

TABLE DE MATIERES

Chapitres	pages
Liste des tableaux et figures acronymes et abréviations	i
A / INTRODUCTION	1
B / REVUE DE LA LITTERATURE	5
I / HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN	7
II/ EPIDEMIOLOGIE	11
1- Epidémiologie descriptive	13
1-1- Incidence	13
1-2- Mortalité	13
2 - Epidémiologie analytique	14
2-1- Facteurs hormonaux endogènes	14
2-2- Facteurs hormonaux exogènes	15
2-3- Facteurs liées à la reproduction	15
2-4 – Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition	16
2-5- Autres facteurs de risque	16
2-6- Cancer du sein familial	17
III– DEPISTAGE	19
1 – Introduction	21
2- Moyens de dépistage	21
IV – ANATOMOPATHOLOGIE	23
1- Introduction	25
2- Macroscopie	25
3- Microscopie	25
4- Grade histo-pronostique	25
5- Dosage des récepteurs hormonaux	26
6- Oncoprotéine HER 2 neu	27
7- Classification moléculaire des cancers du sein	29
8- Extension	30
V- DIAGNOSTIC	31

1- Introduction	33
2- Diagnostic clinique	33
3- Examens complémentaires	34
4- Diagnostic histologique	36
5- Diagnostic différentiel	37
VI - BILAN D'EXTENSION	39
1- Introduction	41
2- Exploration du squelette	41
3- Exploration du foie	41
4- Exploration du thorax	42
5-Tomographie par émission de positron	42
6 – Bilan biologique	43
VII- CLASSIFICATION	45
1- Classification TNM	47
2- Groupement par stade	47
VIII -FACTEURS PRONOSTIQUES	49
1- Introduction	51
2- Facteurs pronostiques traditionnels	51
3- Facteurs prédictifs de la récurrence locale	55
4- Facteurs prédictifs de l'évolution métastatiques	55
5- Facteurs pronostiques de la maladie métastatique	57
IX- TRAITEMENT	59
1- Introduction	61
2- Chimiothérapie	61
2- 1- Mono chimiothérapie	61
2-2- Polychimiothérapie	65
2-3 - Modalité d'administration	68
3- Thérapie ciblée	68
3- 1- Anti HER2	68
3-1-1- Trastuzumab	68
3-1-2- Lapatinib	72
3-1-3- Trastuzumab emtansine (T-DM1)	73
3-1-4- Pertuzumab	74

3-2 – Inhibiteurs de mTOR	74
3-2-1- Evérolimus	74
3-3- Antiangiogéniques	75
3-3-1- Bevacizumab	75
4- Hormonothérapie	75
4-1- Moyen	75
4-2-Prise en charge des patientes non ménopausées	76
4-3- Prise en charge des patientes ménopausées	77
5- Radiothérapie en situation métastatique	77
5-2- Radiothérapie des métastases	77
6- Chirurgie	78
6-1- Chirurgie locorégionale	78
6-2- Chirurgie des métastases	79
7- Imagerie interventionnelle des métastases viscérales	80
8- Traitements symptomatiques	80
8-1- Traitement des complications de la chimiothérapie	80
8-2- Traitement en rapport avec l'extension tumorale	81
8-2-1- Traitement de la douleur	81
8-2-2- Bisphosphonates	82
8-3- Soins de support	83
C / PRESENTATION DE L'ETUDE	85
I / PRINCIPES ET REALISATION	87
1- Introduction	89
2- Protocole d'étude	91
2-1- Objectifs	91
2-2- Population et méthodes	91
2-3- Méthodologie	93
II / RESULTATS DU PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	107
1- Caractéristiques de la population étudiée	109
1-1- Caractéristiques épidémiologiques descriptives	109
1-2- Caractéristiques épidémiologiques analytiques	114
1-3-Clinique	121
III / RESULTATS DE L'ASSOCIATION TRASTUZUMAB-VINORELBINE	135

1- Caractéristiques des patientes	137
2 - Administration du protocole	138
3- Evaluation du traitement	139
3 -1 - Analyse de la survie sans progression	139
3 -2 - Taux de réponse	146
3- 3 - Le temps jusqu'à échec thérapeutique	151
3 -4- Survie globale	157
4 - Evaluation de la tolérance	161
5- Evaluation du bénéfice clinique	164
D / DISCUSSION	167
E / CONCLUSIONS	179
F / REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	185
G / ANNEXES	211

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAUX	TITRE	PAGE
Tableau 1	Résumé des principaux facteurs de risque de cancer du sein	17
Tableau 2	Tableau de grading	26
Tableau 3	Survie a 5 ans en pourcentages en fonction de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire	51
Tableau 4	Les facteurs prédictifs de la récidence locale	55
Tableau 5	Les facteurs prédictifs de l'évolution métastatique	56
Tableau 6	Les critères d'agressivité de la maladie métastatique	58
Tableau 7	Taux de réponse des drogues en mono chimiothérapie	63
Tableau 8	Résultats des études de phase II perfusion de 3 heures du paclitaxel	64
Tableau 9	Résultats des études de phase III en première ligne métastatique	65
Tableau 10	Etudes randomisées de l'association docetaxel- anthracyclines versus polychimiothérapie en première ligne métastatique	65
Tableau 11	Capécitabine - Vinorelbine dans le traitement du cancer du sein métastatique (Phase II)	67
Tableau 12	Trastuzumab associé à la chimiothérapie	71
Tableau 13	Age de la ménarchie des patientes étudiées. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	114
Tableau 14	IMC de la population étudiée. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	121
Tableau 15	Répartition des tumeurs selon la classification TNM dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	122
Tableau 16	Répartition selon le siège au niveau du sein dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	124

Tableau 17	protocole de chimiothérapie en situation adjuvante dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	128
Tableau 18	Répartition selon le type histologique dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	129
Tableau 19	Répartition selon le profil des récepteurs hormonaux dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	131
Tableau 20	Caractéristiques des patientes dans l'association Trastuzumab - Vinorelbine Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	137
Tableau 21	Evaluation de la réponse dans notre étude. Année 2013-2015 Service d'oncologie médicale HMRU Oran	146
Tableau 22	Taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatiques dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	147
Tableau 23	Taux de réponse en fonction du nombre de métastases dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	148
Tableau 24	Taux de réponse en fonction du nombre de l'intervalle libre dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	149
Tableau 25	Taux de réponse en fonction des patientes chimio naïves et les patientes prétraitées dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	150
Tableau 26	Tolérance hématologique dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	161
Tableau 27	Tolérance non hématologique dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	163
Tableau 28	Evaluation du bénéfice clinique dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	165
Tableau 29	Résumé des principaux facteurs de risque de notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	171

Tableau 30	Critères d'agressivité de la maladie métastatique de notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	174
Tableau 31	Essais randomisés de phase II et III étudiant la combinaison Vinorelbine – Trastuzumab	177

LISTE DES FIGURES

Figure	TITRE	Page
Figure 1	Répartition des patientes par tranche d'âge dans notre population étudiée. Année 2013 - 2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	109
Figure 2	Répartition selon le lieu de résidence de la population étudiée Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	110
Figure 3	Répartition selon le niveau d'instruction de la population étudiée. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	111
Figure 4	Répartition selon la profession dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	112
Figure 5	Répartition selon le statut matrimonial dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	113
Figure 6	Répartition selon l'âge du mariage dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	115
Figure 7	Répartition selon l'âge à la première grossesse dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	116
Figure 8	Répartition selon le statut ménopausique dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	117
Figure 9	Répartition selon la parité dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	118
Figure 10	Répartition selon les antécédents personnels de mastopathie bénigne dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	119
Figure 11	Répartition selon les antécédents familiaux de cancer dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	120
Figure 12	Répartition selon la prise de contraception dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	120

Figure 13	Répartition selon le motif de consultation dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	122
Figure 14	Répartition selon le statut de performance dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	123
Figure 15	Répartition selon la localisation de la tumeur dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	124
Figure 16	Répartition selon le type de métastases dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	125
Figure 17	Répartition selon l'atteinte viscérale ou non dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	126
Figure 18	Répartition selon le nombre de sites métastatiques dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	126
Figure 19	Répartition selon le nombre de métastase dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	127
Figure 20	Répartition selon le grade histologique dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	130
Figure 21	Répartition selon l'envahissement ganglionnaire dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	130
Figure 22	Répartition selon les résultats du CA 15-3 dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	132
Figure 23	Répartition selon les résultats de l'ACE dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	133
Figure 24	Estimation de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	139

Figure 25	Comparaison de la survie sans progression en fonction du nombre de sites métastatiques selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	140
Figure 26	Comparaison de la survie sans progression en fonction du nombre de métastases selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	141
Figure 27	Comparaison de la survie sans progression en fonction de l'intervalle libre selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015 Service d'oncologie médicale HMRU Oran	142
Figure 28	Comparaison de la survie sans progression en fonction des patientes chimio naïves et prétraitées selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015 Service d'oncologie médicale HMRU Oran	143
Figure 29	Comparaison de la survie sans progression en fonction des récepteurs hormonaux selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015 Service d'oncologie médicale HMRU Oran	144
Figure 30	Comparaison de la survie sans progression en fonction de tranche d'âge selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015 Service d'oncologie médicale HMRU Oran	145
Figure 31	Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	151
Figure 32	Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction du nombre de sites métastatiques selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	152
Figure 33	Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction du nombre de métastases selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	153

Figure 34	Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction de l'intervalle libre selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	154
Figure 35	Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction des patientes chimio naïves et prétraitées selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013- 2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	155
Figure 36	Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction des récepteurs hormonaux selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013- 2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	156
Figure 37	Estimation de la survie globale selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013- 2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	157
Figure 38	Comparaison de la survie globale en fonction du nombre de sites métastatiques selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	158
Figure 39	Comparaison de la survie globale en fonction des récepteurs hormonaux selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	159
Figure 40	Comparaison de la survie globale en fonction de l'intervalle libre selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran	160

ACRONYMES ET ABREVIATIONS

THS : Traitement Hormonal Substitutif

ADN: Acide Désoxy-Ribonucléique

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ACR: American College of Radiology

SBR: Scarff- Bloom-Richardson

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

RH: Récepteurs Hormonaux

IHC: Immuno-Histo-Chimie

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

TNM: Tumor – Node – Metastasis

MDR: Multi Drug Resistance

UICC: Union International Contre le Cancer

TTP: Time To Progression

SG: Survie Globale

AMM : Autorisations de Mise sur le Marché

FEV : Fraction d'Ejection Ventriculaire

A - INTRODUCTION

Le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique avec plus de 1,67 million de nouveaux cas dans le monde en 2012. (5)

Le taux d'incidence le plus élevé est observé aux États-Unis d'Amérique. (7)

En Algérie, Le taux estimé de nouveaux cas diagnostiqués par an, est de 8177 selon le globocan 2012 (8), avec une incidence de 48,5 pour 100000 femmes, cette incidence est passée à 9500 en 2015 selon l'enquête nationale du comité du cancer (9)

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique est complexe, il regroupe des affections très différentes dans leur expression et leur évolutivité. Toutes ces considérations amènent à conclure qu'il ne peut y avoir de stratégie thérapeutique univoque pour tous les cancers du sein métastatiques, avec une survie médiane de l'ordre de 2 à 3 ans (208).

L'amplification et l'hyperexpression de l'HER2 définissent un sous-type tumoral correspondant à environ 15 % des tumeurs qui sont particulièrement agressifs, avec une augmentation des récives et une survie diminuée. (211) Le trastuzumab est le premier anticorps développé ciblant HER2, l'introduction de ce traitement a modifié le pronostic des patientes ayant un cancer du sein métastatique HER2 positif.

