont évalué la qualité d'exérèse chirurgicale. Khan[109] retrouve une amélioration de la survie lorsque l'exérèse est complète (HR = 0,612) (tableau XXIII). Rapiti [111] montre des taux de survie passant de 16 à 27 % en fonction des marges.

Tableau XXIII : Comparaison des taux de survie selon le type d'exérèse.

	Survie à 5ans (%)	Survie médiane (mois)	Survie moyenne (mois)
Pas de chirurgie	6,7	11,9	19,3
Berges saines			
Mastectomie totale	16,6	22,9	
Mastectomie partielle	18,4	25,3	
Berges non saines			
Mastectomie totale	11,3	17,6	
Mastectomie partielle	11,5	20	

Dans notre série, la chirurgie mammaire a été réalisée en situation métastatique dans 44% (20 patientes) des cas. A noter que les marges d'exérèse chirurgicale étaient saines chez la totalité de nos patientes opérées.

2. Stratégies thérapeutiques au stade métastatique :

Dans notre étude le choix du protocole de chimiothérapie en situation métastatique a été basé sur trois paramètres essentiels :

- Les référentiels nationaux [118] ;
- la disponibilité des médicaments ;
- Le coût des traitements.

4.1. Première ligne de thérapeutique anti-HER2 et de chimiothérapie :

La première ligne de thérapeutique anti-HER2 et de chimiothérapie s'entend soit d'emblée en cas de maladie agressive, soit lors d'une progression tumorale après association d'hormonothérapie et d'une thérapeutique anti-HER2.

L'intérêt de l'introduction précoce du trastuzumab est démontré [119]. En première ligne métastatique, dans l'étude originale de Slamon, le bénéfice du trastuzumab associé à une chimiothérapie en termes de taux de réponse, survie sans progression et survie globale, a été démontré [120]. L'association était bien supportée, même s'il existait une discrète augmentation du risque d'anémie, de leucopénie, de diarrhées, mais a révélé aussi son risque cardiaque surtout lors de cardiopathies préexistantes et en association avec les anthracyclines[120]. Ultérieurement, d'autres études randomisées permettaient de démontrer la supériorité en terme survie de l'association du trastuzumab avec le docetaxel [119] ou avec le paclitaxel [121].(tableau n°XXIV). Dans notre série le Trastusumab a été introduit en première ligne métastatique dans 76% des cas.

Tableau XXIV : Etudes comparatives de combinaisons trastuzumab–chimiothérapie en première ligne de traitement

Auteurs	N°	Schéma	RO	RC	RP
Chimiothérapie ± trastuzumab					
Slamon et al. [120]	138	Dx + Cy	42	4	38
	143	T + Dx + Cy	56	8	48
	96	P /3 s	17	2	15
	62	T + P /3 s	42	8	34
Marty et al.[119]	94	D /3 s	34	2	32
	92	T + D /3 s	61	7	54
Gasparini et al. [121]	58	P heb.	57	14	43
	60	T + P heb.	75	22	53
Comparaisons de chimiothérapies					
Robert et al. [122]	94	T + P /3 s	36	3	33
	92	T + P /3 s + CBDCA	52	10	42
Seidman et al. (14)	98	T + P heb.	55		
	76	T + P /3 s	58		

RO = réponse objective ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; S = stabilisation ; T = trastuzumab ; D =docetaxel ; P = paclitaxel ; CDDP = cisplatine ; C = capécitabine ; V= vinorelbine ; G = gemcitabine ; CBDCA =carboplatine ; Dx = doxorubicine ; Cy=cyclophosphamide.

4.1.1. Trastuzumab :

Deux études de phase II utilisant le trastuzumab en monothérapie en situation métastatique ont été menées avec un schéma hebdomadaire (4 mg/kg en dose de charge puis 2 mg/kg toutes les semaines ou 8 mg/kg en dose de charge puis 4 mg/kg toutes les semaines) [123,124] ainsi qu'une étude avec un schéma toutes les 3 semaines (8 mg/kg en dose de charge puis 6 mg/kg toutes les 3 semaines) [125]. Ces études retrouvaient des taux de réponses de 15 à 26 % [123-126], des durées médianes de réponse de 8-9 mois, de temps

jusqu'à progression autour de 3 mois et de survie de 24 mois en première ligne. Il ne semblait pas y avoir de différence de résultats entre les différents schémas d'administration.

4.1.2. Pertuzumab :

Deux études de phase I ont évalué le pertuzumab en monothérapie à des doses allant de 0,5 à 25 mg/kg[127,128] toutes les trois semaines. La dose maximale tolérée (DMT) n'a pas été atteinte.

En phase I, en association au docétaxel, une stabilisation de la maladie a été observée chez 47 % des patients avec une diminution asymptotique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) chez 18 % des patients [129]. La dose recommandée était de 75 mg/m² pour le docétaxel et de 420 mg toutes les trois semaines après une dose de charge de 840 mg pour le pertuzumab [129]. En association à la capécitabine. Une stabilité tumorale a été obtenue chez 61 % des patients [130].

Deux études de phase II ont évalué le pertuzumab en association au trastuzumab sans chimiothérapie chez des patientes ayant préalablement progressé sous trastuzumab [131,132]. L'étude de Portera et al. a été arrêtée prématurément en raison de la toxicité cardiaque de l'association [132]. Les taux de réponse objective (RO) et de stabilisation étaient de 18 et 27 % respectivement [132]. Dans l'étude de Baselga et al. , le taux de bénéfice clinique était de 50 % (7,6 % : réponse complète ; 16,7 % : réponse partielle et 25,8 % : stabilisation \geq 6 mois) [131]. La survie sans progression (SSP) médiane était de 5,5 mois. L'association était bien tolérée, et seulement trois (4,5 %) patients ont eu une diminution asymptotique de la FEVG supérieure ou égale à 10 % et inférieure à 50 % en valeur absolue [131].

L'activité du pertuzumab en monothérapie a été évaluée dans une étude de phase II chez 29 patients progressant sous trastuzumab avec des taux de RO et de bénéfice clinique de seulement 3,4 et 10,3 % respectivement [133]. Lors de la progression, le trastuzumab a été réintroduit en association au pertuzumab chez 17 de ces patients, permettant d'observer un taux de RO et de bénéfice clinique de 17,6 et 41,2 % respectivement, taux comparables à ceux rapportés par Baselga et al. [131].

L'étude de phase III multicentrique, en double insu, CLEOPATRA, a évalué l'apport du pertuzumab chez des patients avec une maladie localement avancée ou en première ligne métastatique. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans progression (SSP) de façon indépendante [134] (Tableau n°XXV) (figure n°44). Le bénéfice du pertuzumab était observé quelle que soit la zone géographique d'inclusion et que les patients aient reçu ou non un traitement adjuvant/néoadjuvant. La SSP médiane était de 12,5 et 17,2 mois sans et avec pertuzumab respectivement chez les patients de moins de 65 ans (HR = 0,65 ; IC 95 % : [0,53-0,80]) et de 10,4 et 21,6 mois chez les sujets de 65 ans et plus (HR = 0,52 ; IC 95 % : [0,31-0,86]) [135].

Le paclitaxel hebdomadaire est moins toxique que le docétaxel administré toutes les trois semaines. Les résultats préliminaires d'une étude de phase II évaluant l'association paclitaxel hebdomadaire + trastuzumab + pertuzumab en première ou deuxième ligne métastatique sont encourageants [136]. Si ces données sont confirmées par la suite, ce schéma pourrait être une alternative au schéma de CLEOPATRA avec le docétaxel.

Tableau XXV : Résultats de l'étude de phase III CLEOPATRA [134].

Traitement	Nombre	Nombre médian de cycles de chimiothérapie	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression médiane (mois)
Docétaxel +trastuzumab + placebo	406	8 [1-41]	69,3	12,4
Docétaxel +trastuzumab + pertuzumab	402	8[1-35]	80,2	18,5

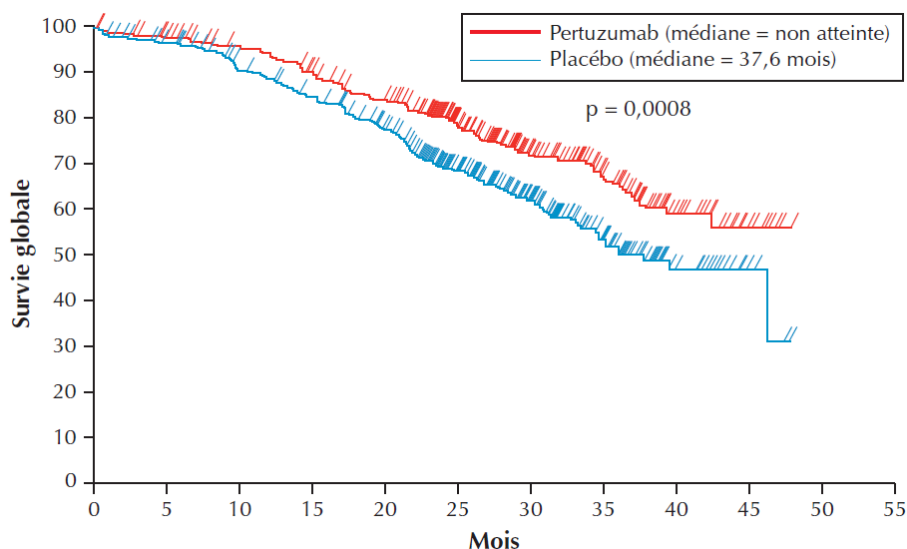


Figure 44 : Analyse intermédiaire de la survie globale par la méthode de Kaplan-Meier dans l'essai CLEOPATRA [134]

Au total, les données précliniques et cliniques témoignent d'une véritable synergie de l'association trastuzumab et pertuzumab dans le cancer du sein HER2 positif. Suite aux résultats de l'étude CLEOPATRA, le pertuzumab a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) et l'Agence européenne du médicament (EMA) en association au trastuzumab et au docétaxel en première ligne métastatique.

Dans Notre série l'association pertuzumab, trastuzumab et docétaxel en première ligne métastatique a été faite chez 46% des patientes.

4.1.2. Lapatinib seul

En première ligne métastatique et monothérapie orale (1 500 mg 1 fois par jour ou 500 mg 2 fois par jour), le lapatinib obtient 24 % de réponse objective et le bénéfice clinique au-delà de 6 mois est de 31 %. Les effets secondaires, peu sensibles au rythme d'administration, sont essentiellement la diarrhée (46 %), des rashes (32 %), un prurit (22 %), des douleurs musculaires (14 %), des nausées-vomissements (14 %) et une toux (13 %) [137]. Dans une autre étude, Burstein rapporte que le lapatinib, a 1 500 mg/j, en première ligne de traitement chez des patientes HER2-positif, obtient 6 % de bénéfice clinique, c'est-à-dire sans progression a 6 mois [138]. Chez les patientes japonaises, en échec de traitement par trastuzumab, le lapatinib seul, a 1 500 mg/j, permet 19 % de réponse objective et 25 % de bénéfice clinique. Les patientes dont la tumeur était porteuse de mutation H1047R PIK3CA ou d'un niveau d'expression de PTEN bas peuvent répondre au lapatinib [139]. Dans notre étude aucune patiente n'a bénéficiée de ce protocole.