Plusieurs options thérapeutiques sont appropriées en 1^{ère} ligne métastatique, l'association d'une thérapie ciblée anti-HER2 avec la chimiothérapie fait partie des stratégies thérapeutiques les plus développées dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2 positif, des études randomisées ont démontré que le trastuzumab associé aux taxanes améliore significativement le temps jusqu'à progression et la survie globale (SG) (144,145). Néanmoins, les toxicités de la chimiothérapie comportant une taxane surtout en administration toutes les 3 semaines sont souvent importantes et sont responsables d'une diminution des doses ou de l'arrêt du traitement. (214)

La vinorelbine est un antimitotique actif dans le cancer du sein métastatique avec 40 à 60 % de réponse objective et un profil de tolérance acceptable. (215) Le développement de l'administration orale de la chimiothérapie constitue une avancée intéressante notamment en termes de confort des patients, de simplicité d'administration et de gain économique.

L'étude HERNATA en phase III en première ligne métastatique a comparé l'association trastuzumab - docetaxel versus trastuzumab- vinorelbine, les résultats de cette étude ont montré l'équivalence des deux schémas avec un profil de tolérance meilleur pour l'association trastuzumab- vinorelbine. (221)

Devant la fréquence des formes métastatiques du cancer du sein dans notre pays et afin d'améliorer la prise en charge de nos patientes, tout en maintenant une bonne qualité de vie, s'inscrit notre travail de thèse qui a pour objectifs de faire une étude observationnelle d'un protocole thérapeutique associant Trastuzumab - Vinorelbine en 1^{ère} ligne métastatique dans le cancer du sein surexprimant HER2neu afin d'évaluer l'efficacité de cette association en termes de survie sans progression, temps jusqu'à échec thérapeutique, survie globale et bénéfice clinique. Il s'agit d'une première approche nationale dont les résultats seront comparés aussi bien sur le plan de l'efficacité que de la tolérance aux études internationales.

B – REVUE DE LA LITTERATURE

I – HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN

L'histoire naturelle d'un type de cancer a pour objectif de reconstituer son évolution depuis sa naissance jusqu'à son émergence clinique, puis celle de ses métastases. L'événement le plus important de cette longue histoire est la dissémination métastatique à distance.

L'histoire naturelle du cancer du sein chez la femme a longtemps été uniquement qualitative. Ce n'est qu'avec l'analyse statistique de vastes séries de ce cancer, au moyen de nouvelles méthodologies statistiques, qu'on a pu obtenir des données quantitatives sur la vitesse de croissance des différents sous-groupes de tumeurs, la relation entre la taille de la tumeur et les probabilités d'envahissement des ganglions lymphatiques et de dissémination à distance, ainsi que l'influence des différents facteurs pronostiques (nombre de ganglions, grade histologique) sur ces tailles. (1, 2,3)

1- Histoire naturelle du cancer du sein dans sa phase occulte

1-1- Croissance tumorale

L'étude des modèles murins et des lignées tumorales in vitro a permis de connaître les composants de la croissance tumorale selon :

- Le temps de division des cellules.
- Le pourcentage de cellules latentes et de cellules en cycle.
- Le taux de pertes cellulaires.

Les caractéristiques des cellules malignes diffèrent au sein de chaque tumeur en fonction du grade de différenciation, de l'expression des récepteurs hormonaux, de l'index de prolifération, de la ploïdie et de l'anomalie cariotypique. (235)

1-2- Rôle de l'angiogenèse dans la croissance tumorale

L'angiogénèse tumorale correspond à l'apparition de nouveaux vaisseaux destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur. L'angiogénèse tumorale est caractérisée par une organisation et des dimensions vasculaires anarchiques ainsi qu'une perméabilité vasculaire accrue. La caractéristique principale des tumeurs malignes est leur capacité à envahir localement et à produire des métastases à distance.

1-2-1- Mécanismes de l'angiogénèse

1-2-1-1- L'étape pré-vasculaire

Associée à une croissance tumorale limitée et à un faible pouvoir métastatique.

1-2-1-2- L'étape vasculaire

Durant cette phase, la croissance tumorale devient active en raison de sa capacité à générer des vaisseaux. Elle s'accompagne d'autres éléments de la progression tumorale, comme le potentiel métastatique.

Lors de cette phase les cellules endothéliales vont reléguer des facteurs de croissance comme le FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor), IGF1 (insulin-like growth factor), IL1 (interleukin 1) qui vont stimuler la prolifération de cellules tumorales.

1-2-1-3- L'étape symptomatique

Marquée par l'apparition d'anomalies de l'hémostase responsable de signes hémorragiques au cours de l'évolution des cancers et l'apparition de signes d'extravasation vasculaire.

II - Epidémiologie

1- Epidémiologie descriptive

1-1- Incidence

Le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique car l'incidence annuelle mondiale du cancer du sein a été estimée pour l'année 2006 à 1,4 million de nouveaux cas / an ⁽⁴⁾, cette incidence est passée à 1,67 million de nouveaux cas en 2012. ⁽⁵⁾

En France, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an est de 48763, avec une incidence de 89,7 pour 100000 femmes. ⁽⁶⁾

Aux États-Unis d'Amérique, le taux de nouveaux cas est estimé à 232714 par an, avec une incidence de 92,9 pour 100000 femmes. ⁽⁷⁾

En Algérie :

Le taux estimé de nouveaux cas diagnostiqués par an est de 8177 selon le globocan 2012 ⁽⁸⁾, avec une incidence de 48,5 pour 100000 femmes. Cette incidence est passée à 9500 en 2015 selon l'enquête nationale du comité du cancer. ⁽⁹⁾

Selon le registre de cancer d'Oran, le cancer du sein est le premier cancer de la femme avec un taux d'incidence standardisée à 35,5 pour 100000 habitants. ⁽¹⁰⁾ Les résultats des registres du cancer du sein en Algérie montrent que la fréquence du cancer du sein à Oran, représentent 55,5 % de l'ensemble des cancers, toutes localisations confondues. ⁽¹⁰⁾

L'âge moyen de survenue d'un cancer du sein est de $49,8 \pm 2,0$ ans chez la femme et de $55,2 \pm 1,64$ ans chez l'homme à Oran. ⁽¹⁰⁾

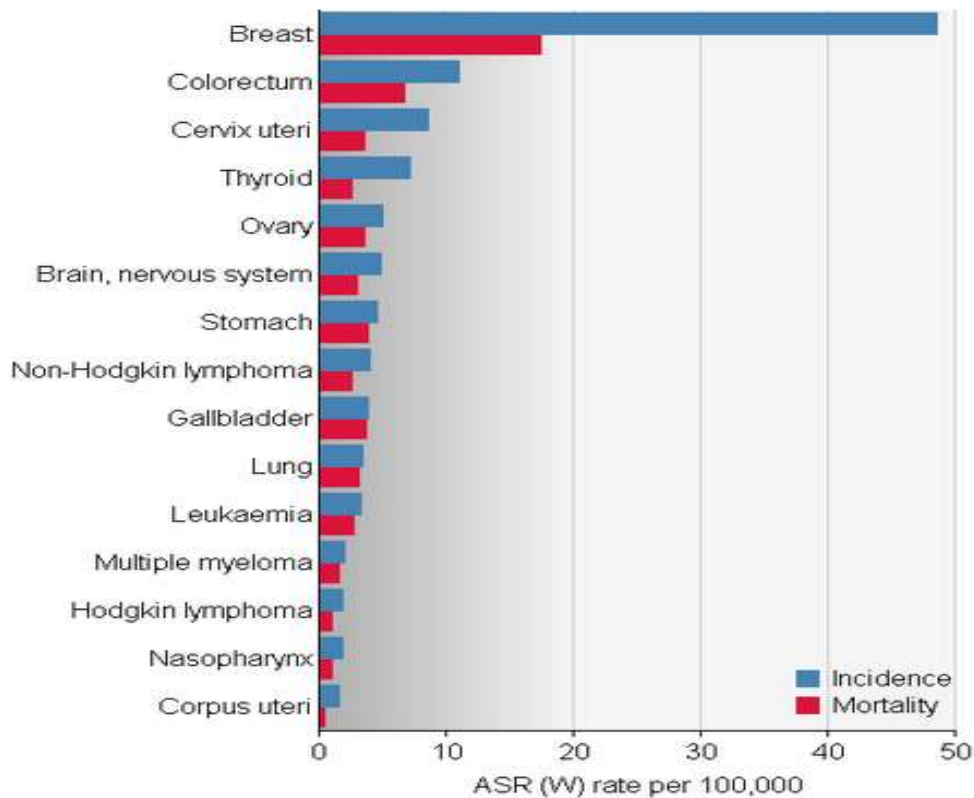
1-2- Mortalité

Le nombre de décès par cancer du sein dans le monde est de 521907 ⁽⁵⁾. Il est toujours la première cause de mortalité féminine que ce soit dans les pays développés ou en voie de développement.

En France le taux de mortalité est de 16,4 pour 100000 femmes avec 11933 cas de décès par an. ⁽⁶⁾

Aux États-Unis d'Amérique, la mortalité par cancer du sein est estimée à 43909 avec un taux à 14,9 pour 100000 femmes. ⁽⁷⁾

En Algérie le taux de mortalité est de 17,5 pour 100000 femmes avec une mortalité à 2839 par an (8)



Incidence et mortalité par 100.000 femmes en Algérie 2012

2 - Epidémiologie analytique

2-1- Facteurs Hormonaux endogènes

2-1-1- Age précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (11). Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires.

2-1-2- Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (12)

2-2- Facteurs Hormonaux exogènes

2-2-1- Contraceptifs oraux

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste. (13)

2-2-2- Traitement hormonal substitutif (THS)

Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé (12,14) et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation.

2-3- Facteurs liées à la reproduction

2-3-1- Multiparité et âge précoce à la première maternité

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares. (15)

L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements. (16)

2-3-2- Allaitement

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois (17). L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées. (11)

2-4 – Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition

2-4-1- Obésité

L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre ⁽¹¹⁾ . Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux. ⁽¹⁸⁾

2-4-2- Tabac

Le tabac, même passif augmente le risque de cancer du sein. Une étude américaine menée auprès de 1898 femmes âgées de 20 à 44 ans, publiée également en 2014 dans la revue Cancer, confirme le risque accru de cancer du sein chez les femmes jeunes. ⁽¹⁹⁾

2-4-3- Alcool

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. ⁽²⁰⁾

2-5- Autres facteurs de risque

2-5-1- Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux sous groupes : lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie.

Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois. ⁽¹¹⁾

2-5-2- Radiations ionisantes

Il a été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois pour une exposition évaluée à 1 Gy ⁽²¹⁾. Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

2-5-3- Age

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein (22). La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans.

2-6- Cancer du sein familial

Certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BRCA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes. (23, 24)

Tableau 1: Résumé des principaux facteurs de risque de cancer du sein

Facteurs de Risque	Risque relatif
Age $\geq$ 50ans	>4
Age au 1 ^{er} enfant $\geq$ 30	2 – 4
Age au 1 ^{ère} règles <13 ans	1,5
Age à la ménopause $\geq$ 55 ans	2,5
Cancer du sein bilatéral, avant la ménopause, familial	>4
Cancer du sein, de l'ovaire chez la mère, une sœur ou une tante	2 – 4
Maladie fibrokystique du sein	2 – 4
Maladie fibrokystique avec hyperplasie atypique	>4
Irradiation thoracique	2 - 4

III / DEPISTAGE

1 – Introduction

Le dépistage du cancer du sein a pour objectif de détecter la maladie durant sa phase asymptomatique, des essais randomisés prospectifs et multicentriques réalisés dans les années 1980 et publiés en 1995 ont montré que le dépistage mammographique permettait une réduction de la mortalité spécifique par cancer du sein de l'ordre de 30 % (25,26). Des publications plus récentes ont confirmé ces résultats. (27, 28)

Le dépistage de masse organisé consiste en une invitation des femmes de 50 à 74 ans à faire une mammographie tous les deux ans.

Les femmes à haut risque (antécédent personnel de cancer du sein, prédisposition génétique BRCA1 et BRCA2, nombreux antécédents familiaux de néoplasies mammaires et/ou ovariennes sans mutation prouvée après étude génétique) ne sont pas incluses dans ce dépistage de masse.

Les essais randomisés et méta-analyses faits sur le dépistage du cancer du sein, ont montré que la mammographie de dépistage réduit le risque de cancer du sein de 25% et a significativement réduit la mortalité par cancer du sein. (25)

2- Moyens de dépistage

2-1- Autopalpation

L'autopalpation est difficilement interprétable pour les femmes elles mêmes. Elle n'est reconnue pas comme moyen de dépistage.

2-2- Mammographie

Elle est le moyen le plus efficace du dépistage précoce avec une sensibilité qui diminue significativement avec l'augmentation de la densité mammaire , d'où la nécessité d'associer l'échographie mammaire. (29)

On classe l'image mammographique en 6 catégories suivant la classification de l'American Collège of Radiology ACR (Annexe I).

2-3- IRM

Depuis les années 2000, plusieurs essais publiés ont confirmé l'intérêt de l'IRM mammaire dans le dépistage du cancer du sein chez les femmes à risque. (30)

2-4- Perspectives

2-4-1- La tomosynthèse

Elle apparaît prometteuse pour le dépistage. Cette technique permet de s'affranchir du problème des superpositions de glande, d'éliminer les images construites et autorise une meilleure analyse des contours des masses. (31, 32, 33)

IV-2-4-2- L'angiomammographie

Elle consiste à réaliser une mammographie bilatérale après injection de produit de contraste iodé. (34)

Des études ont montré sa supériorité par rapport à la mammographie seule. Elle aurait des performances diagnostiques équivalentes à celles de l'IRM (35–36) et pourrait la remplacer pour les mêmes indications. Elle pourrait aussi être une alternative à cette dernière, en cas de contre-indication à cet examen (patient porteur de pacemaker).

IV / ANATOMOPATHOLOGIE

1- Introduction

Le rôle de l'histologiste est fondamental dans la prise en charge des cancers du sein. Il intervient en effet à l'étape diagnostique, à l'étape du traitement chirurgical et donne les informations capitales pour le choix des traitements complémentaires.

2- Macroscopie :

L'aspect macroscopique de la tumeur mammaire peut se présenter sous différentes formes : stellaire, nodule, squirrhe.

3- Microscopie :

La classification histologique recommandée est celle de l'OMS 2002-2003 (Annexe VII). La très grande majorité des cancers du sein, se développe au dépens de l'épithélium des galactophores ou des lobules glandulaires. Il s'agit de carcinomes plus ou moins différenciés qui représentent 90 à 95% des cancers du sein. (37)

4- Grade histo-pronostique :

Le système de grading utilisé doit être précisé dans le compte rendu histologique. Le plus couramment utilisé est celui de Scarff – Bloom - Richardson (SBR). (38)

Deux études ont proposé une modification de ce grade afin de le rendre plus reproductible et surtout de permettre une meilleure discrimination pronostique, ce sont le SBR modifié (MSBR) proposé par le Doussal (39), qui permet de subdiviser le groupe SBR II en deux sous groupes : bas risque (MSBR I) et haut risque (MSBR II). Et le grade proposé par les auteurs anglais Elston et Ellis (40) qui ont défini un certain nombre de critères permettant une meilleure reproductibilité inter-observateur, en particulier, en ce qui concerne le compte des mitoses qui est évalué sur 10 champs consécutifs (x 400) ;

Le grade histologique s'applique à tous les carcinomes infiltrants sauf aux carcinomes infiltrants de type médullaires. Il prend en compte trois critères histologiques cotés de 1 à 3 :

- La différenciation tubulo-glandulaire de la tumeur.
- Le pléomorphisme nucléaire.
- Le compte des mitoses.

Tableau 2 : Tableau de grading

Critères	Coté
Différenciation tubulo- glandulaire	
- Supérieur à 75 %	1
- 10 à 75 %	2
- Inférieur à 10 %	3
Pléomorphisme nucléaire	
- Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
- Pléomorphisme modéré	2
- Variation marquée de taille, de forme avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs G X 400)	
- 0 à 6 mitoses pour 10 champs	1
- 7 à 12 mitoses pour 10 champs	2
- Plus de 12 mitoses pour 10 champs	3
Total	
- Grade I	3, 4, 5
- Grade II	6, 7
- Grade III	8, 9

5- Dosage des récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux (RH), récepteurs d'œstrogènes (RE) et récepteurs de progestérones (RP) sont actuellement étudiés en routine dans le cancer du sein. Leur évaluation a comme principal intérêt d'indiquer l'hormonodépendance d'une tumeur et ainsi de pouvoir prédire la réponse à un traitement hormonal. Les essais randomisés initiaux ont pris en compte un dosage biochimique des récepteurs. A partir du milieu des années 1990, ce dosage a été progressivement remplacé par une détermination immunohistochimique (IHC) qui est actuellement la seule utilisée. (41,42)

5-1-Techniques de dosage des récepteurs hormonaux :

5-1-1- Méthodes biochimiques :

- Dosage par radio ligand :

C'est la mesure du nombre et de l'affinité des récepteurs sur homogénat de tissu par la méthode au charbon dextran et courbe de Scatchard.

Le poids minimum du tissu nécessaire pour effectuer les dosages avec courbe de Scatchard est de 250 mg.

- Dosage enzymo-immunométrie (EIA) :

Utilisée depuis une quinzaine d'années. Elle détecte la molécule de récepteur à l'aide de deux anticorps monoclonaux couplés qui sont dirigés contre deux epitopes différents de la molécule. Dans le compte rendu doit figurer la concentration, exprimée en femto moles par milligramme (fmol/mg) de protéines. Le seuil de positivité est de 15 fmol/mg protéines pour les deux récepteurs. (43)

5-1-2- méthode immunohistochimie (IHC) :

Elle est effectuée par marquage à l'aide d'anticorps monoclonaux, sur les coupes histologiques. Dans les premières années, cette méthode nécessitait la pratique de coupes en congélation sur tissu frais (44). Toutefois depuis cinq ans, elle peut être réalisée sur tissu fixé inclus en paraffine.

Des études de grands centres ont montré que l'immunohistochimie est plus sensible et plus spécifique que la biochimie pour l'évaluation des RO et des RP (45). Le seuil de positivité est fixé actuellement à 1% de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal) selon les recommandations ASCO 2010 et à 10% pour la communauté scientifique Européenne. (43)

6- Oncoprotéine HER 2 neu :

Il s'agit d'un récepteur membranaire appartenant à la famille des facteurs de croissance épidermique de type tyrosine kinase. Le gène qui code pour cette protéine est amplifié dans 20 à 30 % des cancers du sein. Cette amplification qui conduit à une surexpression de la protéine HER2 est associée à un pronostic clinique défavorable pour la patiente. (46)

La protéine *cerb-B2* est codée par le gène *cerb-B2* ou *HER2/neu*, proto-oncogène situé sur le bras long du chromosome 17 (17q21.1). ⁽⁴⁷⁾

Les méthodes de détermination du statut HER2 sont l'immunohistochimie (IHC) et la méthode de fluorescence in situ (FISH).

V-6-1- L'immunohistochimie :

L'IHC est une technique rapide et peu onéreuse qui est effectuée sur une partie de la pièce tumorale après biopsie. L'expression du résultat est semi-quantitative.

Critère de positivité du statut HER 2 :

L'interprétation est effectuée sur le contingent invasif uniquement selon les recommandations de l'ASCO (Wolff 2007) avec un résultat sous forme de score :

- Score 3+ considéré comme positif : >30% de cellules tumorales avec marquage membranaire périphérique total en cadre, d'intensité forte,
- Score 2+ considéré comme ambigu: 10 % de cellules tumorales avec marquage membranaire périphérique total, d'intensité modérée ou < 30% de cellules tumorales avec marquage membranaire périphérique total d'intensité forte,
- Score 1+ considéré comme négatif: marquage membranaire incomplet d'intensité faible dans plus de 10 % des cellules.
- Score 0 considéré comme négatif : aucun marquage ou marquage membranaire incomplet d'intensité faible dans moins de 10 % des cellules.

V-6-2- L'hybridation fluorescente in situ (FISH) :

Pour l'hybridation in situ en fluorescence, on utilise une sonde d'ADN marquée d'un colorant fluorescent, afin de savoir si l'ADN ne contient pas de copies supplémentaires de *Her2/neu*. Cette détermination de l'amplification du gène *Her2/neu*, quantifie le nombre de copies du gène pour *Her2/neu* sur le chromosome 17. ⁽⁴⁸⁾

Elle permet cependant de lever l'ambiguïté lorsqu'il y a un doute entre une surexpression ++ et +++ en IHC.

V-7- Classification moléculaire des cancers du sein :

Sorlie et Pérou ont proposé la première taxinomie moléculaire des cancers du sein (49,50). Elle fut obtenue par l'étude de la variation globale de l'expression de gènes de 65 tumeurs chez 42 patientes sur des microarray à ADN complémentaire portant les sondes de 8102 gènes et validée sur un set de 115 tumeurs. (50,51)

- Profil luminal A et B :

Le type luminal A est le type qui exprime le plus fortement les RE, qui présente une forte expression de la GATA-binding protein 3, de l'hépatocyte nuclear factor 3, de LIV-1 et des cytokératines luminales 7, 8, 18, 19. (52)

Le type luminal B présente une expression faible ou modérée des gènes spécifiques du type luminal mais davantage de mutations de la protéine p53 que le type A.

Le type B se caractérise aussi par l'expression dans certains cas, de HER2 et de marqueurs de prolifération.

Les tumeurs luminales A sont des tumeurs de bon pronostic, hormonosensibles pures et les tumeurs luminales B sont des tumeurs de mauvais pronostic chez qui le traitement antihormonal est insuffisant et qui pourrait relever de la chimiothérapie.

- Profil HER 2 enrichi :

Représente 7 à 15% des carcinomes. Il s'agit de tumeurs surexprimant l'HER 2 mais pas les récepteurs hormonaux

- Profil basal-like :

Le type basal-like est associé aux cancers dit « triples négatifs » pour ER -, PR - et HER2 -, et dont le pronostic est sombre (tumeurs agressives, de haut grade, d'index mitotique élevé). 95 % des tumeurs basal-like sont ER négatives, 82 % d'entre elles présentent une mutation de p53 et incluent les tumeurs BRCA1 mutées. Elles expriment les cytokératines basales 5/6, 14, 17, la vimentine, l'EGFr12 et cKit13. (53)

8- Extension :

8-1- Extension locorégionale :

Elle se fait à partir du tissu glandulaire vers le revêtement cutané, le muscle grand pectoral et le mamelon.

8-2- Extension ganglionnaire :

Elle se fait d'abord vers les ganglions de la chaîne axillaire avec ses différents groupes anatomiques, selon les trois étages de Berg. L'extension vers la chaîne mammaire interne se fait par continuité, les ganglions sus claviculaires sont envahis en dernier.

8-3- Extension à distance :

Elle se fait essentiellement par voie hématogène vers l'os, le poumon, la plèvre et le foie.

V- DIAGNOSTIC

1- Introduction :

Lorsqu'une anomalie est découverte par la patiente elle-même ou au cours d'un examen de dépistage, différents examens sont nécessaires pour confirmer ou infirmer un diagnostic de cancer du sein.

2- Diagnostic clinique :

2-1- Interrogatoire :

Est le premier temps, il vise à rechercher une étiologie au symptôme présenté.