4.1.3. Lapatinib plus trastuzumab

Si le lapatinib seul permet d'obtenir une SSP de 8,1 semaines, l'association lapatinib-trastuzumab permet une SSP de 12 semaines, soit une amélioration significative (HR : 0,73 ; IC95 : 0,57-0,93 ; p = 0,008) (figure n°45) [140]. La probabilité de SSP à 6 mois est doublée avec l'association comparativement à la monothérapie (respectivement 28 % versus 13 %). Il n'y a pas de différence significative en termes de RO (10,3 % versus 6,9 % ; p = 0,46). En revanche, le BC est significativement meilleur avec l'association (24,7 % versus 12,4 % ; p = 0,01).

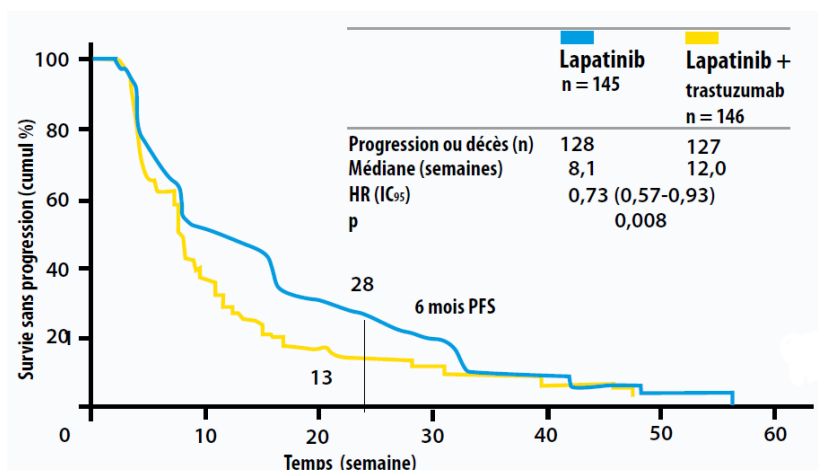


Figure 45: Courbes de survie sans progression dans l'essai EGF104900 [140,140].

Les résultats actualisés montrent que les patientes du bras lapatinib ont une SG de 9,5 mois et celles du bras lapatinib-trastuzumab de 14 mois, soit une amélioration significative de la SG par rapport à la monothérapie ($p = 0,026$) (figure n°46) [140]. Cette amélioration est également observée chez les 77 patientes du bras lapatinib seul qui ont bénéficié d'un cross-over vers le bras combine. Dans notre étude 2 % des patientes ont bénéficiés de ce protocole.

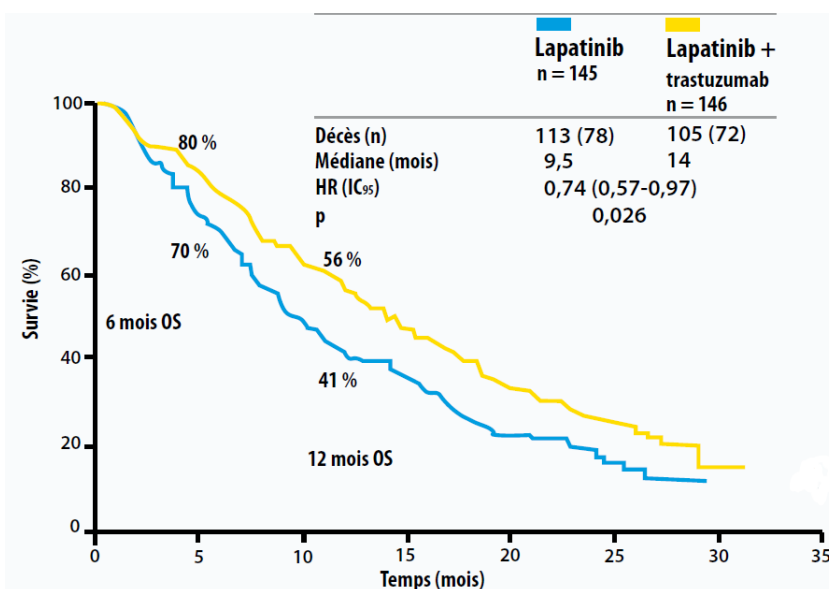


Figure 46 : Courbes de survie globale (B) dans l'essai EGF104900 [140,140].

4.1.4. T-DM1 :

Le trastuzumab–maytansine (T-DM1) est le premier Ac couplé à une drogue (ADC) combinant l'activité du trastuzumab et d'un agent antimicrotubule (dérivé de la maytansine =DM1) qui cible spécifiquement les cellules surexprimant HER2.

Le T-DM1 a montré sa supériorité par comparaison au trastuzumab seul sur des lignées cellulaires surexprimant HER2 [141,142]. Il est également efficace in vitro et in vivo dans des tumeurs résistantes au trastuzumab [141,142]et au lapatinib [141,143].

En première ligne métastatique ou récurrence locorégionale non opérable, le T-DM1 a été comparé à l'association docétaxel + trastuzumab dans une phase II randomisée chez 137 patients [144]. La SSP médiane était significativement prolongée avec le T-DM1 14,2 vs 9,2 mois ; HR = 0,59 ; IC 95 % : [0,36-0,97] ;p = 0,035) après un suivi médian d'environ 14 mois. Le taux de RO n'était pas significativement différent (64,2 % dans le bras T-DM1 et 58 % dans le bras trastuzumab, p = 0,458), de même que le taux de bénéfice clinique et la survie globale [144].

L'étude de phase III internationale EMILIA a comparé le T-DM1 à l'association lapatinib + capécitabine chez des patients progressant après un traitement par taxanes et trastuzumab [145]. Les objectifs principaux étaient la SSP, la survie globale et la tolérance. Les scores de qualité de vie étaient similaires dans les deux bras de traitement [146]. Dans notre étude aucune patientes n'a eu un traitement à base de T-DM1.

4.2. Deuxième ligne de thérapeutique anti-HER2 et de Chimiothérapie :

Il n'y a pas de stratégie clairement définie. Sont disponibles deux études de phase III plaidant toutes les deux pour le maintien d'une thérapeutique anti-HER2. Il n'y a pas d'étude comparative testant le lapatinib-chimiothérapie *versus* le trastuzumab-chimiothérapie.

4.2.1. Lapatinib et capecitabine :

Une première étude de phase III[147]chez des patientes porteuses de cancers du sein métastatiques HER2+ après anthracycline et taxane, a démontré qu'après progression sous trastuzumab, l'adjonction de lapatinib (1 250 mg/j en continu) a une nouvelle ligne de capecitabine (2 000 mg/m (2) de j1 a j14) vs capecitabine seul apportait un avantage. Le taux de réponse objective était de 23,7 % vs 13,9 % (p = 0,017), le temps jusqu'à progression de 6,2 mois vs 4,3 mois (p < 0,001) et la survie de 15,6 mois vs 15,3 mois. Avec l'association, la toxicité cardiaque était de 2,4 % et toujours asymptomatique, la diarrhée et les syndromes mains pieds étaient fréquents (60 % et 49 %), le taux de métastases cérébrales était réduit (4 cas vs 13 cas) [147,148]. L'AMM du lapatinib en association avec la capecitabine, après progression sous trastuzumab-chimiothérapie, a son AMM en France. Dans notre étude l'association Lapatinib et capecitabine a été faite chez 12% des cas.

4.2.2. Trastuzumab et capecitabine :

Plus récemment, l'étude randomisée de phase III TBP (GBG 26/BIG 3-05) [147,148], démontrait que chez les patientes progressant sous trastuzumab, le maintien du trastuzumab avec la capecitabine utilisé lors du traitement ultérieur était bénéfique en termes de taux de réponse (27 % vs 48,1 %) et de survie sans progression (5,6 mois vs 8,2 mois ; p = 0,0338) avec

une amélioration non significative de la survie (20,4 mois vs 25,5 mois) (30). D'autres études vont dans le même sens[149] (figure n°47).[150] .

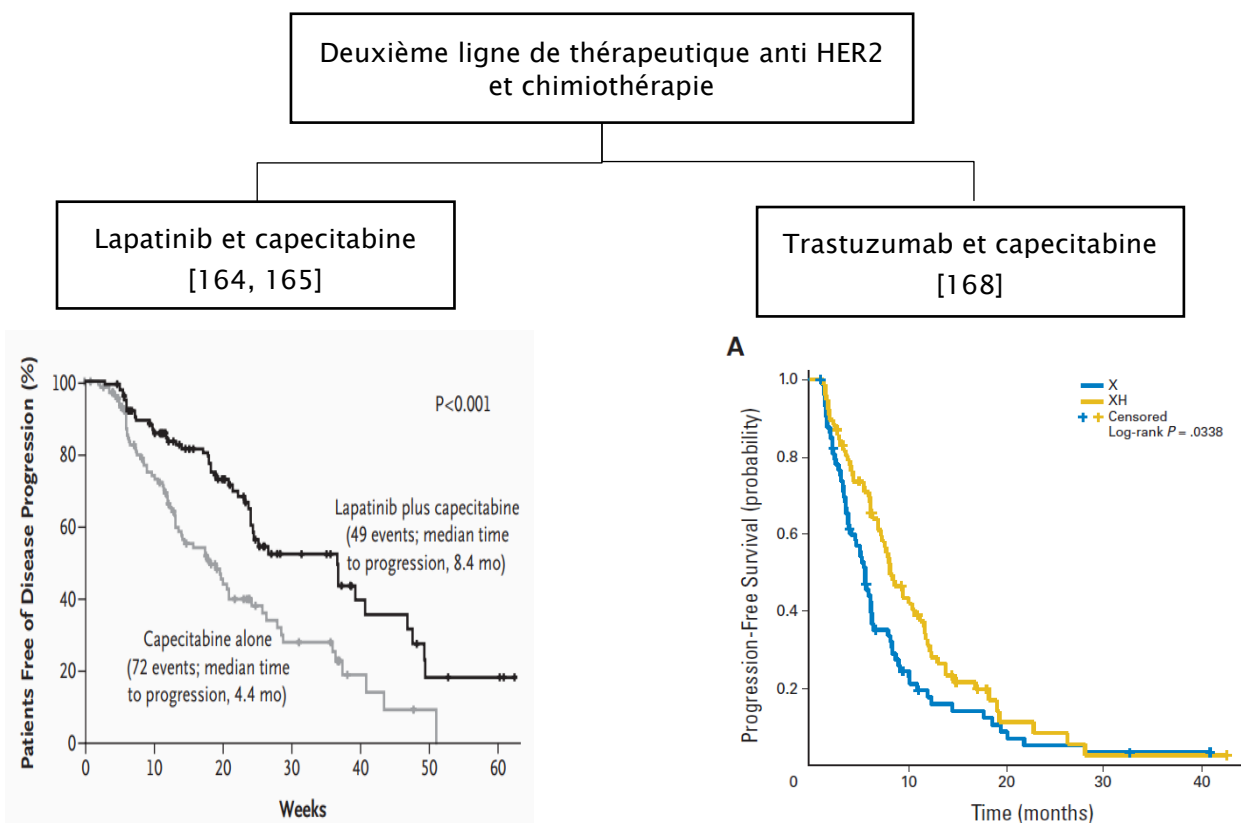


Figure 47 : Association de chimiothérapie de deuxième ligne de traitement et de thérapeutique anti-HER2.