L'interrogatoire précisera:

L'âge, les antécédents médicaux, les antécédents chirurgicaux, prise médicamenteuse (pilule, hormones ou autres), les antécédents familiaux de tumeurs malignes, traumatisme mammaire, les antécédents gynéco-obstétricaux, les signes fonctionnels et leurs caractéristiques.

2-2- Circonstance de découverte :

Le cancer du sein peut être décelé par les signes suivants :

- Palpation d'une masse ou d'un nodule par la patiente dans 80 % des cas.
- Ecoulement sanglant du mamelon dans 5 % des cas.
- Modification de la peau ou des contours du sein, du mamelon ou de l'aréole mammaire dans 5 à 7 % des cas.
- Adénopathie axillaire isolée dans 0,3 % des cas.
- Gros bras dans 1 % des cas.
- Hématome ou une ecchymose spontanée.
- Métastase à l'occasion d'un signe d'appel osseux, pulmonaire ou autre.
- Examen systématique ou dépistage. (54)

2-3- Examen clinique :

L'examen se fera de préférence au début du cycle (seins détendus).

Cet examen doit être fait sur une femme dévêtue jusqu'à la ceinture. Il doit être méthodique, symétrique et bilatéral avec un bon éclairage. (54)

2-3-1- Inspection :

Elle se fait sur une femme debout les bras le long du corps, on appréciera:

- le volume des seins (déformation de contours, modification du galbe),
- Asymétrie de volume,
- Anomalie du mamelon ou des aréoles (rétraction, ombilication, déviation, lésions eczématiformes),
- Anomalie de surface (signes inflammatoires, ride cutanée, peau d'orange, ulcération).

2-3-2- Palpation :

La Palpation doit être douce, méthodique et doit se faire avec les mains bien à plat, en effectuant de petits mouvements circulaires de l'extrémité des doigts, en pressant légèrement sur le gril costal, dans le but de détecter une masse ou un nodule dont il faudra préciser les caractéristiques : siège, taille, consistance, limites, forme, mobilité, et l'existence d'une poussée inflammatoire. Les aires ganglionnaires axillaires bilatérales et sus claviculaires doivent être palpées à la recherche d'adénopathie dont on devra préciser aussi la taille, nombre, consistance, siège et fixité ou mobilité. Les constatations cliniques seront notées sur un schéma détaillé et daté, ce qui permet une comparaison d'un examen à un autre.

L'examen clinique se terminera par un examen général à la recherche des signes témoignant d'une extension métastatique de la maladie. ⁽⁵⁴⁾

3- Examens complémentaires :

3-1- Mammographie :

Elle doit toujours être bilatérale. Le sein est exploré par trois incidences fondamentales : de face ou cranio-caudale, de profil, et en oblique dégageant le quadrant supéro-externe et le prolongement axillaire.

Les anomalies les plus fréquentes sont :

- Les micro-calcifications : selon la classification de **Le Gal**, ce sont des micro-calcifications irrégulières ou vermiculaires en amas de plus de 30 éléments qui sont en faveur de la malignité ⁽⁵⁵⁾ (Annexe II).
- Les opacités stellaires sont des images définies par un centre dense et des spicules périphériques qui peuvent être plus courts ou plus longs selon que le centre soit dense ou pas.

- Les opacités denses circonscrites.
- Les distorsions de l'architecture glandulaire : ce sont des désorganisations localisées de l'architecture du sein sous forme d'images linéaires divergentes sans opacité tumorale identifiable.
- Asymétrie de densité.

La conclusion du compte rendu de mammographie comporte une classification (Birads de l'ACR) en 6 catégories en fonction du degré de suspicion (Annexe I)

3-2- Mammographie numérique :

La mammographie numérique se déroule de la même façon qu'une mammographie standard sur film radiographique mais on prend des images électroniques du sein et on les stocke dans un ordinateur au lieu de les capter sur film radiographique.

Les avantages :

- La diminution de la dose des rayons.
- L'enregistrement sur CD Rom pour une expertise ou une seconde lecture.
- L'efficacité pour l'étude des prothèses mammaires internes.
- L'amélioration de la qualité de l'image.

3-3- Echographie mammaire :

L'échographie est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie. L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lacune hypoéchogène, une couronne hyperéchogène ou parfois des végétations intrakystiques.

L'échographie est la modalité d'imagerie à privilégier lors de toute procédure interventionnelle, qu'il s'agisse d'une aspiration à l'aiguille fine, ou d'une biopsie.

3-4- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Elle peut donner des arguments en faveur du cancer devant certaines images mammographiques ambiguës, ces principales indications sont :

- Dépistage des femmes à haut risque de cancer du sein.
- Dissociation radio-clinique dans l'appréciation de la taille tumorale (lorsque l'imagerie standard ne permet pas de conclure).
- Seins denses.
- Carcinome lobulaire infiltrant.
- Carcinome intracanalair de haut grade.
- Evaluation de la réponse aux thérapeutiques néoadjuvantes.
- Récidive locale après traitement conservateur. ⁽⁵⁶⁾
- Vérification de l'intégrité d'un implant mammaire.

4- Diagnostic histologique :

4-1- Ponction cytologie :

La cytologie mammaire sert au dépistage et au diagnostic. Toutes les lésions détectées sur une mammographie peuvent être prélevées avec une aiguille fine, soit par ponction directe (lésions palpables) soit par guidage stéréotaxique ou échographique (lésions non palpables). La sensibilité de la cytoponction dans le diagnostic de malignité est de 97% et la spécificité est de 90%. ⁽⁵⁷⁾

La ponction des ganglions satellites palpables est également utile. ⁽⁵⁸⁾

La place de la cytoponction (guidée par la clinique ou par l'échographie) est surtout intéressante pour :

- En cas de tumeur évidente chez la patiente âgée.
- Lorsque la lésion est très petite.
- Lorsque les lésions sont multiples. ⁽⁵⁹⁾

4-2- Examen histologique :

Le caractère infiltrant ne peut être affirmé que sur des biopsies ; c'est pourquoi, devant une lésion d'allure typiquement maligne (BI-RADS catégorie 5), des biopsies (micro- ou macrobiopsies) sont à privilégier par rapport à des cytoponctions à l'aiguille fine.

Les prélèvements percutanés, outre le diagnostic, permettent de recueillir les informations pronostiques essentielles dans la décision thérapeutique :

- Grade histopronostique.
- Index mitotique ou de prolifération.
- Expression des récepteurs hormonaux : estrogènes et progestérone.
- Statut HER2 (human epidermal growth factor receptor 2).

Les microcalcifications isolées étant mieux visibles en mammographie, elles sont prélevées sous guidage stéréotaxique (systèmes accessoires ou tables dédiées) à l'aide de systèmes de macrobiopsies sous aspiration utilisant des aiguilles de 8 à 11 G assurant un échantillonnage sur 360° autour de leur axe. (60)

5- Diagnostic différentiel :

Devant un nodule du sein

- Adénofibrome : souvent ferme et lobulé, indolore chez la femme jeune.
- Kyste : tumeur rénitente, douloureuse, variable suivant le cycle.
- Hématome et cytotéatonecrose post traumatique.
- Abcès du sein avec les formes inflammatoires de cancer.
- Lipome ou hamartome : nodule mou et mobile.
- Tumeurs phyllodes.
- Mastose fibro kystique.
- Adénose sclérosante : nodule dur avec ou sans adhérence au plan cutané.
- La maladie de Mondor (thrombophlébite d'une veine superficielle).
- L'angiome : tumeur vasculaire qui parfois se calcifie.
- Le cancer peut simuler toutes ces formes où y être associé ; aussi tout nodule du sein doit faire l'objet d'une exploration minutieuse (analyse histologique).

Devant un écoulement mamelonnaire

- L'ectasie galactophorique: écoulement uni-orificiel spontané et récidivant parfois hématique.
- Les papillomes intra canaux. (61)

VI / BILAN D'EXTENSION

1 – Introduction :

Le traitement du cancer du sein est conditionné par l'évaluation du risque de dissémination métastatique. Dans tous les cas, Les recommandations Nord-américaines proposées en 2006 ne conseillent un bilan d'extension systématique que s'il existe des signes fonctionnels, des perturbations biologiques, ou une tumeur de stade III ⁽⁶³⁾. Les métastases intéressent essentiellement le squelette, les poumons, la plèvre, le foie, les ganglions périphériques et le revêtement cutané. ⁽⁶⁴⁾

2- Exploration du squelette :

2-1- Scintigraphie osseuse :

Est l'examen le plus employé dans la détection des métastases osseuses. Le pourcentage de détection, peut aller jusqu'à 30 à 40 % pour les tumeurs évoluées et de 2,3 à 34 % pour les tumeurs dites débutantes. ⁽⁶⁵⁾

2-2- Radiographie standard :

La radiographie du squelette est orientée par la symptomatologie ou par la scintigraphie osseuse.

2-3- Imagerie par résonance magnétique et tomодensitométrie osseuse :

Sont utiles pour préciser les extensions nerveuses des lésions métastatiques et en particulier pour rechercher les compressions médullaires.

3- Exploration du foie :

3-1- Echographie hépatique :

L'échographie est l'examen de première intention et sa sensibilité est de l'ordre de 75 à 88 % ⁽⁶⁶⁾. Lors de la découverte d'une lésion focale unique du foie, il faut compléter le bilan par un prélèvement cytologique ou histologique sur cette lésion à cause de la fréquence des faux positifs échographiques

3-2- Scanner abdomino-pelvien :

L'examen tomодensitométrique avec et sans injection de produit de contraste apporte un élément diagnostique complémentaire en cas de suspicion et peut permettre la réalisation d'une biopsie sous scanner.

4- Exploration du thorax :

4- 1 – Radiographie du thorax face et profil :

Est pratiquée à la recherche de lésions pleuro- parenchymateuses ou médiastinales secondaires.

4- 2- Scanner thoracique :

Ne sera réalisé qu'en cas d'anomalie sur la radiographie simple du thorax.

5 – Tomographie par émission de positron ou TEP au 18 Fluoro-désoxyglucose :

Technique d'imagerie fonctionnelle de plus en plus utilisée en cancérologie. La TEP permet de détecter la plupart des tissus malins en raison de leur capacité à capter le 18F-FDG, ce qui est habituellement la règle des tumeurs malignes du sein, couplée à la TDM ses performances sont supérieures à celles de la TEP et de la TDM séparée.

Indications validées par la majorité des experts :

1. Evaluation initiale des tumeurs du sein “ à risque métastatique élevé ” :

Les tumeurs du sein localement avancées présentent un risque élevé d'envahissement ganglionnaire régional et de métastases à distance. La TEP-TDM est un “examen corps entier” performant pour réaliser le bilan d'extension initial de ces tumeurs. (67)

- Evaluation locorégionale :

La TEP-TDM permet de rechercher une atteinte des aires ganglionnaires axillaires et des aires “extra-axillaires”. (68, 69)

- Recherche de métastases à distance en cas de tumeur localement avancée.

2. Recherche de récurrence :

La 18F-FDG TEP-TDM est un examen très performant pour mettre en évidence la récurrence d'un cancer du sein. Dans un groupe de 808 patientes, la méta-analyse d'Isasi a permis de calculer une sensibilité à 90 % et une spécificité à 87 %. (70)

Indications potentielles :

- Evaluation d'une chimiothérapie néoadjuvante :

Afin d'éviter une toxicité sans bénéfice, plusieurs équipes ont montré les bonnes performances de la 18F-FDG TEP dans cette indication. (71-72)

- Evaluation d'une thérapeutique en phase métastatique :

La 18F-FDG TEP-TDM semble plus performante que le scanner pour apprécier la réponse thérapeutique au niveau de certains tissus, comme les métastases pleurales, cutanées et osseuses. Une diminution significative de la fixation du 18F-FDG en cours de chimiothérapie étant synonyme d'une bonne réponse thérapeutique.

6 – Bilan biologique :

Le dosage systématique, des marqueurs tumoraux lors du bilan d'extension, n'a d'intérêt que s'il permet une modification du traitement ou de la surveillance.

Deux marqueurs sont couramment utilisés dans la pathologie mammaire : ce sont l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

VII / CLASSIFICATION

1- Classification TNM :

La classification TNM (Tumor- Node - Metastasis) de l'UICC (union internationale de lutte contre le cancer) 2003 (annexe III). Elle s'applique uniquement aux carcinomes. En cas de tumeurs multiples dans le même sein, c'est la tumeur ayant la classification (T) la plus importante qui sera retenue. Les cancers bilatéraux simultanés seront codifiés séparément pour permettre une codification par type histologique.

La classification histopathologique est utilisée en post chirurgie.

2- Groupement par stade : (annexe IV)

La stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans le corps. Le stade est déterminé par les facteurs suivants :

- taille de la tumeur
- degré de propagation dans les tissus voisins (locaux)
- propagation du cancer aux ganglions lymphatiques
- propagation du cancer à d'autres parties du corps

VIII. FACTEURS PRONOSTIQUES

1- Introduction :

Un facteur pronostique est un aspect du cancer ou une caractéristique de la personne que l'oncologue prend en considération lorsqu'il fait un pronostic. Un facteur prédictif influence la façon dont le cancer répond à un certain traitement. On aborde souvent les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs ensemble et ils jouent tous les deux un rôle dans le choix du plan de traitement et dans l'établissement du pronostic.

2- Facteurs pronostiques traditionnels :

2-1-Envahissement ganglionnaire axillaire :

L'envahissement ganglionnaire axillaire reste le critère le plus important. Le taux de survie des patientes ayant des ganglions envahis au curage axillaire (N+) est de 40 % à cinq ans, alors qu'il est de 70-72 % pour les patientes N- quelles que soient leurs autres caractéristiques (73). Il existe un parallélisme entre le nombre de ganglions envahis et le risque de rechute, mais aussi entre la survie et le nombre de ganglions métastatiques : au-delà de 10 ganglions envahis, la survie à 5 ans est globalement très faible, inférieure à 25 % (73). Aujourd'hui certaines équipes évaluent l'intérêt du ganglion sentinelle. (74)

2-2- Taille tumorale initiale :

Ce facteur est indépendant des autres. Une taille tumorale de 40 mm est corrélée à un risque potentiel métastatique d'environ 50 % (75). À l'inverse, une patiente présentant une tumeur de moins de 10 mm, sans envahissement ganglionnaire, a un potentiel métastatique très faible : 91 % de survie sans rechute à dix ans. (76)

Tableau 3 : Survie a 5 ans en pourcentages en fonction de la taille tumorale et de l'envahissement ganglionnaire (106)

Diamètre en cm	N0 (%)	N1-3 (%)	N4+ (%)
< 0,5 cm	99,2	95,3	59
0,5 – 0,9 cm	98,3	94	54,2
1,0 – 1,9 cm	85,8	86,6	67,2
2,0 – 2,9 cm	92,3	83,4	63,4
3,0 – 3,9 cm	86,2	79	56,9
4,0 – 4,9	84,6	69,8	52,6
> 5,0 cm	82,2	73	45,5

2-3- Grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) :

Il existe une différence pronostique nette entre les grades 1 d'une part et les grades 2 et 3 d'autre part : environ 10 à 15 % supplémentaires de gain de survie à dix ans pour les grades 1 ⁽⁷⁷⁾. C'est un facteur de pronostic indépendant de la taille et de l'état des ganglions. De plus, une tumeur de grade 3 rechute plus rapidement qu'une tumeur de grade 2. En revanche, à plus long terme, la survie de ces deux groupes est identique. ⁽⁷⁸⁾

C'est aussi un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie ; les tumeurs grade 3 répondent mieux que celles classées grade 1 ou 2. ⁽⁷⁹⁾

2-4- Récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux sont un facteur pronostique important d'autant plus que les patientes ont, par ailleurs, d'autres critères de bon pronostic. Cette population N- a été étudiée dans deux études princeps : l'étude du NSABP ⁽⁸⁰⁾ et celle de Mc Guire ⁽⁸¹⁾ ont trouvé une différence de survie d'environ 10 % en faveur des cas où les récepteurs aux estrogènes sont positifs (RE+). Là encore, c'est un facteur de choix thérapeutique important retrouvé dans la méta-analyse d'Oxford ⁽⁸²⁾ ; les patientes ayant des récepteurs négatifs ont une plus grande chimiosensibilité et il existe une diminution de la mortalité plus importante après chimiothérapie adjuvante en cas de RH-. L'état des récepteurs hormonaux est donc à la fois un facteur pronostique et un élément prédictif de la réponse au traitement.

2-5- Âge de la patiente :

L'âge est un facteur pronostique. Deux études ont montré qu'un âge inférieur à 35 ans était corrélé à un plus mauvais pronostic ⁽⁸³⁾. Dans l'étude des patientes N- réalisée par Héry, le jeune âge apparaît comme facteur de récurrence locale précoce dans les cinq premières années, puis son influence s'estompe. ⁽⁸⁴⁾

2-6- Formes histologiques :

Les formes tubuleuses, colloïdes et médullaires ont un meilleur pronostic, mais elles sont assez rares (5 %). ^(85,86)

2-7- Délai de traitement :

Richards ⁽⁸⁷⁾ a montré, dans une méta-analyse de 87 études, que les patientes pour lesquelles ce délai était supérieur à 3 mois avaient un taux de survie de 12 % inférieur à celui des femmes prises en charge plus rapidement.

2- 8- Qualité de l'exérèse chirurgicale :

L'envahissement des marges d'exérèse est un facteur de récurrence locale. ⁽⁸⁸⁾

2-9- Embols vasculaires :

L'existence d'envahissement vasculaire lymphatique ou sanguin péri tumoral est toujours liée à un risque élevé de métastases. ⁽⁸⁸⁾

2-10- Facteurs de cinétique cellulaire :**2-10-1- Phase S :**

L'estimation de la proportion de cellules en phase S peut faire appel à deux techniques : cytométrie de flux et analyse d'image ⁽⁸⁹⁾. C'est un facteur pronostique mais aussi un facteur de prédictivité de la réponse à la chimiothérapie. ⁽⁹⁰⁾

L'analyse de la phase S permet d'évaluer la vitesse de prolifération cellulaire. Ce paramètre semble important mais reste difficile à analyser au quotidien. Les différentes études ont montré que les taux de rechute et de mortalité étaient augmentés lorsque les tumeurs comportaient une proportion élevée de cellules en phase S. ^(91, 92)

2-10-2- Ki 67 :

Il a été montré que l'expression de Ki67 dans les carcinomes mammaires est associée à un mauvais pronostic mais les seuils de positivité varient dans la littérature de 1 à 20 %.

2-10-3- ploïdie :

Réalisée à partir de tissus frais ou fixés, évalue la quantité d'ADN dans les cellules tumorales ⁽⁹¹⁾. Elle permet d'identifier des tumeurs dites aneuploïdes (sensées être plus agressives) par opposition aux tumeurs diploïdes dont le contenu en ADN est normal.

2- 11- Facteurs biologiques :

2- 11- 1- Protéases :

Les taux élevés de protéases, cathepsine D et d'un inhibiteur de l'urokinase plasminogen activator (uPA), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI 1), sont retrouvés chez les patients présentant un risque de rechute accru. Cependant, leur dosage n'est pas un standard.

Toutes les études publiées récemment montrent que le taux élevés d'uPA et de PAI 1 sont prédictifs de la survenue de métastases à distance et de rechute en particulier chez les patientes sans envahissement ganglionnaire. (73, 93)

2- 11-2- Angiogénèse :

Les résultats publiés sont contradictoires (94), certains auteurs (95, 96) rapportant une corrélation positive entre la densité des microvaisseaux et le risque de développer des métastases, d'autres (97) ne confirmant pas ces données.

2-11-3- Oncogène Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER 2 neu):

Her-2/neu est présent dans 20 à 30 % des tumeurs (98). C'est un facteur de mauvais pronostic pour les patientes N+, chez lesquelles il est souvent corrélé à une mutation de *P53*. (99)

De plus, il semble exister une corrélation entre des grades SBR élevés et une surexpression de cet oncogène (110, 101). Enfin, Her-2/neu pourrait être également un facteur prédictif de la réponse au traitement. (102)

2-11-4- anti oncogène p 53 et Bcl 2 :

Le caractère pronostique de p53 est probablement moins intéressant car son poids statistique n'est pas considérable par rapport aux autres facteurs (103). P53 et Bcl-2 sont au stade de la recherche et ne sont pas encore utilisés en pratique courante : ce sont des facteurs en cours d'évaluation en termes d'hormono- et de chimiosensibilité.

L'expression de bcl-2 pourrait être un marqueur de bon pronostic (104, 105). Elle est associée à l'expression du récepteur aux œstrogènes. Elle s'accompagnerait

d'une survie sans récurrence plus longue et d'une meilleure réponse au tamoxifène.

3- Facteurs prédictifs de la récurrence locale ⁽¹⁰⁷⁾

Les facteurs prédictifs de la récurrence locale après traitement chirurgicale, peuvent être présentés de façon schématique avec un poids pronostique variable. (Tableau 4)

Tableau 4 : Les facteurs prédictifs de la récurrence locale ⁽¹⁰⁷⁾

Type	Poids pronostique
Facteurs cliniques	
Age jeune*	+++
Préménopause	++
Taille tumorale	±
Volume du sein	±
Facteurs histologiques	
Grade élevé	+++
Embolie vasculaire	+++
Marges envahies + CCIS	+++
Marges d'excision envahies	++
CCIS**	±
Taille tumorale	±
Traitement inadapté	+++

* Age < à 35 ans ou < à 40 ans selon les études

** Composante intracanalair in situ associée à la composante infiltrante, en «grande abondance» (selon les diverses définitions)

4- Facteurs prédictifs de l'évolution métastatiques ⁽¹⁰⁷⁾

Les facteurs cliniques et histologiques de risque métastatique, et par conséquent de décès lié au cancer, sont bien connus et ont été identifiés dans de nombreuses études. L'évaluation de nouveaux facteurs biologiques potentiellement pronostiques nécessite de les confronter aux facteurs plus classiques, histologiques et cliniques. Ainsi, l'envahissement ganglionnaire axillaire histologique est toujours le paramètre pronostique le plus discriminant dans les cancers du sein.

Les facteurs prédictifs de l'évolution métastatique peuvent être présentés de façon schématique avec un poids pronostique variable (Tableau 5).

Tableau 5 : Les facteurs prédictifs de l'évolution métastatique (107)

Type	Poids pronostiques
Facteurs cliniques	
Age jeune	+++
Préménopause	++
Age > 70ans	++
Taille tumorale	+++
Atteinte ganglionnaire axillaire	+++
Facteurs histologiques	
Taille tumorale	+++
Atteinte ganglionnaire histologique	+++
Nombre de ganglions axillaires envahis (> 4)	++
Effraction capsulaire	++
Grade élevé	+++
Embolie vasculaire	+++
Marges d'exérèse envahies	++
Absence de composante intracanalair	±
Absence de récepteurs hormonaux	++
Facteurs biologiques	
Marqueurs de prolifération élevés	+++

CONCLUSION

Les facteurs pronostiques et prédictifs de l'évolution métastatique sont l'âge jeune la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire le grade élevé ainsi que les marqueurs de prolifération.