Dans notre étude en deuxième ligne métastatique l'association Trastuzumab et Capecitabine a été faite chez 44% de nos patientes, et dans 31% des cas l'association Taxane et Trastuzumab a été pratiqué.

4.3. Au-delà de la deuxième ligne de thérapeutique anti-HER2 et de chimiothérapie :

Des études observationnelles [151,152]ont montré que le trastuzumab était en fait utilisé dans des associations successives multiples avec des survies médianes pouvant dépasser 4 ans.

4.3.1. trastuzumab et chimiothérapies sans anthracyclines :

De nombreuses phases II ou III sont maintenant publiées permettant plusieurs associations (tableau n°XXVI). Hormis les toxicités propres au trastuzumab, les toxicités rencontrées correspondent à celles des chimiothérapies associées. Il n'y a que peu de cardiotoxicité pour les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie à base d'anthracyclines.

Tableau XXVI: Taux de réponse des principales combinaisons trastuzumab chimiothérapie

Auteurs	Nbre	Schéma	RO	RC	RP	S
Trastuzumab + taxanes						
Esteva et al.[153]	30	T + D heb.	60		60	13
Meden et al. [154]	12	T + D heb.	50		50	42
Montemurro et al.[149]	42	T + D /3 s	67	17	50	17
Sato et al. [155]	40	T + D heb.	65			
Seidman et al. [156]	95	T + P heb.	57	4	53	13
Tedesco et al. [157]	26	T + D heb.	50	8	42	31
Trastuzumab + sels de platine						
Pegram et al. [158]	37	T + CDDP	24		24	16
Pegram et al. [159]	34	T + D + CDDP	76	9	67	
	14	T + D + CBDCA	71	21	50	
Perez et al. (22)	43	T + P + CBDCA /3 s	65			
	48	T + P + BDCA heb.	81			
Trastuzumab + capécitabine						
Bartsch et al. [160]	40	T + C	20	3	17	50
Schaller et al. [161]	27	T + C	45	15	30	33
Yamamoto et al. [162]	59	T + C	65			
Trastuzumab + vinorelbine						
Burstein et al. [163]	54	T + V	68	7	61	17
Jahanzeb et al. [164]	40	T + V	78	11	67	8
Bartsch et al. [165]						
	78	T + V oral	28	6	22	34
Catania et al. [166]	39	T + V oral	41	5	36	43
Chan et al. [167]		T + V	50-86			
Yardley et al. [168]	29	T + V + D	75	33	42	
Bayo-Calero et al. [169]	52	T + V hebdomadaires	58			
Trastuzumab + gemcitabine						
O'Shaughnessy et al. [170]	38	T + G	32		32	

Bartsch et al. [171]	30	T + G			19	27
Loesch et al. [172]	150	T + G + CBDCA	64			

RO = réponse objective ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; S= stabilisation. T= trastuzumab, D = docetaxel; P = paclitaxel ; CDDP = cisplatine ; C = capécitabine ; V=vinorelbine ; G = gemcitabine, CBDCA = carboplatine

4.3.2. trastuzumab chimiothérapies avec anthracyclines

Dès les premières études, la toxicité cardiaque du trastuzumab a été soulignée soit associé aux anthracyclines, soit chez les patientes ayant reçu des anthracyclines [120].

L'incidence des évènements cardiaques de classe III ou IV avoisine 2 % chez les patientes recevant du trastuzumab en première ligne, 2 % chez les patients recevant du trastuzumab en association avec du paclitaxel, 16 % chez les patients recevant du trastuzumab en association avec de la doxorubicine et du cyclophosphamide [173].

L'exclusion des patientes avec fonction cardiaque anormale ou ayant des antécédents de cardiopathie, ou bien ayant déjà reçu une dose importante d'anthracyclines fait que cette question soit moins aigüe. Des essais sont en cours pour associer trastuzumab et anthracyclines liposomales à moindre potentiel cardiotoxique.

Quoi qu'il en soit, l'association anthracycline-trastuzumab, considérée comme potentiellement toxique, n'a pas l'agrément du référentiel de bon usage des cancers du sein.

CONCLUSION

Le cancer du sein métastatique est une maladie considérée comme incurable puisque quasiment toutes les malades meurent des conséquences de cette pathologie ou de son traitement. La survie des patientes est très variable d'un individu à l'autre et peut s'échelonner de quelques semaines pour les formes les plus agressives, à plusieurs années pour les formes lentement évolutives.

Ce travail a permis de caractériser précisément la population ; La patiente modèle est donc une femme de 48-49 ans atteinte d'un carcinome mammaire métastatique HER2-positif. Le carcinome est principalement de type canalaire infiltrant et surexprime des récepteurs hormonaux. Des métastases au niveau pulmonaire, hépatique et osseux sont retrouvées au moment du diagnostic du stade métastatique. Le plus souvent, un traitement par anthracyclines+taxanes+trastuzumab a été administré à la patiente avant le diagnostic de stade métastatique de la maladie.

En première ligne métastatique, le traitement a été basé sur une association à base de trastuzumab +/- pertuzumab avec une chimiothérapie. Alors en deuxième ligne métastatique l'association capecitabine-Trastuzumab a été faite dans 44% des cas. Après une deuxième progression sous trastuzumab, l'association à base de lapatinib plus capécitabine a été utiliser. Ces données sont cohérentes avec les données de la littérature. La survie globale médiane des patientes de notre étude a été estimée à 27 mois.

La chimiothérapie (agents cytotoxiques classiques) et les nouvelles « thérapeutiques ciblées » permettent d'augmenter la survie des patientes. Mais la prise en charge des malades devrait être multidisciplinaire, englobant tous les aspects du traitement notamment palliatif

(traitement de la douleur, prise en charge des troubles psychologiques, des complications osseuses ou neurologiques, etc).

ANNEXES

ANNEXE N°1 :

I-DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUE :

- ✓ IP :
- ✓ N° dossier :
- ✓ Nom prénom :
- ✓ Sexe : femme homme
- ✓ Age : ans
- ✓ Origine géographique : urbain rurale
- ✓ Niveau socio-économique :
- ✓ Etat matrimonial : célibataire marié divorcé veuve
- ✓ Gestité : parité : nombre d'enfant :
- ✓ Ménopause : oui non Age : ans
- ✓ Age des 1^{ères} règles : ans
- ✓ Cycle régulier : oui non
 - Antécédents :
 - **Personnels :**
 - **Médicaux**
 - HTA : oui non
 - Diabète : oui non
 - Contraception : oui non
 - THS : oui non
 - Atcd de cancer de l'endomètre : oui non
 - Atcd de cancer du sein : oui non
 - Atcd de cancer de l'ovaire : oui non
 - Autre :.....
 - **Chirurgicaux** : oui non
 - **Toxique** :

Tabac alcool autre :.....

Irradiation antérieure : oui non

▪ **Familiaux :**

Atcd de cancer du sein : oui non

Atcd de cancer de l'ovaire : oui non

Autre :

II- DONNEES DIAGNOSTIQUE :

✓ Délais entre signe clinique et consultation: jour

✓ Date du diagnostic initial : / /

✓ circonstances de diagnostic:

○ Fortuite : oui non

○ Nodule : oui non

○ Autopalpation : tuméfaction mammaire ADP axillaire

○ Mastodynie : oui non

○ Ulcération : oui non

○ Galagtorragie : oui non

○ Sein inflammatoire : oui non

○ Rétraction mammaire : oui non

○ Lésion exématiforme : oui non

○ AEG : oui non

○ Douleur osseuses : oui non

1) **Examen de l'état général :**

Etat général : bon assez bon mauvaise

OMS :

Conjonctives : normo-colorées décolorées

Amaigrissement : oui non

Fièvre : oui non

2) **Examen physique :**

▪ Inspection :

Asymétrie : oui non

Peau d'orange : oui non

Signe inflammatoire : oui non

Mamelon : rétracté déviation écoulement

▪ Palpation :

Nodule dur : oui non

Irrégulier : oui non

Douleur : oui non

ADP axillaire : oui non

Ganglion de Troisier : oui non

Cicatrice de mastectomie : oui non

▪ Reste de l'examen : normal anormal

3) Examens paracliniques-diagnostic :

a) Mammographie :

Réalisé : oui non

ACR :

b) Echographie mammaire & aires axillaires :

Réalisé : oui non

Anomalie :

c) Biopsie mammaire :

Réalisé : oui non

Microbiopsie :

Macrobiopsie au mamotom :

Biopsie-Exérèse chirurgicale :

d) Examen Anatomopathologique :

Type histologique :

Grade SBR :

Taille tumorale :

Nombre de ganglion envahit :

Stade pTNM :

Emboles tumoraux vasculaire :

Marge d'exérèse :

❖ Caractéristiques immuno-histochimique :

RH : RE : RP :

HER 2 : 1+ 2+ 3+

FISH :

4) Bilan d'extension

a) Radiographie du thorax :

Réalise : oui non

Métastases pulmonaire : oui non

b) Echographie hépatique :

Réalise : oui non

Métastases hépatique : oui non

c) Scintigraphie osseuse :

Réalise : oui non

Métastases osseuses oui non

d) TDM cérébrale : (si signe d'appel)

Réalise : oui non

Métastases cérébrale : oui non

e) Dosage du CA 15.3 : oui non

⇒ Nombre des métastases: <5 5-8 >8

Date diagnostic des métastases : / /

✓ Stade initial :

5) Bilan biologique pré-thérapeutique/de retentissement :

NFS : correct perturbé

Urée / Créatininémie : correct perturbé

Bilan hépatique : correct perturbé

ECG : correct perturbé

III-DONNEES DU TRAITEMENT :

- ✓ Chirurgie : oui non
- Avant TTT systémique Après TTT systémique
- Tumorectomie : oui non
- Mastectomie : oui non
- Curage ganglionnaire : oui non
- Chirurgie des métastases : oui non
- Date :
- ✓ Radiothérapie : oui non
- Date début :
- Date de fin :
- Protocole :
- ✓ Chimiothérapie adjuvante : oui non
- Date début :
- Date de fin :
- Protocole :
- ✓ Traitement systémique 1^{ère} ligne :
- Date début :
- Protocole :
- Nombre de cure :
- Tolérance :
- ✓ Traitement systémique 2^{ème} ligne :
- Date début :
- Protocole :
- Nombre de cure :
- Tolérance :

✓ Traitement systémique 3^{ème} ligne :

Date début :

Protocole :

Nombre de cure :

Tolérance :

IV-DONNEES DU SUIVIE:

✓ Date du dernier suivie :

✓ Survie : (date du diagnostic – date du dernier contacte)

.....-.....

ANNEXE N°2 : Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010, et stade UICC

❖ T

La taille tumorale est décomposée en 4 niveaux :

- **T1** : petite tumeur mesurant entre 0 et 5 mm (T1a), 5 et 10 mm (T1b), 10 et 20 mm (T1c) ;
- **T2** : tumeur moyenne mesurant entre 20 et 50 mm ;
- **T3** : tumeur volumineuse mesurant plus de 50 mm ;
- **T4** : extension à la paroi thoracique, à l'exclusion du muscle grand pectoral (T4a), à la peau (T4b), au deux (T4c), cancer du sein inflammatoire (T4d).