5- Facteurs pronostiques de la maladie métastatique :

5-1- Intervalle libre :

Le délai entre le traitement initial et l'apparition de la première métastase est un élément à prendre en compte (108, 109). C'est un facteur de mauvais pronostic, lorsqu'il est inférieur à 2 ans

5-2- Site métastatique : (110, 111)

Il existe une relation entre le site de la métastase et les caractéristiques de la tumeur primitive : les métastases localisées au niveau cutané ou des parties molles et osseuses sont plus fréquentes dans des tumeurs mieux différenciées de grade SBR I ou II et surviennent plus tardivement, le plus souvent pour les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs, alors que les métastases hépatiques , pulmonaires et cérébrales et les sites métastatiques multiples s'observent le plus souvent dans les cas de tumeurs de grade III avec des récepteurs d'estrogène et de progestérone négatifs.

5-3- Nombre de métastases : (112)

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

5-4- Facteurs liés à la tumeur primitive : (113,114)

Le pronostic de la maladie métastatique est plus mauvais pour les grades SBR III par rapport aux grades I et II. Pour les formes lobulaires, les sites métastatiques sont plus volontiers abdominaux mais le type histologique n'influence pas la survie en phase métastatique.

5-5- Eléments propres à la patiente : (115, 116)

L'âge, l'état général et les Co-morbidités sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique.

Tableau 6 : les critères d'agressivité de la maladie métastatique (107)

Critères	Maladie agressive	Maladie non agressive
Symptomatologie	Symptomatique	Peu /pas symptomatique
Evolution	Rapide	Lente
Délai de rechute	< 2 ans	> 2 ans
Masse tumorale	Pluri métastatique	Pauci métastatique
Atteinte métastatique	Viscérale	Non viscérale (os, partie molle)

IX- TRAITEMENT

1- Introduction :

Le cancer du sein métastatique (CSM) est une maladie incurable. La diffusion du cancer impose une prise en charge systémique de la maladie cancéreuse. L'objectif du traitement reste avant tout palliatif visant à améliorer la qualité de vie par le contrôle de la maladie (en termes de survie sans progression [SSP]), aussi longtemps que possible et le traitement des symptômes avec le moins d'effets secondaires.

2 – Chimiothérapie :

2- 1- Mono chimiothérapie :

Tous les médicaments anticancéreux ont été testés en monothérapie en situation palliative dans le cancer du sein.

2-1-1- ALkylants :

❖ Cyclophosphamide :

Agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées. Le cyclophosphamide entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de "ponts" alcoyles intrabins ou interbins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0.

Toxicités : myélosuppression (dose-limitante) ; nausées/vomissements assez sévères (reliés à la dose) ; alopecie ; cystite hémorragique.

❖ Ifosfamide : Holoxan*

Il a une activité proche de celle du cyclophosphamide; le taux de réponse est de 20 %.

2-1-2- Anthracyclines :

Leur mode d'action principal est l'inhibition des topoisomérases II, ces agents cytotoxiques entraînent des coupures de l'ADN qui sont responsables de sa cytotoxicité. Ils provoquent également la formation de radicaux libres oxygénés toxiques dans certaines structures membranaires de la cellule. Les principales molécules utilisées sont : doxorubicine, épirubicine et doxorubicine liposomale.

L'emploi de doxorubicine et d'épirubicine est limité par leur toxicité cardiaque cumulative. La doxorubicine liposomale est moins cardiotoxique. (117,118)

2-1-3- Antimétabolites :

❖ 5 Fluoro-uracile :

Le 5 Fluoro-uracile (5-FU) est un antimétabolite analogue des bases pyrimidiques, actif après métabolisme intracellulaire en 5-dUMP, 5-FUTP et 5-FdUTP.

Le métabolisme du 5-FU implique une réduction en 5-fluorodéoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) qui se lie à la thymidilate-synthétase, et bloque la méthylation de l'uracile en thymine. De plus, le 5-FU est phosphorylé en triphosphate (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARNs.

Sa toxicité est hématologique et digestive (mucite, diarrhée, nausées, vomissements)

❖ Capécitabine :

La Capécitabine est une fluoropyrimidine qui est transformée dans le foie par une carboxyestérase en 5'-déoxy-5fluorocytidine, puis dans les tissus et dans le foie en en 5'-déoxy-5fluorouridine (5'-DFUR) par une cytidine désaminase. Le 5'-DFUR est converti en 5 Fluorouracile principalement au niveau des tissus tumoraux par la thymidilate phosphorylase.

Sa toxicité est surtout digestive avec des nausées, vomissements, diarrhées et un syndrome mains- pieds.

❖ Gemcitabine :

La gemcitabine est un analogue nucléosidique qui nécessite une double activation intracellulaire (phosphorylation). Ses dérivés actifs sont de faux substrats pour la ribonucléotide réductase, enzyme qui transforme les ribonucléotides en désoxynucléotides et peuvent s'incorporer dans la double hélice d'ADN. Ils inhibent donc la synthèse de l'ADN et ses processus de réparation.

Toxicités : hématologique ; Syndrome grippal avec fièvre, myalgies; Rash, prurit ; Nausées / vomissements.

2-1- 4 - Dérivés de platines :

❖ Cisplatine :

Il agit par formation de pont inter et intra brins au niveau de l'ADN. Il est excrété par voie rénale et il existe plusieurs mécanismes de résistance : diminution de l'accumulation intracellulaire, augmentation de la synthèse de glutathion, augmentation de la réparation de l'ADN.

Toxicités : rénale, auditive, neurologique, hématologique et digestive.

2- 1-5- Alcaloïdes de la pervenche :

Ce sont des inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline. Ils se fixent sur la tubuline en empêchant sa polymérisation et donc inhibent la formation de microtubules. Ils arrêtent la division des cellules en métaphase. La toxicité est surtout hématologique et neurologique.

❖ Vinorelbine :

Utilisé de façon hebdomadaire à la dose de 30 mg / m² en première intention, avec un taux de réponse entre 40 et 50 % chez les patientes non prétraitées. En deuxième ligne, ce taux de réponse est d'environ 30 %.

Tableau 7 : Taux de réponse des drogues en mono chimiothérapie (119)

Médicaments	Prétraités	Non prétraités
Doxorubicine	29 %	42 %
Epirubicine	33 %	17 %
Cyclophosphamide	22 %	36 %
5 Fluoro-uracile	15 %	28 %
Méthotrexate	17 %	26 %
Vincristine	10 %	8 %
Vindésine	22 %	39 %
Vinorelbine	28 %	43 %
Cisplatine	9 %	50 %
Carboplatine	3 %	28 %

2-1-6- Taxanes :

Les taxanes sont des agents anti-tubules, ils favorisent la polymérisation et sont responsables d'anomalies stables de la structure des microtubules empêchant leur dépolymérisation, les cellules sont bloquées en phase G₂ tardive ou en phase M, ce qui conduit ultérieurement à la mort cellulaire. Le mécanisme de résistance le plus important est la résistance pléiotropique ou Multi Drug Resistance(MDR), l'amplification du gène *mdr 1* se traduit par l'hyper-expression d'une protéine membranaire (protéine P) responsable d'une augmentation importante de l'excrétion active de l'antimitotique hors de la cellule.

Les effets secondaires des taxanes les plus fréquents sont : myélosuppression, réaction d'hypersensibilité, alopecie, cutanées (érythème, desquamation de la peau)

❖ Paclitaxel :

Le taux de réponse varie de 6 à 62% variant en fonction de la durée de perfusion, de la dose administrée et de la population étudiée (1^{er} ligne ou 2^{ème} ligne après échec aux anthracyclines. ⁽¹²⁰⁾

La première étude randomisée a démontré que le schéma d'administration en perfusion de 3h à la dose de 175 mg/m² est supérieur à 135 mg/m² en terme de temps jusqu'à progression, et a permis la mise sur le marché du paclitaxel, après échec des Anthracyclines. ⁽¹²¹⁾

Tableau 8 : Résultats des études de phase II perfusion de 3 heures du paclitaxel

Etude de phase II	Doses en mg/m ²	Nombre de patientes	Taux de réponse %
En première ligne			
Fountzilas	175	10	54
Gianni	175 ou 225	24	46
Davidson	225	30	60
Bonneterre	225	120	44
Mammounas	250	62	43
En deuxième ligne			
Vici	135-175	41	22
Vermorken	250	33	6
Michael	175	24	25

❖ Docetaxel :

Tableau 9 : Résultats des études de phase III en première ligne métastatique (122,123)

Etudes	Nombre	Ligne de traitement	Dose (mg/m ²)	RO(%)	TTP (mois)	Survie médiane (mois)
Chan 1999	326	1 ^{ère} et 2 ^{ème}	Docetaxel 100 vs Doxorubicine 75	48 33	6,1 4,9	15 14
Nabholtz 1999	392	1 ^{ère} et 2 ^{ème}	Docetaxel 100 vs Mitomycine + Vinblastine	30 12	4,4 2,6	11,4 8,7

TTP : temps jusqu'à progression, RO : réponse objective

2-2- Polychimiothérapie :

❖ Taxanes – anthracyclines :

Etude BMS CA 139-278 (124) de phase III, randomisée ouverte ayant inclu 267 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Cette étude a comparé l'association AT (doxorubicine + paclitaxel) à une association à base de 5FU + doxorubicine + cyclophosphamide (protocole FAC classique).

Le temps médian jusqu'à progression a été de 8,3 mois dans le groupe AT et de 6,2 mois dans le groupe FAC (p=0,034), La médiane de survie a été de 23,3 mois dans le bras AT et de 18,3 mois dans le bras FAC (p=0,013).

Tableau 10 : Etudes randomisées de l'association docetaxel- anthracyclines versus polychimiothérapie en première ligne métastatique (123, 125)

Etudes	Nombre	Protocoles	TR %	TTP
Nabholtz(2001)	484	TAC Vs FAC	55 Vs 44	8,7 Vs 7,4
Bonnerterre et col	70	ET Vs FAC	63 Vs 34,3	34 Vs 28

TAC : docetaxel, adriamycine, cyclophosphamide

ET : épirubicine, docetaxel

FAC : 5Fluorouracil, adriamycine, cyclophosphamide

❖ Docetaxel – Capécitabine :

O'Shaughnessy et al. ont conduit une étude internationale randomisée de phase III comparant la combinaison de la capécitabine et du docetaxel au docetaxel seul ⁽¹²⁶⁾. Les traitements ont été administrés à 255 et 256 patientes, respectivement. Le taux de réponse a été significativement plus élevé chez les patientes traitées avec la capécitabine et le docetaxel (42%) par rapport à celles traitées avec le docetaxel en monothérapie (30 %) ($p = 0,006$). La durée de la réponse a été similaire chez les deux groupes (7,3 mois et 7,0 mois, respectivement). Le délai médian jusqu'à la progression de la maladie a été significativement plus élevé chez les patientes recevant la capécitabine et le docetaxel (6,1 mois) par rapport à celles recevant seulement le docetaxel (4,2 mois) (HR, 0,652, $p = 0,0001$). La survie médiane a également été plus élevée, soit 14,5 versus 11,5 mois, respectivement.

Chun et al. ont également mené une étude de phase II portant sur la combinaison de capécitabine et de docetaxel utilisée dans le traitement du cancer du sein métastatique ⁽¹²⁷⁾. La majorité des 36 patientes avaient déjà reçu une chimiothérapie adjuvante, soit des anthracyclines (26 %) ou du CMF (70 %). Des réponses complètes (8 %) et partielles (47 %) ont été rapportées. Les trois réponses complètes et 15 des 17 réponses partielles sont survenues chez des patientes qui n'avaient jamais été traitées avec des anthracyclines. Le taux global de réponse a été significativement plus faible chez les patientes qui avaient reçu une chimiothérapie adjuvante (44 %) par rapport à celles qui n'en avaient jamais reçu (79 %) ($p = 0,04$). La durée médiane de la réponse a été globalement de 31 semaines et le temps médian jusqu'à la progression, de 35 semaines. Après un suivi médian de 34 semaines, la survie médiane n'avait pas été atteinte.