❖ N

L'atteinte ganglionnaire clinique, intégrant les données radiologiques, est décomposée en 4 niveaux :

- **N0** : pas d'adénopathie palpée ;
- **N1** : adénopathies axillaires homolatérales mobiles à la palpation ;
- **N2** : adénopathies axillaires homolatérales fixées à la palpation (N2a) ou adénopathies thoraciques internes isolées (N2b) ;
- **N3** : adénopathies régionales, sous-claviculaires (N3a), thoraciques internes associées à des adénopathies axillaires (N3b), sus-claviculaires (N3c).

Remarque 1 : l'atteinte ganglionnaire sus-claviculaire ne doit pas être considérée comme une métastase à distance. Les survies sont en effet significativement différentes entre les atteintes métastatiques à distance et les atteintes ganglionnaires sus-claviculaires.

Remarque 2 : il ne faut pas confondre l'atteinte ganglionnaire clinique et l'atteinte ganglionnaire histologique notée pN, définie après la chirurgie, que l'on décompose en 3 niveaux :

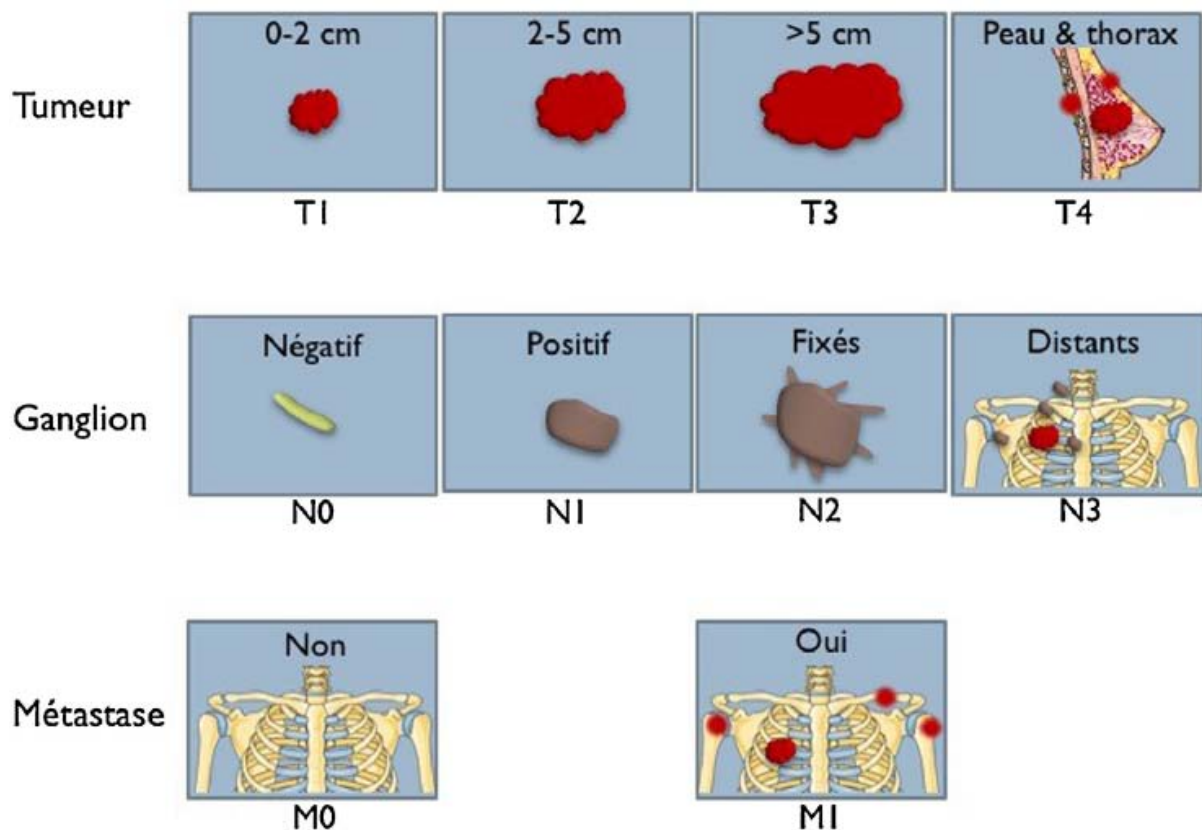
- **pN1** : 1 à 3 ganglions axillaires métastatiques isolés (pN1a), ganglions thoraciques internes métastatiques, isolés, non visibles en imagerie (pN1b), 1 à 3 ganglions axillaires et thoraciques internes métastatiques (pN1c) ;
- **pN2** : 4 à 9 ganglions axillaires métastatiques isolés (pN2a), ganglions thoraciques internes métastatiques, isolés, visibles en imagerie (pN2b) ;

- **pN3** : plus de 10 ganglions axillaires ou sous-claviculaire métastatiques (pN3a), ganglions axillaires et thoraciques internes métastatiques, visibles en imagerie (pN3b), ganglions sus-claviculaires métastatiques (pN3c).

❖ **M**

L'atteinte métastatique est décomposée en deux niveaux :

- **M0** : absence de métastase ;
- **M1** : présence de métastase.



Classification TNM des cancers du sein

❖ Stades

Les stades I, II et III ne présentent pas de métastases à distance (M0).

➤ Stade I

Le stade I est défini par l'association de petites tumeurs (T1) et de ganglions normaux (N0).

➤ Stade II

Le stade II est décomposé en deux groupes :

- **IIA** : associe une petite tumeur (T1) et des adénopathies mobiles (N1) ou des tumeurs moyennes (T2) sans adénopathie (N0) ;
- **IIB** : associe une tumeur moyenne (T2) et des adénopathies mobiles (N1) ou des tumeurs volumineuses (T3) sans adénopathie (N0).

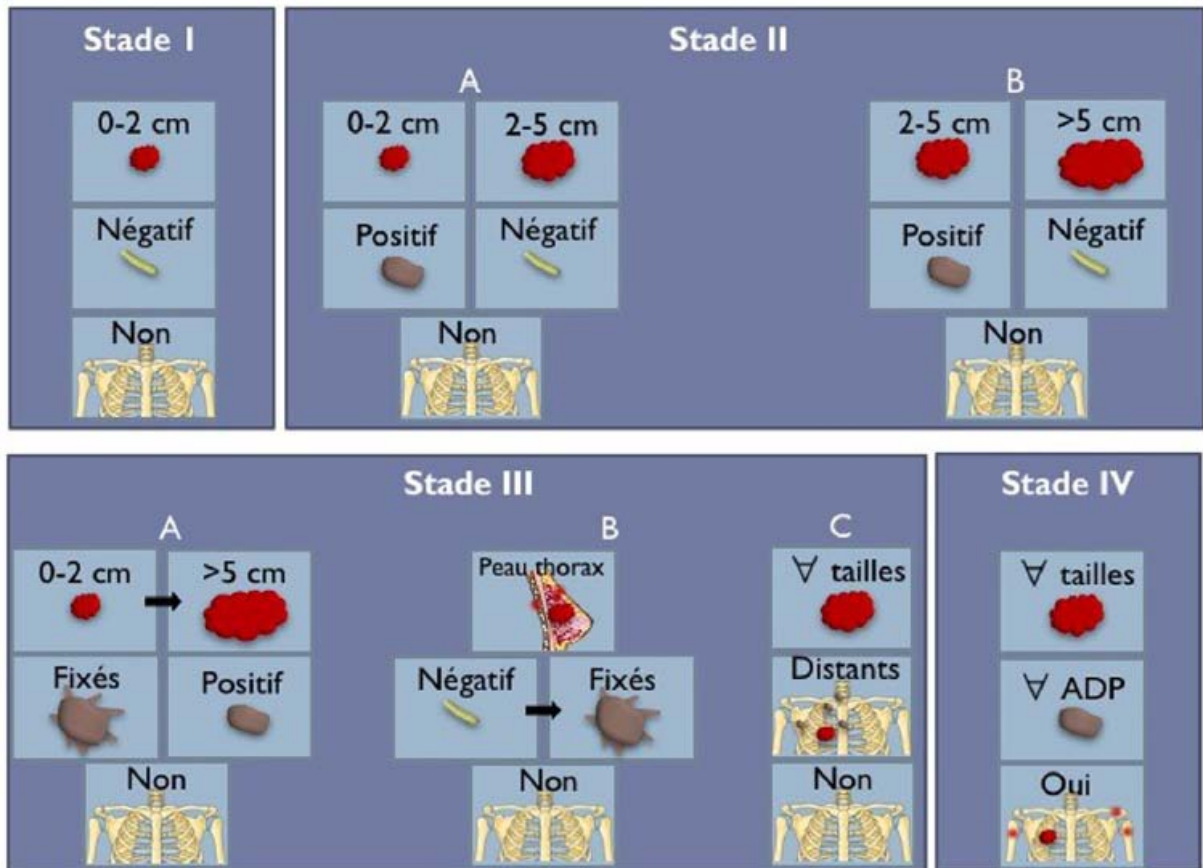
➤ Stade III

Le stade III est décomposé en trois groupes :

- **IIIA** : associe des tumeurs petites (T1) ou moyennes (T2) à des adénopathies fixées (N2) ou une tumeur volumineuse (T3) et des adénopathies mobiles (N1)
- **IIIB** : associe des tumeurs avec extension cutanée ou pariétale (T4) à des adénopathies axillaires ou thoraciques internes isolées (N0—N2).
- **IIIC** : associe des tumeurs de toutes les tailles (T1—T4) avec des adénopathies régionales (N3).

➤ Stade IV

Le stade IV est défini par la présence de métastases à distance.



Stades des cancers du sein

ANNEXE N°3

DOCETAXEL - TRASTUZUMAB - PERTUZUMAB (C1) : J1 [(6H), J8 et J15 [1H30], J1=J21

Nom et prénom du patient (e) _____

Dates: ____/____/____

Surface corporelle (Pd = ____ ; T= ____) = ____

Cure : ____

Principe actif	Dose	DT	Heure	<input type="checkbox"/> J1	Voie	Indic	Préparation
METHYL PREDNISOLONE	120mg	120mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
ONDANSETRON	8mg	8mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
RANITIDINE	10mg	10mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
HYDROXIZINE	50mg	50mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
TRASTUZUMAB	8mg/kg		0H 30	↓	IV	0H 15	DANS 250ML NAACL 90MIN À C1
SERUM SALE	125cc	125cc	2H	↓	IV	Rinçage	En 15 minutes
Surveillance de 1H			2H	<input type="checkbox"/>			
PERTUZUMAB	840mg	840mg	2H45	↓	IV		DANS 250ML NAACL 60MIN À C1
SERUM SALE	125cc	125cc	3H45	↓	IV	Rinçage	En 15 minutes
Surveillance de 1H			3H45	<input type="checkbox"/>			
DOCETAXEL	75mg/m²		4H45	↓	IV	CT	DANS 250 ML DE NAACL 0.9% EN 1H
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc	5H45	↓	IV	Rinçage	En 15 minutes

Surveillé pendant et durant 60 minutes après la première perfusion, ainsi que pendant et durant 30 à 60 minutes après les perfusions suivantes. Si une réaction liée à la perfusion survient, la vitesse de perfusion doit être diminuée ou la perfusion doit être interrompue et des traitements appropriés doivent être administrés. Les patients doivent être évalués et étroitement surveillés jusqu'à régression complète des signes cliniques et symptômes. Le traitement par Perjeta doit être interrompu de façon définitive en cas de réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) de grade 4 selon la classification NCI-CTCAE, de bronchospasme ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë.

DOCETAXEL - TRASTUZUMAB - PERTUZUMAB (C2) : J1 [4H15min], J8 et J15 [1H30], J1=J21

Nom et prénom du patient (e) _____

Dates: ____/____/____

Surface corporelle (Pd = ____ ; T= ____) = ____

Cure : ____

Principe actif	Dose	DT	Heure	<input type="checkbox"/> J1	Voie	Indic	Préparation
METHYL PREDNISOLONE	120mg	120mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
ONDANSETRON	8mg	8mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
RANITIDINE	10mg	10mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
HYDROXIZINE	50mg	50mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
TRASTUZUMAB	6mg/kg		0H 30	↓	IV	0H 15	DANS 250ML NAACL 60MIN À C2
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc	1H30	↓	IV	Rinçage	En 15 minutes
PERTUZUMAB	420mg	420mg	1H45	↓	IV		DANS 250ML NAACL 30MIN À C2
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc	2H15	↓	IV	Rinçage	En 15 minutes
Surveillance de 30min			2H30				
DOCETAXEL	75mg/m²		3H	↓	IV	CT	DANS 250 ML DE NAACL 0.9% EN 1H
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc	4H	↓	IV	Rinçage	En 15 minutes

DOCETAXEL - TRASTUZUMAB - PERTUZUMAB (C3) : J1 [3H15min], J8 et J15 [1H30], J1=J21

Nom et prénom du patient (e) _____

Dates: ____/____/____

Surface corporelle (Pd = ____ ; T= ____) = ____

Cure : ____

Principe actif	Dose	DT	Heure	<input type="checkbox"/> J1	Voie	Indic	Préparation
METHYL PREDNISOLONE	120mg	120mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
ONDANSETRON	8mg	8mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
RANITIDINE	10mg	10mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
HYDROXIZINE	50mg	50mg	0H	↓	IV	PM	Dans 125cc en 15min
TRASTUZUMAB	6mg/kg		0H 30	↓	IV	0H 15	DANS 250ML NAACL 30MIN À C3
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc	1H	↓	IV	Rinçage	En 15 minutes
PERTUZUMAB	420mg	420mg	1H15	↓	IV		DANS 250ML NAACL 30MIN À C3
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc	1H45	↓	IV	Rinçage	En 15 minutes
Surveillance de 30min			2H				
DOCETAXEL	75mg/m²		2H15	↓	IV	CT	DANS 250 ML DE NAACL 0.9% EN 1H
SERUM GLUCOSE	125cc	125cc	3H15	↓	IV	Rinçage	En 15 minutes

Surveillé pendant et durant 60 minutes après la première perfusion, ainsi que pendant et durant 30 à 60 minutes après les perfusions suivantes. Si une réaction liée à la perfusion survient, la vitesse de perfusion doit être diminuée ou la perfusion doit être interrompue et des traitements appropriés doivent être administrés. Les patients doivent être évalués et étroitement surveillés jusqu'à régression complète des signes cliniques et symptômes. Le traitement par Perjeta doit être interrompu de façon définitive en cas de réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) de grade 4 selon la classification NCI-CTCAE, de bronchospasme ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë.

ANNEXE N°4 : LES CRITERES RECIST

Les critères Recist datent de la fin des années 1990 [174]. Ils ont été proposés par l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer, en collaboration avec le National Cancer Institute (Etats-Unis et Canada). Leur principe est de ne plus utiliser deux mesures orthogonales, mais seulement le plus grand diamètre de la tumeur. On appelle donc cela la méthode unidimensionnelle [175].

La validation des critères Recist a été faite en utilisant rétrospectivement les données d'essais thérapeutiques et en calculant la réponse, soit en utilisant les deux diamètres orthogonaux, soit le plus grand diamètre. Les critères Recist apparaissent donc comme une simplification de l'évaluation des mesures tumorales [175].

EVALUATION DE LA REPONSE TUMORALE [175,176]

Le bilan initial :

Pour évaluer la réponse tumorale de manière objective, il est nécessaire d'estimer précisément la masse tumorale initiale à laquelle toutes les évaluations ultérieures seront comparées. Deux types de lésions sont définis : les lésions mesurables et les lésions non mesurables.

- Les lésions mesurables sont des lésions dont le plus grand axe est au minimum de 10 mm par la technique du scanner spiralé en coupes de 5mm.
- Les lésions non mesurables sont les lésions inférieures à 10 mm ou les lésions dont les limites sont difficiles à définir.

Le principe :

Les patients doivent avoir au moins une lésion mesurable pour que les critères RECIST puissent s'appliquer.

Les lésions cibles : Elles sont choisies et identifiées lors de l'examen avant le début du traitement et seront utilisées tout au long du suivi. Ce sont des lésions mesurables, avec un maximum de dix lésions par patient et de cinq lésions par organe. Le choix initial est laissé à l'appréciation du premier spécialiste qui choisira d'abord les plus volumineuses et les plus facilement mesurables, ensuite, il échantillonne, s'il en a la possibilité, différents organes et régions anatomiques. La somme des plus grandes longueurs (SPGL) de toutes les lésions cibles est calculée et sert de référence au cours du suivi

Les lésions non cibles : Ce sont toutes les autres lésions, c'est-à-dire les lésions mesurables non incluses dans les lésions cibles et les lésions non mesurables.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉPONSES :

- ❖ **La réponse des lésions cibles :** Elle est évaluée par le pourcentage de modification de la SPGL.

- La **réponse complète** (CR) c'est la disparition de toutes les lésions cibles, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines. En pratique, c'est l'équivalent d'une rémission.
- La **réponse partielle** (PR) c'est la diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la somme initiale des plus grands diamètres, confirmée par un nouvel examen réalisé à quatre semaines.
- La **progression tumorale** (PD) c'est l'augmentation d'au moins 20 % de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion cible, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres, rapportée depuis le début du traitement, ou apparition de une ou de plusieurs nouvelles lésions.
- La **stabilité tumorale** (SD) c'est la diminution tumorale insuffisante pour définir une réponse partielle et/ou augmentation tumorale inférieure à celle nécessaire pour définir une progression tumorale, en prenant pour référence la plus petite somme des plus grands diamètres depuis le début du traitement.
- ❖ **La réponse des lésions non cible** : Elle est estimée subjectivement par le médecin et trois types de réponse sont possibles :
 - La **réponse complète** (CR) correspond à une disparition de toutes les autres lésions et la normalisation des marqueurs tumoraux
 - La **réponse incomplète/stabilité tumorale** (SD) lorsque persiste une ou de plusieurs autres lésions et/ou persiste une valeur du marqueur tumoral au-dessus des valeurs normales.
 - La **progression tumorale** (PD) c'est l'apparition d'une ou de plusieurs nouvelles lésions et/ou une progression franche des autres lésions existantes.
- ❖ **L'apparition de nouvelle(s) lésion(s)** : Elle est notée "non", s'il n'y a pas de nouvelle lésion, ou "oui", s'il apparait de nouvelles lésions.
- ❖ **La réponse globale** : C'est une combinaison des différents types de réponses. Toute progression dans une des catégories fait classer la réponse globale comme une progression (PD). Elle est résumée dans le tableau ci-dessous.

RÉPONSE TUMORALE GLOBALE			
Lésions cibles	Autres lésions	Nouvelles lésions	Réponses globales
RC	RC	RC	RC
RC	RC	RC	RC
RP	RP	RP	RP
S	S	S	S
P	P	P	P
Toute réponse	Toute réponse	Toute réponse	Toute réponse
Toute réponse	Toute réponse	Toute réponse	Toute réponse
RC = Réponse complète ; RP = Réponse partielle ; S = Stabilité tumorale ; P = Progression tumorale			

RESUMES

العنوان: علاج سرطان الثدي المنتشر موجب المستقبل HER2. تجربة مركز الأكلوجيا وأمراض الدم.

ملخص

الهدف: الهدف من عملنا هو تقييم ووصف إدارة المرضى الذين تم علاجهم من سرطان الثدي المنتشر موجب المستقبل HER2 بين عامي 2014 و2015. **الآليات والأساليب:** دراسة رجعية مع تحليل المعلومات السريرية والمرضية والعلاجية عند مرضى تم علاجهم من سرطان الثدي المنتشر موجب المستقبل HER2 على مدى 24 شهرا. **النتائج والمناقشة:** تم دراسة ما مجموعه 45 مريضة. متوسط عمر التشخيص هو 49 سنة. تسعة عشر (42%) مريضة كن بعد سن اليأس. 5 مريضات (11%) لديهن تاريخ عائلي مع سرطان الثدي، الأجل المتوسط للتشخيص 9 أشهر. التشخيص النسيجي أثبت أن 98% من الأورام عبارة عن سرطانات قنوية متسربة. تلقى 15% فقط من المرضى العلاج الكيميائي المساعد (أنتراسيكلين+تاغزان+تراستوسوماب في 85% من الحالات). وكان عدد مواقع الانتشار متغير، حيث أن في 49% من الحالات كان الانتشار في موقع وحيد وفي 51% من الحالات أكثر من مواقع. وكانت الرئة أول موقع للانتشار (60%)، يليها الكبد (40%) والعظام (38%) والعقد اللمفاوية والدماغ. في الشطر الأول من علاج المرض المنتشر، تم استخدام بيرتوزوماب، تراستوزوماب ودوسيتاكسيل في 46% (19 مريضا) من الحالات، وتم إجراء تركيبة تراستوزوماب مع العلاج الكيميائي في 33% (15 مريضا) من الحالات. في الشطر الثاني من علاج المرض المنتشر، في 87% (14 مريضا) الحالات كان العلاج يقوم على تركيبة تراستوسوماب مع العلاج الكيميائي. ويقدر متوسط البقاء على قيد الحياة بشكل عام في 42 شهرا. واحتمال البقاء على قيد الحياة لمدة سنة واحدة هو 89 في المائة، ويمر هذا الاحتمال في 5 سنوات إلى 40 في المائة. **خلاصة:** العلاج الكيميائي والعلاجات المستهدفة الجديدة يمكن أن تزيد من أمد حياة المريض. ولكن إدارة المرضى يجب أن تكون متعددة التخصصات، وتشمل جميع جوانب العلاج (علاج الألم، واضطرابات نفسية، العظام أو المضاعفات العصبية ...).

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي، المنتشر، علاج، +HER2

Titre : La prise en charge du cancer du sein métastatique HER2 positif .Expérience du centre d'oncologie hématologie (COH).