❖ Vinorelbine – Gemcitabine :

Une étude de phase III (Martin et al – étude GEICAM), randomisée multicentrique, incluant 252 patientes, a comparé l'efficacité de l'association gemcitabine-vinorelbine à celle d'un traitement par vinorelbine en monothérapie. Le critère principal était la survie sans progression qui était de 6 mois pour le groupe recevant l'association gemcitabine-vinorelbine et de 4 mois pour le bras traité par vinorelbine seule. Par contre, il n'y a pas eu d'amélioration de la survie globale qui était de 15.9 mois pour le groupe traité

par l'association gemcitabine-vinorelbine contre 16.4 mois pour le groupe traité par vinorelbine en monothérapie. Le taux de réponse objective était de 36% pour le bras traité par l'association contre 26% pour le groupe recevant vinorelbine en monothérapie. Il y a eu plus de cas de toxicités hématologiques chez les patientes traitées par gemcitabine+vinorelbine avec 61% de neutropénie de grade 3 ou 4 et 13% de neutropénie fébrile, contre 55% de neutropénie de grade 3 ou 4 et 6% de neutropénie fébrile chez les patientes traitées par vinorelbine seule. (128)

❖ Vinorelbine – Capécitabine :

Ahn et al. ont publié les résultats d'une étude de phase II dans le cadre de laquelle 44 patientes ayant un cancer du sein métastatique et ayant été prétraitées avec des anthracyclines et des taxanes étaient traitées avec une combinaison de capécitabine et de vinorelbine (129). Le taux global de réponse a été de 50 %, dont 2 % de RC, la durée médiane de la réponse, est de 6 mois, la survie médiane jusqu'à la progression, est de 5,3 mois et la survie globale médiane, est de 17 mois.

Tableau 11 : Capécitabine - Vinorelbine dans le traitement du cancer du sein métastatique (Phase II)

Auteurs	Nombre de patientes	Réponse tumorale globale	Survie globale Médiane
Ahn et al. (2004) (129)	44	50 %	17 mois
Ghosn et al. (2003) (130)	30	70 %	Nd
Xu et al. (2004) (131)	50 (23)*	44 %	Nd
Estevez et al. (2004) (132)	15 (10)*	50 %	nd
Stuart et al. (2003) (133)	52† (28)*	40 %	Nd

* Nombre de patientes chez qui la réponse était évaluable.

† 80 patientes ont été recrutées dans l'étude de Stuart et al. mais les données préliminaires présentées à l'ASCO 2003 ne réfèrent qu'à 52 d'entre elles.

Légende : nd = non disponible

2-3- Modalité d'administration :

2 -3-1- Intensité et densité de dose :

Trois essais cliniques avec des schémas de type FEC ont été publiés depuis 2000 dans les cancers du sein localement avancés ou métastatiques, aucun d'entre eux ne montrant une activité significativement accrue malgré des augmentations de dose-intensité allant jusqu'à 80 %.

L'essai de L. Del Mastro et al. ⁽¹³⁴⁾ a randomisé 151 patientes présentant un cancer métastatique entre un FEC60 tous les 21 jours et un FEC100 tous les 14 jours sans retrouver de différence significative ni en termes de taux de réponse ni en termes de délai avant progression

L'essai de G. Fountzilas et al. ⁽¹³⁵⁾ compare un schéma classique avec épirubicine + paclitaxel tous les 21 jours à un schéma séquentiel avec épirubicine 110 mg/m²/14 jours x 4 puis paclitaxel 225 mg/m²/14 jours chez 183 patientes atteintes de cancer du sein métastatique. Le traitement séquentiel J1-J14 permet un taux de réponses complètes significativement supérieur : 21,5 % versus 9 %, mais le taux de réponse et le délai avant progression ne sont pas significativement différents (55 % versus 42 %, 10 mois versus 8,5 mois).

Bien que la chimiothérapie intensive permette d'obtenir des réponses complètes et parfois une longue survie chez certaines patientes, l'absence de critères capables de distinguer les patientes qui pourraient le plus en bénéficier, fait qu'à l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication de chimiothérapie intensive dans la prise en charge du cancer du sein métastatique que ce soit en 1^{ère} ligne ou en cas de rechute. ^(136, 137)

3- Thérapie ciblée :

3-1- Anti-HER2:

3-1- 1- Trastuzumab:

Le trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal humain de type anti-HER2, a été développé en tant que thérapie ciblée dans le cancer du sein surexprimant ou avec amplification d'HER2 (= HER2+). Celui-ci se lie sélectivement au domaine extracellulaire de l'HER2 ⁽¹³⁸⁾. Cette fixation entraîne une inhibition du clivage du domaine extracellulaire, une activation de la

cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), une inhibition du signal intracellulaire, une réduction de l'angiogenèse et une diminution de la réparation de l'ADN. (139, 140)

3-1-1-1- Trastuzumab en monothérapie :

Les premiers essais de phase I / II avec le trastuzumab en monothérapie ont montré des RO. Dans une des premières grandes études de phase II évaluant le trastuzumab en monothérapie (conduite par Vogel et al.). (141)

En monothérapie, les taux de réponse varient entre 15 et 26% avec une durée médiane de 9 mois et un bénéfice clinique (réponse clinique ou stabilisation de la maladie de plus de 6 mois) chez 36 à 48% des patientes traitées (142, 143,141). L'administration toutes les 3 semaines (8 mg/kg dose de charge puis 6 mg/kg) permet d'obtenir une pharmacocinétique et une efficacité équivalentes (142) avec un confort de vie amélioré pour les patientes.

3-1-1-2- Trastuzumab associé à la chimiothérapie :

❖ Association avec les taxanes :

En 1^{ère} ligne métastatique, dans l'étude originale randomisée de phase 3 de Slamon et col. Il a été démontré que le trastuzumab associé à une chimiothérapie (doxorubicine +cyclophosphamide ou paclitaxel) améliore le taux de réponse (50% vs 32%, $p<0,001$), le temps jusqu'à progression (7 vs 5 mois, $p<0,001$) et la survie globale (25 vs 20 mois, $p<0,05$). (144)

La principale toxicité observée était cardiaque: 27% de dysfonctionnement dans le bras anthracycline -trastuzumab contre 3% dans le bras anthracycline sans trastuzumab et 8% dans le bras paclitaxel-trastuzumab contre 1% dans le bras paclitaxel sans trastuzumab. Le trastuzumab est associé à une incidence plus importante d'événements cardiaques symptomatiques (insuffisances cardiaques stade III - IV) constatés en association avec les anthracyclines.

Une autre étude de phase II de Marty et al. (145) a comparé l'association docetaxel – trastuzumab au trastuzumab seul. Les résultats sont en faveur de l'association en termes de RO (61 % versus 36 %), de TTP (10,6 mois versus 6,1 mois) et de survie globale (27,7 mois versus 18,3 mois).

Concernant les schémas d'administration des taxanes, un schéma hebdomadaire pour le paclitaxel ou une administration toutes les 3 semaines pour le docetaxel sont à privilégier (146, 147). Concernant le schéma d'administration du trastuzumab,

les données pharmacocinétiques de tolérance et d'efficacité ne constatent pas de différence entre un schéma hebdomadaire à 2 mg/kg ou toutes les 3 semaines à 6mg/kg, tout deux précédés d'une dose de charge. Ces données permettent donc d'utiliser le schéma le mieux adapté au schéma du cytotoxique administré en concomitance. (148)

❖ Autre chimiothérapie :

L'étude TRAVIOTA (par Burstein et al.) a montré que la vinorelbine a la dose de (25 mg/m²) hebdomadaire en association avec le trastuzumab est aussi efficace que l'association à base des taxanes et le trastuzumab chez 68 patientes. (149)

Von Minckwitz et al, ont étudié l'efficacité d'un traitement par trastuzumab en association à la capécitabine, versus capécitabine seule, chez des patientes atteintes de cancers du sein localement avancé ou métastatique, avec un statut HER-2 positif, ayant présenté une progression de la maladie sous trastuzumab associé ou non à une chimiothérapie de première ligne ou en situation adjuvante. Une première analyse de cette étude montre une augmentation du temps jusqu'à progression avec un résultat de 33 semaines (8.2 mois) pour le bras capécitabine-trastuzumab, contre 24 semaines pour le bras capécitabine en monothérapie. (227)

Tableau 12 : Trastuzumab associé à la chimiothérapie

(150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164)

Tableau : Taux de réponse des principales combinaisons trastuzumab et chimiothérapie sans anthracyclines						
Auteur	Nb pat	Schéma	RO%	RC%	RP%	S%
Trastuzumab + Taxanes						
Esteva et col.	30	T + Docetaxel hebdo	60		60	13
Meden et col.	12	T + Docetaxel hebdo	50		50	42
Montemurro et col.	42	T + Docetaxel /3s	67	17	50	17
Seidman et col.	95	T + Paclitaxel hebdo	57	4	53	13
Trastuzumab + Sels de platine						
Pegram et col.	34	T + Docetaxel + CDDP	76	9	67	
Pegram et col.	14	T + Docetaxel +Carbo	71	21	50	
Ruiz et col.	37	T+Paclitaxel+Carbo hebdo	56	27	29	22
Trastuzumab + Capecitabine						
Bartsch et col.	40	T + Capecitabine	20	3	17	50
Schaller et col.	27	T + Capecitabine	45	15	30	33
Yamamoto et col.	59	T + Capecitabine	65			
Trastuzumab + Vinca-alcaloïdes						
Burstein et col.	54	T + Vinorelbine	68	7	61	17
Jahanzeb et col.	40	T + Vinorelbine	78	11	67	8
Bartsch et col.	78	T + Vinorelbine orale	28	6	22	34
Catania et col.	39	T + Vinorelbine orale	41	5	36	43
Infante et col.	60	T + Vinorelbine + docetaxel	69	27	42	22
Trastuzumab + Gemcitabine						
O'Shaughnessy et col.	38	T + Gemcitabine	32		32	
Bartsch et col.	30	T + Gemcitabine	19		19	27
Loesch et col.	150	T +Gemcitabine + Carbo	64			
RO = réponse objective ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; S = stabilisation ; T = trastuzumab, CDDP = cisplatine ; carbo = carboplatine ; IV = intra-veineux						

❖ Poursuite du trastuzumab après progression :

L'une des questions les plus fréquemment posées est de savoir chez les patientes qui progressent sous un traitement à base de trastuzumab si elles doivent continuer à recevoir un traitement par trastuzumab ou si elles doivent être orientées vers un traitement à base de lapatinib. Von Minckwitz et al. ont étudié l'utilisation du trastuzumab après progression sous trastuzumab chez les femmes porteuses d'un cancer du sein métastatique HER2-positif. Cette étude a évalué l'association du trastuzumab avec la capécitabine comparativement à l'arrêt du traitement ciblé anti-HER2 en utilisant la capécitabine seule chez des patientes qui avaient progressé en situation métastatique sous un traitement à base de trastuzumab. Cette étude a montré que la SSP est significativement améliorée avec la poursuite du trastuzumab en association avec la capécitabine au-delà de la progression. Les résultats en termes de SG ont montré une tendance à l'amélioration, mais cette étude n'était pas conçue pour évaluer la SG. (165)

3-1-2- Lapatinib :

Le mécanisme d'action du lapatinib est différent par rapport au trastuzumab. Le trastuzumab cible le domaine extracellulaire de la protéine HER2, alors que le lapatinib cible à la fois les récepteurs HER2 et HER1. Les deux molécules bloquent les voies de signalisation en aval de HER2. Un essai de phase III (mené par le Dr Geyer) a confirmé la supériorité de l'association à base de lapatinib plus la capécitabine dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif, après progression sous trastuzumab, comparativement à la capécitabine seule. (166, 167)

La deuxième stratégie pour surmonter la résistance au trastuzumab est l'association des traitements anti-HER2 après la progression sous trastuzumab. En termes d'association du lapatinib et du trastuzumab, et d'utilisation du double ciblage des domaines extracellulaires et intracellulaires du récepteur HER2, des données précliniques intéressantes ont été publiées (par Konecny et al.). L'étude initiale a montré que le lapatinib en association avec le trastuzumab n'a pas d'effets additifs sur les cellules HER2-positives, mais plutôt un effet synergique. Cette interaction est confirmée par d'autres groupes, à la fois in vitro et in vivo. Ces constatations ont amené à des essais cliniques évaluant l'association du double ciblage. (168, 169)

3-1- 3- Trastuzumab emtansine (T-DM1) :

Un nouvel agent anti-HER2, le T-DM1, qui consiste en le couplage du trastuzumab avec une molécule cytotoxique. C'est une thérapie ciblée anti-HER2 dont l'action est basée sur le blocage du récepteur HER2 par le trastuzumab, mais aussi sur une molécule cytotoxique qui agit directement dans les cellules surexprimant le récepteur HER2. Le T-DM1 est évaluée dans une étude de phase I selon deux schémas, hebdomadaire et toutes les trois semaines. Le profil de toxicité était semblable entre ces deux schémas sans aucune toxicité cardiaque spécifique. Sous le schéma toutes les trois semaines, la dose maximale tolérée est de 3,6 mg/kg, alors qu'elle est de 2,4 mg/kg sous le schéma hebdomadaire. L'efficacité est également similaire entre ces deux modes.