Résumé :

Objectif : Le but de notre travail est d'évaluer et de décrire la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2 positif au COH entre 2014 et 2015. **Matériels et méthodes :** Etude rétrospective avec analyse des paramètres cliniques, anatomopathologiques et thérapeutique chez une population atteinte d'un cancer du sein HER2 positif métastatique (synchrone ou métachrone). Sur une période de 24 mois. **Résultats et discussion :** Un total de 45 patientes a été étudié. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 49 ans. Dix-neuf (42%) patientes étaient ménopausées. Cinq patientes (11%) avaient des antécédents de cancer du sein. Le délai moyen diagnostique était de 9 mois. Le carcinome était principalement de type canalaire infiltrant (99% des patientes). Seulement 15% des patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante (dans 85% des cas à base d'anthracyclines+Taxanes+Trastuzumab). La moitié de notre échantillon était positif aux récepteurs hormonaux (55%). Le nombre de sites métastatiques était variable, 49% des patients avaient un site métastatique unique et 51% plus de 2 sites ; le poumon était le premier site métastatique impliqué dans 51%, suivi de l'os (42%), du foie, des ganglions et du cerveau. En première ligne métastatique l'association pertuzumab, trastuzumab et docétaxel a été faite chez 46% (19 patiente) des patientes, et une association trastuzumab avec une chimiothérapie a été faite dans 33% (15 patiente) des cas. En deuxième ligne métastatique dans 87% (14 patientes) des cas le traitement a été basé sur une association trastuzumab avec une chimiothérapie. La survie globale médiane était estimée à 42 mois pour le carcinome mammaire métastatique du sein. La probabilité de survie globale à 1 an était de 89% puis elle passe à 40% à 5 ans. **Conclusion :** La chimiothérapie et les nouvelles «thérapeutiques ciblées permettent d'augmenter la survie des patientes. Mais la prise en charge des malades doit être multidisciplinaire, englobant tous les aspects du traitement palliatif (traitement de la douleur, des troubles psychologiques, des complications osseuses ou neurologiques...).

Mots clés : HER2+, Cancer du sein, Métastatique, Prise en charge

Title: The management of HER2-positive metastatic breast cancer. Experience of the Hematology Oncology Center (COH).

Abstract

Objective: The aim of our work is to evaluate and describe the management of patients who have been treated for HER2-positive metastatic breast cancer at COH between 2014 and 2015.

Materials and methods: Retrospective study with analysis of clinical, pathological and therapeutic parameters in a population with HER2 metastatic positive breast cancer (synchronous or metachronous). Over a 24-month.

Results and Discussion: 45 patients were studied. The mean age at diagnosis was 49 years old. Nineteen (42%) patients were postmenopausal. Fifty patients (11%) had a history of breast cancer. The average time to diagnosis was 9 months. The carcinoma is mainly infiltrating ductal type (99% of patients). Only 15% of patients received adjuvant chemotherapy (in 85% of cases with anthracycline). Half of our sample was hormone receptor positive (55%). The number of metastatic sites was variable, 49% of the patients had only one metastatic site and 51% more than 2 sites; the lung was the first metastatic site involved in 60%, followed by liver (40%), bone, ganglia and brain. In the first line of metastasis, pertuzumab, trastuzumab and docetaxel were used in 46% (19 patients) of patients, and a trastuzumab combination with chemotherapy was performed in 33% (15 patients) of the cases. In the second metastatic line in 87% (14 patients) cases, the treatment was based on a trastuzumab combination with chemotherapy. The median overall survival is estimated at 42 months for metastatic breast carcinoma of the breast. The probability of 1 year Global Survival is 89% and the Global Survival probability increases to 40% at 5 years.

Conclusion: Chemotherapy and new-targeted therapies can increase patient survival. However, the management of patients must be multidisciplinary, encompassing all aspects of palliative treatment (treatment of pain, psychological disorders, bone or neurological complications ...).

Keywords: HER2+,Breast neoplasia, metastatic, management.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.**
Cancer statistics, 2016.
CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
2. **Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff A-S, Delafosse P et al.**
Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015.
Rapport technique. Inst Veille Sanit 2015 62 P
3. **Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A.**
Global cancer statistics, 2012.
CA Cancer J Clin. 2015;65(2):87-108.
4. **Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.**
Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.
Int J Cancer. 2010;127(12):2893-2917.
5. **O'Shaughnessy J.**
Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer.
The oncologist. 2005;10(Supplement 3):20-29.
6. **Mariani G.**
Breast cancer: New developments in the treatment of metastatic breast cancer: from chemotherapy to biological therapy.
Ann Oncol. 1 juin 2005;16(suppl_2):ii191-ii194.
7. **Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M et al.**
Superior long-term survival benefits of trastuzumab plus docetaxel compared to docetaxel alone in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: patients surviving more than 4 years in the M77001 study.
Breast Cancer Res Treat. 2006;100:S103.
8. **Mériaux E, Colombié M, Houdebine S.**
Prise en charge du cancer du sein, avancées et perspectives.
Médecine Nucl. 2014;38(5):299-302.
9. **Slamon DJ, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W.**
Human breast cancer: correlation of relapse and.
Science. 1987;3798106(177):235.
10. **Yaziji H, Goldstein LC, Barry TS, Werling R, Hwang H, Ellis GK et al.**

HER-2 testing in breast cancer using parallel tissue-based methods.
Jama. 2004;291(16):1972-1977.

11. **Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S et al.**
Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort.
The Lancet. 2010;375(9712):377-384.
12. **Guiu S, Fumoleau P.**
Pertuzumab and T-DM1: New perspectives in the treatment of HER2-positive breast cancer.
ONCOLOGIE. 2015;17(5-6):263-270.
13. **Espié M, Tournant B, Cuvier C, Cottu PH.**
Épidémiologie des lésions malignes du sein.
Encycl Méd Chir. Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris. 2001;10.
14. **Cancer IA for R on, others.**
GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012.
15. **Comet B, Cutuli B, Penault-Llorca F, Bonnetterre J, Belkacémi Y.**
Cancer du sein chez l'homme: revue de la littérature.
Bull Cancer (Paris). 2009;96(2):181-189.
16. **Rochefort H, Rouessé J.**
Cancers du sein, incidence et prévention.
Bull Acad Natle Med. 2008;192:161-74.
17. **Organization WH, others.**
International Agency For Research on Cancer GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013.
18. **Bouzid N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N.**
Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie: étude rétrospective à propos de 124 cas.
Gynécologie Obstétrique Fertil. 2013;41(6):356-360.

19. **Benider A, Bendahhou K.**
Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca 2008–2012. 2016. Disponible sur: <http://www.contrelecancer.ma/fr/documents/registre-des-cancers-de-la-region-du-grand-casab-3/>
20. **Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N.**
Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008. *Ecancermedicalscience* [Internet]. 2013 [cité 9 août 2017];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3737118/>
21. **McPherson K, Steel C, Dixon JM.**
ABC of breast diseases: breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624.
22. **Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, et al.**
Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2011;39(9):486–490.
23. **Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B.**
Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune 32es Journées de la SFSPM. Strasbourg Novembre. 2010;
24. **Khanfir A, Frikha M, Kallel F, Meziou M, Trabelsi K, Boudawara T, Mnif J, Daoud J.**
Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. *Cancer/radiothérapie*. 2006;10(8):565–571.
25. **Ferlay J, Heanue M, Boyle P.**
Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX. IARC Scientific Publication, No. 160. Disponible sur: <http://ar.iiarjournals.org/content/29/11/29.11.7a.short>
26. **Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, Van Den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA et al.**
Non-dietary factors as risk factors for breast cancer, and as effect modifiers of the association of fat intake and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control*. 1997;8(1):49–56.
27. **Warner ET, Colditz GA, Palmer JR, Partridge AH, Rosner BA, Tamimi RM.**
Reproductive factors and risk of premenopausal breast cancer by age at diagnosis: are there differences before and after age 40?

- Breast Cancer Res Treat. 2013;142(1):165-175.
28. **Boufettal H, Noun M, Samouh N.**
Breast cancer in young patient in Morocco.
Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol. 2010;14(8):698-703.
29. **Trentham-Dietz A, Sprague BL, Hampton JM, Miglioretti DL, Nelson HD, Titus LJ et al.**
Modification of breast cancer risk according to age and menopausal status: a combined analysis of five population-based case-control studies.
Breast Cancer Res Treat. 2014;145(1):165-175.
30. **Laamiri FZ, Bouayad A, Hasswane N, Ahid S, Mrabet M, Amina B.**
Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups: Moroccan Data?
Open J Obstet Gynecol. 2015;5(02):79.
31. **Cancer CGoHFIB:**
Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies.
The lancet oncology 2012, 13(11):1141-1151 - Google Scholar.
32. **Ghilli M, Fustaino L, Russo ML, Colizzi L, Rossetti E, Camilleri V, Roncella M.**
PR52 Breast cancer in young patients: report of the activity of 12 months in a dedicated breast cancer center in Italy. Biological, treatment-related and organizational peculiar aspects.
The Breast. 2014;23:S19.
33. **BELHAFIANE MS, KHOUCHANI M.**
Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. Cancer 2015 Disponible sur:
<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2015/these104-15.pdf>
34. **Espié M, Hamy AS, Eskenazy S, Cuvier C, Giacchetti S.**
Épidémiologie du cancer du sein.
EMC-Gynécologie 2012. 2012;7(4):1-17.
35. **Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami H-O.**
Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth.
N Engl J Med. 1994;331(1):5-9.
36. **Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C, Decarli A, Palli D, Parazzini F, Del Turco MR.**
Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy.

- Bmj. 1988;297(6656):1096-1098.
37. **Lerebours F, Espié M.**
Le risque hormonal: sa place par rapport aux autres risques de cancer du sein Existe-t-il un profil de risque en France? In Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire-SFSPM; 2004. Disponible sur:
http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/338/sfspm_90_101.pdf?sequence=1
38. **Ewertz M, Duffy SW, Adami H-O, Kvåle G, Lund E, Meirik O, et al.**
Age at first birth, parity and risk of breast cancer: A meta-analysis of 8 studies from the nordic countries.
Int J Cancer. 1990;46(4):597-603.
39. **Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW et al.**
The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer.
J Clin Epidemiol. 1989;42(10):963-973.
40. **MacMahon B.**
Reproduction and cancer of the breast.
Cancer. 1993;71(10):3185-3188.
41. **Trichopoulos D, Hsieh C-C, Macmahon B, LIn T-M, Lowe CR, Mirra AP, et al.**
Age at any birth and breast cancer risk.
Int J Cancer. 1983;31(6):701-704.
42. **Key TJ, Verkasalo PK, Banks E.**
Epidemiology of breast cancer.
Lancet Oncol. 2001;2(3):133-140.
43. **Veljković M, Veljković S.**
The risk of breast, cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users.
Med Pregl. 2010;63(9-10):657-661.
44. **Cancer CG on HF in B, others.**
Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies.
The Lancet. 1996;347(9017):1713-1727.

45. **Colditz GA, Rosner B.**
Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study.
Am J Epidemiol. 2000;152(10):950-964.
46. **Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC et al.**
Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer.
Arch Intern Med. 2006;166(9):1027-1032.
47. **Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ et al.**
A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States).
Cancer Causes Control. 1997;8(1):65-72.
48. **Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB.**
Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis.
In: Mayo Clinic Proceedings [Internet]. Elsevier; 2006 p. 1290-1302. Disponible sur:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002561961161152X>
49. **Beaber EF, Malone KE, Tang M-TC, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, Li CI.**
Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. Cancer Epidemiol Prev Biomark [Internet]. 2014 Disponible sur:
<http://cebp.aacrjournals.org/content/early/2014/04/17/1055-9965.EPI-13-0944.short>
50. **Lynch HT, Watson P, Conway T, Fitzsimmons ML, Lynch J.**
Breast cancer family history as a risk factor for early onset breast cancer.
Breast Cancer Res Treat. 1988;11(3):263-267.
51. **Benjaafar N, Abahssain H, Lalya I, Ismaili N, Razine R, Tazi MA, et al.**
Breast cancer in moroccan young women: a retrospective study. 2010 Disponible sur:
<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/handle/123456789/315>
52. **Reyna C, Lee MC.**
Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care.
J Multidiscip Healthc. 2014;7:419.
53. **Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A.**

- Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans: étude rétrospective à propos de 612 cas. Société Fr Sénologie Pathol Mammaire Lett Sénologue. 2011 52. Disponible sur: <https://www.senologie.com/wp-content/uploads/2013/03/LS-juin-2011.pdf>
54. **Kallel M, Elloumi F, Khabir A, Ghorbal L, Chaabouni S, Amouri H, et al.**
Breast cancer in young women in southern Tunisia: Anatomical study and clinical prognostic factors: About a series of 83 patients.
Rep Pract Oncol Radiother. 2015;20(3):155-160.
55. **Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI, et al.**
Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18-40 years at diagnosis: the POSH study.
J Natl Cancer Inst. 2013;105(13):978-988.
56. **Chan A, Pintilie M, Vallis K, Girourd C, Goss P.**
Breast cancer in women \leq 35 years: review of 1002 cases from a single institution.
Ann Oncol. 2000;11(10):1255-1262.
57. **Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ.**
The diagnosis of breast cancer in women younger than 40.
The breast. 2004;13(4):297-306.
58. **Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D.**
Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation.
The Oncologist. 2002;7(6):547-554.
59. **Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe J-L.**
Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins.
Cancer/Radiothérapie. 2003;7(3):153-159.
60. **Bouamama I, Bourhaleb Z, Moukhliissi M, Benchakroun N, Juhadi H, Tawfiq N, et al.**
Le cancer du sein chez la femme jeune: particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques.
Cancer/Radiothérapie. 2009;13(6):691.
61. **Ahmed SB, Aloulou S, Bibi M, Landolsi A, Nouria M, Fatma LB, et al**
Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé Publique. 2002;14(3):231-241.
62. **Cabarrot E.**
-

- Histoire naturelle des cancers du sein.
Encycl Med Chir Gynécologie. 2000;
63. **Miller WR, Ellis IO, Sainsbury JR, Dixon JM.**
ABC of breast diseases. Prognostic factors.
BMJ. 1994;309(6968):1573.
64. **Institut de veille sanitaire/Institut national du cancer/Francim/Institut national de la santé et de la recherche médicale.** Proj L'incidence Mortal Par Cancer En Fr En. 2010;
65. **Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al.**
Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update.
Cancer. 1983;52(9):1551-1557.
66. **Carter CL, Allen C, Henson DE.**
Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases.
Cancer. 1989;63(1):181-187.
67. **Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO.**
The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer.
Breast Cancer Res Treat. 1992;22(3):207-219.
68. **Kitchen PRB, Smith HJ, Henderson MA, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Coates A Set al**
Tubular carcinoma of the breast: prognosis and response to adjuvant systemic therapy. ANZ J Surg. 2001;71(1):27-31.
69. **Northridge ME, Rhoads GG, Wartenberg D, Koffman D.**
The importance of histologic type on breast cancer survival.
J Clin Epidemiol. 1997;50(3):283-290.
70. **Vu-Nishino H, Tavassoli FA, Ahrens WA, Haffty BG.**
Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT).
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(4):1040-1047.
71. **Louwman M, Ribot J, Roukema J.**
An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer.
Breast Cancer Res Treat. 2008;107(3).

72. **Andry G, Suciú S, Pratola D, Sylvester R, Leclercq G, da Costa PM, et al.**
Relation between estrogen receptor concentration and clinical and histological factors: their relative prognostic importance after radical mastectomy for primary breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25(2):319-329.
73. **Berg JW.**
The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer.* 1955;8(4):776-778.
74. **Ivkovic-Kapicl T, Knezevic-Usaj S, Djilas-Ivanovic D, Panjkovic M.**
Correlation of HER-2/neu protein overexpression with other prognostic and predictive factors in invasive ductal breast cancer. *In Vivo.* 2007;21(4):673-678.
75. **Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D, et al.**
erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1361-1370.
76. **Prati R, Apple SK, He J, Gornbein JA, Chang HR.**
Histopathologic Characteristics Predicting HER-2/neu Amplification in Breast Cancer. *Breast J.* 2005;11(6):433-439.
77. **Andrulis IL, Bull SB, Blackstein ME, Sutherland D, Mak C, Sidlofsky S, Pritzker KP, et al.**
neu/erbB-2 amplification identifies a poor-prognosis group of women with node-negative breast cancer. *Toronto Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol.* 1998;16(4):1340-1349.
78. **Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW.**
Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer.* 1997;75(9):1318.
79. **Belaid A, Kanoun S, Kallel A, Ghorbel I, Azoury F, Heymann S, et al.**
Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire. *Cancer/radiothérapie.* 2010;14:S136-S146.
80. **Foo CS, Su D, Chong CK, Chng HC, Tay KH, Low SC, Tan SM.**
Breast cancer in young Asian women: study on survival.

- ANZ J Surg. 2005;75(7):566-572.
81. **Bardou V-J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM.**
Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases.
J Clin Oncol. 2003;21(10):1973-1979.
82. **BERTUCCI F, GONCALVES A, MARANINCHI D.**
Implications thérapeutiques des progrès réalisés dans la biologie du cancer du sein: Cancer du sein.
Rev Prat. 2004;54(8):865-870.
83. **G Plu-Bureau PT, F Kuttenn.**
Sein et hormones [Internet]. EM-Consulte. 2002 Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/12132/sein-et-hormones>
84. **Allemani C, Sant M, Berrino F, Aareleid T, Chaplain G, Coebergh JW, et al.**
Prognostic value of morphology and hormone receptor status in breast cancer—a population-based study.
Br J Cancer. 2004;91(7):1263-1268.
85. **Ferretti G, Felici A, Papaldo P, Fabi A, Cognetti F.**
HER2/neu role in breast cancer: from a prognostic foe to a predictive friend.
Curr Opin Obstet Gynecol. 2007;19(1):56-62.
86. **Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, Alanko T, Kataja V, Asola R et al.**
Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer.
N Engl J Med. 2006;354(8):809-820.
87. **MacGrogan G, Mathieu M-C, Poulet B, Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Roger P, et al.**
Recommandations du GEPFICS concernant la phase pré-analytique pour l'évaluation de HER2 et des récepteurs hormonaux dans le cancer du sein: mise à jour 2014.
Annales de Pathologie. Elsevier; 2014. p. 366-372.
88. **Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al.**
Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update.
J Clin Oncol. 2013;31(31):3997-4013.

89. **Bourgier C, Azria D.**
Prise en charge multidisciplinaire du cancer du sein de stade précoce. Apport de la biologie. *Médecine Nucl.* 2010;34(1):27–31.
90. Cancer du sein – Compte rendu du cours supérieur francophone de | Moïse Namer | Springer [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur:
[//www.springer.com/us/book/9782287714771](http://www.springer.com/us/book/9782287714771)
91. **Lu X, Kang Y.**
Organotropism of breast cancer metastasis.
J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2007;12(2-3):153.
92. **Sant M.**
Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe.
Int J Cancer. 2001;93(6):894–901.
93. **Gerber B, Seitz E, Müller H, Krause A, Reimer T, Kundt G, Friese K.**
Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread.
Breast Cancer Res Treat. 2003;82(1):29–37.
94. **Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A et al.**
NCCN guidelines insights: breast cancer, version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(4):433–451.
95. **Ghezzi P, Magnanini S, Rinaldini M, Berardi F, Di Biagio G, Testare F, et al.**
Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial.
Jama. 1994;271(20):1587–1592.
96. **Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, Ciatto S, Pacini P, Distante V.**
Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: a randomized trial.
JAMA–J Am Med Assoc–US Ed. 1994;271(20):1593–1597.
97. **Rojas MP, Telaro E, Russo A, Fossati R, Confalonieri C, Liberati A.**
Follow-up strategies for women treated for early breast cancer.
Cochrane Database Syst Rev. 2000;4(4).

98. **Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A.** Traitement locorégional dans Cancer du sein, Questions et réponses au quotidien.
Paris, Elsevier Masson Ed; 2009.
99. **Largillier R, Ferrero J-M, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al.**
Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer.
Ann Oncol. 2008;19(12):2012-2019.
100. **Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM,**
Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline.
J Clin Oncol. 2015;33(24):2695-2704.
101. **Jones EC, Chezmar JL, Nelson RC, Bernardino ME.**
The frequency and significance of small (less than or equal to 15 mm) hepatic lesions detected by CT.
AJR Am J Roentgenol. 1992;158(3):535-539.
102. **Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM.**
Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer.
Radiology. 2005;235(3):872-878.
103. **Rena O, Papalia E, Ruffini E, Filosso PL, Oliaro A, Maggi G, Casadio C.** The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients. Eur J Surg Oncol EJSO. 2007;33(5):546-550.
104. **Elsayes KM, Ellis JH, Elkhoully T, Ream JM, Bowerson M, Khan A, Caoili EM.**
Diagnostic yield of percutaneous image-guided tissue biopsy of focal hepatic lesions in cancer patients.
Cancer. 2011;117(17):4041-4048.
105. **De Bazelaire C, Albiter M, de Kerviler É.** Impact de l'imagerie sur le classement TNM: le M. J Radiol Diagn Interv. 2017;98(1):50-60.
106. **Lindström LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, Hatschek T, Skoog L, Bergh J.** Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor,

- progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2012;30(21):2601-8.
107. **Hoefnagel LD, Moelans CB, Meijer SL, van Slooten H-J, Wesseling P, Wesseling J, et al.** Prognostic value of estrogen receptor α and progesterone receptor conversion in distant breast cancer metastases. *Cancer*. 2012;118(20):4929-4935.
108. **Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, Conte PF, Guarneri V.** Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. *Ann Oncol*. 2012;24(1):101-108.
109. **Khan SA, Stewart AK, Morrow M.** Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132(4):620-627.
110. **Ly BH, Nguyen NP, Vinh-Hung V, Rapiti E, Vlastos G.** Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: is there a survival benefit? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(3):537-545.
111. **Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al.** Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2743-2749.
112. **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(8):2187-2194.
113. **Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al.** 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*. déc 2007;14(12):3345-51.
114. **Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE et al.** Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor.

Ann Surg Oncol. juin 2006;13(6):776-82.

115. **Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM.**
Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. Ann Surg. 2008;247(5):732-738.
116. **Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al.**
Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival.
Breast Cancer Res Treat. 2009;115(1):7-12.
117. **Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, Hojo T, Taira N, Doihara H, et al.**
Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer.
Oncol Rep. 2009;21(3):827-832.
118. **AMFROM.**
Guide des protocoles thérapeutiques en oncologie 3ème version. 2016.
119. **Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al.**
Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group.
J Clin Oncol. 2005;23(19):4265-4274.
120. **Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al.**
Trastuzumab and breast cancer.
N Engl J Med. 2001;2001(345):995-998.
121. **Gasparini G, Gion M, Mariani L, Papaldo P, Crivellari D, Filippelli G, et al.**
Randomized Phase II Trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with Her-2 positive advanced breast cancer.
Breast Cancer Res Treat. 2007;101(3):355-365.
122. **Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodun D, Loesch D, et al.**
Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer.
J Clin Oncol. 2006;24(18):2786-2792.

123. **Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al.**
Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
J Clin Oncol. 1999;17(9):2639-2639.
124. **Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al.**
Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer.
J Clin Oncol. 2002;20(3):719-726.
125. **Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto N-J, Clemens M, Green M, Harvey Vet al.**
Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule.
J Clin Oncol. 2005;23(10):2162-2171.
126. **De Laurentiis M, Arpino G, Massarelli E, Ruggiero A, Carlomagno C, Ciardiello Fet al.**
A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer.
Clin Cancer Res. 2005;11(13):4741-4748.
127. **Agus DB, Gordon MS, Taylor C, Natale RB, Karlan B, Mendelson DSet al.**
Phase I clinical study of pertuzumab, a novel HER dimerization inhibitor, in patients with advanced cancer.
J Clin Oncol. 2005;23(11):2534-2543.
128. **Yamamoto N, Yamada Y, Fujiwara Y, Yamada K, Fujisaka Y, Shimizu T, Tamura T.**
Phase I and pharmacokinetic study of HER2-targeted rhuMAb 2C4 (Pertuzumab, RO4368451) in Japanese patients with solid tumors.
Jpn J Clin Oncol. 2009;39(4):260-266.
129. **Attard G, Kitzen J, Blagden SP, Fong PC, Pronk LC, Zhi J,et al.**
A phase Ib study of pertuzumab, a recombinant humanised antibody to HER2, and docetaxel in patients with advanced solid tumours.
Br J Cancer. 2007;97(10):1338-1343.
130. **Albanell J, Montagut C, Jones ET, Pronk L, Mellado B, Beech Jet al.**
A phase I study of the safety and pharmacokinetics of the combination of pertuzumab (rhuMab 2C4) and capecitabine in patients with advanced solid tumors.

- Clin Cancer Res. 2008;14(9):2726-2731.
131. **Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles Det al.**
Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy.
J Clin Oncol. 2010;28(7):1138-1144.
132. **Portera CC, Walshe JM, Rosing DR, Denduluri N, Berman AW, Vatas Uet al.**
Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with trastuzumab-insensitive human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer.
Clin Cancer Res. 2008;14(9):2710-2716.
133. **Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot Xet al.**
Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer.
J Clin Oncol. 2012;30(14):1594-1600.
134. **Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H,et al.**
Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer.
N Engl J Med. 2012;366(2):109-119.
135. **Miles D, Baselga J, Amadori D, Sunpaweravong P, Semiglazov V, Knott A et al.**
Abstract P5-18-01: Pertuzumab (P) in combination with trastuzumab (T) and docetaxel (D) in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer in the CLEOPATRA study.
AACR; 2012.
136. **Datko FM, D'Andrea G, Dickler MN, Goldfarb SB, Theodoulou M, Lake D et al.**
Comen EA. Phase II study of pertuzumab, trastuzumab, and weekly paclitaxel in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC).
American Society of Clinical Oncology; 2013.
137. **Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC-S, Aziz Z, Nag S et al.**
Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer.
J Clin Oncol. 2008;26(18):2999-3005.

138. **Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, Salazar VM, Blackwell KL.** A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy–refractory HER2–positive and HER2–negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2008;19(6):1068–1074.
139. **Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, Ito Y, Nakamura S, Tokuda Y et al.** Lapatinib monotherapy in patients with relapsed, advanced, or metastatic breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Japanese patients phase II studies. *Br J Cancer.* 2009;101(10):1676–1682.
140. **Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M et al.** Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2–positive, trastuzumab–refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(7):1124–1130.
141. **Barok M, Tanner M, Köninki K, Isola J.** Trastuzumab–DM1 causes tumour growth inhibition by mitotic catastrophe in trastuzumab–resistant breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):R46.
142. **Phillips GDL, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, Blättler WA, Lambert JM, Chari RV, Lutz RJ.** Targeting HER2–positive breast cancer with trastuzumab–DM1, an antibody–cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res.* 2008;68(22):9280–9290.
143. **Junttila TT, Li G, Parsons K, Phillips GL, Sliwkowski MX.** Trastuzumab–DM1 (T–DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(2):347–356.
144. **Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, Guardino E, Song C, Tong B, Ng V.** Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(9):1157–1163.
145. **Burris III HA, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S et al.** Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab–DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)–positive breast cancer after prior HER2–directed therapy. *J Clin Oncol.* 2010;29(4):398–405.
146. **Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al.**
-

- Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.
N Engl J Med. 2012;367(19):1783-1791.
147. **Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al.**
Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer.
N Engl J Med. 2006;355(26):2733-2743.
148. **Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG et al.**
A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses.
Breast Cancer Res Treat. 2008;112(3):533-543.
149. **Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, Donadio M, Minischetti M, Durando A, et al.**
A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer.
Oncology. 2004;66(1):38-45.
150. **Jones S, Holmes F, O'shaughnessy J, Blum J, Vukelaj S, McIntyre K et al.**
Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant trial 9735: docetaxel/cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared to doxorubicin/cyclophosphamide and is well-tolerated in women 65 or older.
Breast Cancer Res Treat. 2007;106:S5.
151. **Metro G, Sperduti I, Russillo M, Milella M, Cognetti F, Fabi A.**
Clinical utility of continuing trastuzumab beyond brain progression in HER-2-positive metastatic breast cancer.
The oncologist. 2007;12(12):1467-1469.
152. **Fabi A, Metro G, Ferretti G, Giannarelli D, Di Cosimo S, Papaldo P, et al.**
Do HER-2 positive metastatic breast cancer patients benefit from the use of trastuzumab beyond disease progression? A mono-institutional experience and systematic review of observational studies.
The Breast. 2008;17(5):499-505.
153. **Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L et al.**
Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer.
J Clin Oncol. 2002;20(7):1800-1808.

154. **Meden H, Beneke A, Hesse T, Novophashenny I, Wischnewsky M.**
Weekly intravenous recombinant humanized anti-P185HER2 monoclonal antibody (herceptin) plus docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a pilot study. *Anticancer Res.* 2001;21(2B):1301-1305.
155. **Sato N, Sano M, Tabei T, Asaga T, Ando J, Fujii H, et al.**
Combination docetaxel and trastuzumab treatment for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer: a multicenter, phase-II study. *Breast Cancer.* 2006;13(2):166-171.
156. **Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al.**
Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol.* 2001;19(10):2587-2595.
157. **Tedesco KL, Thor AD, Johnson DH, Shyr Y, Blum KA, Goldstein LJ, et al.**
Docetaxel combined with trastuzumab is an active regimen in HER-2 3+ overexpressing and fluorescent in situ hybridization-positive metastatic breast cancer: a multi-institutional phase II trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(6):1071-1077.
158. **Pegram MD, Slamon DJ.**
Combination therapy with trastuzumab (Herceptin) and cisplatin for chemoresistant metastatic breast cancer: evidence for receptor-enhanced chemosensitivity. *Seminars in oncology.* 1999. p. 89-95.
159. **Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P et al.**
Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(10):759-769.
160. **Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, Pluschnig U, Rudas M, Mader RM, et al.**
Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3853-3858.
161. **Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, Weber J, Kleine-Tebbe A, Klare P, et al.**
Phase II Study of Capecitabine Plus Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer Pretreated With Anthracyclines or Taxanes.

J Clin Oncol. 2007;25(22):3246–3250.

162. **Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, Odagiri H, Yamamoto C, Nagumo Y.**
A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2–overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial.
Cancer Chemother Pharmacol. 2008;61(3):509–514.
163. **Burstein HJ, Harris LN, Marcom PK, Lambert–Falls R, Havlin K, Overmoyer B, et al.**
Trastuzumab and vinorelbine as first–line therapy for HER2–overexpressing metastatic breast cancer: multicenter phase II trial with clinical outcomes, analysis of serum tumor markers as predictive factors, and cardiac surveillance algorithm.
J Clin Oncol. 2003;21(15):2889–2895.
164. **Jahanzeb M, Mortimer JE, Yunus F, Irwin DH, Speyer J, Koletsky AJ, et al.**
Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first–line therapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer.
The Oncologist. 2002;7(5):410–417.
165. **Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, Hussian D, Sevela U, Locker GJ, Mader R, Zielinski CC, Steger GG.** Oral vinorelbine alone or in combination with trastuzumab in advanced breast cancer: results from a pilot trial.
Cancer Chemother Pharmacol. 2006;57(5):554–558.
166. **Catania C, Medici M, Magni E, Munzone E, Cardinale D, Adamoli L, et al.**
Optimizing clinical care of patients with metastatic breast cancer: a new oral vinorelbine plus trastuzumab combination.
Ann Oncol. 2007;18(12):1969–1975.
167. **Chan A.**
A review of the use of trastuzumab (Herceptin®) plus vinorelbine in metastatic breast cancer.
Ann Oncol. 2007;18(7):1152–1158.
168. **Yardley DA, Greco FA, Porter LL, Burris HA, Phelps C, Webb C, et al.**
First line treatment with weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+ MBC): a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial.
J Clin Oncol. 2004;22(14_suppl):643–643.

169. **Bayo-Calero JL, Mayordomo JI, Sánchez-Rovira P, Pérez-Carrión R, Illaramendi JJ, García-Bueno JM, et al.**
A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer.
Clin Breast Cancer. 2008;8(3):264-268.
170. **O'shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippin JE.**
Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer.
Clin Breast Cancer. 2004;5(2):142-147.
171. **Bartsch R, Wenzel C, Gampenrieder SP, Pluschnig U, Altorjai G, Rudas M, et al.**
Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer.
Cancer Chemother Pharmacol. 2008;62(5):903-910.
172. **Loesch D, Asmar L, McIntyre K, Doane L, Monticelli M, Paul D, et al.**
Phase II trial of gemcitabine/carboplatin (plus trastuzumab in HER2-positive disease) in patients with metastatic breast cancer.
Clin Breast Cancer. 2008;8(2):178-186.
173. **Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D.**
Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience.
J Clin Oncol. 2002;20(5):1215-1221.
174. **Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al.**
New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors.
J Natl Cancer Inst. 2000;92(3):205-216.
175. **Menu Y.**
Évaluation de la réponse tumorale aux thérapeutiques ciblées par l'imagerie: critères standards ou ciblés?
Bull Cancer (Paris). 2007;94(6):231-239.
176. **Fournier LS, Cuénod CA, Clément O, Siauve N, Frijja G.**
Imagerie de la réponse aux traitements en cancérologie.
J Radiol. 2007;88(6):829-843.

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلا وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرا كل رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخا لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

علاج سرطان الثدي المنتشر موجب المستقبل HER2 تجربة مركز الأنكولوجيا وأمراض الدم

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/12/05
من طرف

السيد **عادل منصوري**

المزداد في 13 يوليوز 1991 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

سرطان الثدي، المنتشر، علاج، HER2+

اللجنة

الرئيس	أ. بصير	السيدة
	أستاذة مبرزة في أمراض النساء والتوليد	
	غ. بلبركة	السيدة
المشرف	أستاذة مبرزة في علم الأورام الطبية	
	ل. بوخني	السيد
	أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد	
	ك. هارو	السيد
القضاة	أستاذ مبرز في أمراض النساء والتوليد	
	أ. فخري	السيد
	أستاذ مبرز في علم الأنسجة-علم الأجنة-علم الوراثة الخلوية	