Un essai randomisé de phase III (n = 978), EMILIA, évaluant le T-DM1 après échec du trastuzumab, chez des femmes ayant un cancer du sein métastatique HER2-positif préalablement prétraitées par le trastuzumab et le docetaxel, en T-DM1 versus lapatinib plus capécitabine. Les résultats de cet essai sont très significatifs montrant que le T-DM1 en monothérapie est supérieur l'association de deux agents, le lapatinib et la capécitabine, en termes de RO (73,6% vs 30,8%), de durée de réponse (13,6% vs 6,5 %), et de SSP (9,6 vs 6,4). Les résultats ne sont pas matures pour évaluer la survie globale, néanmoins la SG semble supérieure dans le bras T-DM1 (non atteinte vs 23,3mois). (170)

Une large étude de phase III en première ligne du cancer du sein métastatique, MARIANNE, publier à l'ASCO 2015 (n 1095) randomisées en 3 groupes : le bras standard avec l'association trastuzumab + taxane, et 2 bras expérimentaux avec T-DM1 + pertuzumab et T-DM1 + placebo. Il s'agissait d'une étude ayant 2 objectifs principaux sur la survie sans progression : la non-infériorité et la supériorité des bras expérimentaux comparativement à l'association trastuzumab + taxane, cette étude a montré uniquement la non-infériorité des bras expérimentaux par rapport au bras standard, avec un meilleur profil de tolérance pour le groupe T-DM1. (236)

3-1-4- Pertuzumab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1. Le pertuzumab cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire (sous domaine II) de la protéine récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). En se fixant à HER2, le pertuzumab empêche de produire les signaux qui favorisent la croissance des cellules cancéreuses. L'inhibition des voies de signalisation intracellulaire ligand-dépendantes par deux voies majeures d'activation, la voie MAP (mitogen-activated protein) kinase et la voie PI3K (phosphoinositide 3-kinase), conduit respectivement à un arrêt de la prolifération cellulaire et à une apoptose.

Un essai de phase III, CLEOPATRA, comparant en première ligne métastatique chez des patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique HER2+, le trastuzumab plus docetaxel, avec ou sans le pertuzumab a montré une amélioration significative (soit environ six mois) de la SSP de 12,4 vs 18,5 mois en faveur du pertuzumab. ⁽¹⁷¹⁾

3-2 – Inhibiteurs de mTOR :

3-2-1- Everolimus :

L'évérolimus est un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin* –cible de la rapamycine chez les mammifères). mTOR est une sérine-thréonine kinase dont l'activité est connue comme étant dérégulée dans de nombreux cas de cancers humains. L'évérolimus se lie à la protéine intracellulaire FKBP-12 formant un complexe qui inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1). L'évérolimus réduit les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui potentialise le processus d'angiogenèse tumoral.

BOLERO-3. Etude de phase III évaluant l'addition d'évérolimus à la combinaison vinorelbine / trastuzumab ⁽¹⁷²⁾, est un essai randomisé de phase III en double aveugle versus placebo, s'adressant à des patientes préalablement traitées par la combinaison taxane/trastuzumab. Les résultats montrent que l'évérolimus permet d'améliorer significativement la PFS, 7 mois versus 5.78 mois

3-3- Antiangiogéniques :

3-3-1- Bevacizumab :

Le bevacizumab se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, Le bevacizumab est actuellement le seul traitement antiangiogénique enregistré en association à la chimiothérapie pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 négatif.

4- Hormonothérapie :

4-1- Moyen :

4-1-1- Suppression ovarienne :

La suppression ovarienne peut être obtenue soit par :

- Chirurgie.
- Radiothérapie.
- Analogues de LH-RH (luteinising Hormone-Releasing Hormone).
- Cette dernière reste la méthode de choix chez la femme jeune, car elle est réversible à l'arrêt du traitement.

4-1-2- Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators):

Les SERMs sont des composés non stéroïdiens exerçant des activités antagonistes mais aussi agonistes du RE selon les tissus.

Le Tamoxifène (Nolvadex®, Kessar®, Oncotam®, Tamofene®, molécules génériques du Tamoxifène) constitue le chef de file de cette classe pharmacologique dont l'utilisation dans le traitement du cancer métastatique remonte à 1977.

Le Tamoxifène est un ligand non stéroïdien qui présente à la fois une activité antagoniste sur la glande mammaire mais aussi une activité dite « agoniste » sur d'autres tissus, bénéfique au niveau du tissu osseux et du système cardio-vasculaire mais délétère au niveau de l'endomètre.

4-1-3- Les SERDs (Selective estrogen Receptor -Down regulator):

La recherche d'antagonistes purs dénués de tout effet agoniste sur l'endomètre a conduit à la découverte des SERDs dont le chef de file est le fulvestrant (Faslodex®).

Le fulvestrant est indiqué dans le traitement du cancer du sein RE+, localement avancé ou métastatique, chez la femme ménopausée, en cas de récurrence ou de progression néoplasique après un traitement adjuvant par AA ou Tam. (173)

4-1-4- Les inhibiteurs d'aromatase :

Le mécanisme d'action des inhibiteurs d'aromatase consiste à inhiber l'aromatase (CYP19A1), enzyme réalisant la synthèse d'estrogènes endogènes à partir des androgènes, réduisant la production d'estrogènes dans les tissus périphériques

Les IA sont de 2 types : non stéroïdiens (anastrozole et létrozole) et stéroïdiens (exémestane)

Il n'y a pas de résistance croisée entre ces 2 types d'inhibiteurs d'aromatase ce qui ouvre évidemment la voie à des stratégies de switch en situation métastatique. (174)

4-1-5- Les progestatifs :

Les progestatifs (mégestrol ou médroxyprogestérone) gardent un intérêt limité pour le traitement de rattrapage des phases métastatiques.

4-2- Prise en charge des patientes non ménopausées :

4-2-1- Hormonothérapie de première ligne métastatique sans traitement adjuvant antérieur :

L'intérêt des agonistes LH-RH en situation métastatique a été historiquement démontré par Beatson (175). Des études de phase II (176,177) ont ensuite quantifié leur pouvoir oncostatique avec un taux de réponse objective de 30 à 36 %. Plusieurs études (178,179) ont montré qu'ils avaient des résultats identiques à ceux de la castration chirurgicale.

En 1992, Klijn et al (180) ont rapporté les résultats d'une étude randomisée comparant l'association d'un agoniste de la LH-RH au tamoxifène versus l'utilisation d'une de ces deux drogues en monothérapie. Les résultats ont montré que l'association était supérieure aux deux monothérapies concernant le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale.

4-2-2- Hormonothérapie de 1^{ère} ligne métastatique après traitement adjuvant par tamoxifène:

En cas de rechute précoce par rapport au traitement adjuvant par tamoxifène et si la patiente est toujours non ménopausée : un traitement par inhibiteur de l'aromatase (IA) en association à la suppression ovarienne, peut être prescrit

4-3- Prise en charge des patientes ménopausées :

Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs d'aromatases (IA) ont démontré leur supériorité en termes de survie sans progression par rapport aux inhibiteurs compétitifs des récepteurs aux œstrogènes (tamoxifène) (181, 182). Ils représentent le traitement de première intention avec des survies sans progression entre 8,3 et 10,2 mois . En cas de rechute : Une proposition de tamoxifène ou de fulvestrant représente le choix de référence

4-4- Pour les patientes HER2+:

L'étude TAnDEM a testé l'association trastuzumab et anastrozole *versus* anastrozole seul dans une étude de phase II randomisée: 207 patientes, RE+ et /ou PR+, HER2 positifs (44 % avec métastases pulmonaires, 30 % des métastases hépatiques; 63 % prétraitées par du tamoxifène adjuvant ou métastatique et 56 % prétraitées par une chimiothérapie adjuvante). Le taux de réponse sous hormonothérapie seule est relativement faible. Le trastuzumab améliore le taux de réponse partielle, le taux de bénéfice clinique, la médiane de survie sans progression (4,8 mois vs 2,4 mois en faveur du trastuzumab ; p = 0,0016).

5- Radiothérapie en situation métastatique :

5-1- Radiothérapie des métastases :

5-1-1- Métastases osseuses :

Les effets analgésiques des rayonnements sur les métastases osseuses douloureuses sont connus depuis de nombreuses années (183). La radiothérapie locale est probablement le traitement d'élection pour la douleur osseuse localisée.

L'étude RTOG 97-02 plus récente a pris au hasard 898 patients auxquels ont été délivrés 8 Gy ou 30 Gy en 10 fractions. Le taux de réponse global a été de 66%, et les taux de réponse complète et partielle de 15 % et 50 % respectivement, dans le schéma avec 8 Gy contre 18 % et 48 % dans le schéma avec 30 Gy. (184)

5-1-2- compression médullaire :

La compression médullaire représente une urgence sur le plan neurologique. En l'absence de toute intervention thérapeutique, cette affection risque d'entraîner à court ou à moyen terme une paraparésie et éventuellement une paraplégie, des déficits sensitifs et une atteinte sphinctérienne. (185)

La compression de la moelle épinière survient le plus fréquemment au niveau thoracique (de 60 % à 80 %) (186,187). Elle vise à réduire la taille de la tumeur ou, du moins, son évolution, limitant ainsi la progression des déficits neurologiques, tout en réduisant la douleur. (186,188)

5-1-3- Métastases cérébrales :

Il a été démontré par Patchell (189) en 1998 que le taux de récurrence cérébrale était de 70 % en l'absence de radiothérapie post-chirurgie et de 18 % si une radiothérapie externe avait été pratiquée.

Trois études contrôlées (190,191) montraient un bénéfice sur la survie et sur la qualité de vie de la radiothérapie postopératoire.

La radiothérapie panencéphalique seule (sans traitement local) est à considérer pour les métastases multiples, notamment si elles sont symptomatiques. Elle est réputée dans ce cas allonger la survie de quelques mois (192). Une réponse complète ou partielle et une amélioration des symptômes neurologiques sont obtenues dans 30 à 60 % des cas, avec des définitions variables de ces critères selon les études. (193)

6- Chirurgie :

6-1- Chirurgie locorégionale :

Huit études ont évalué l'impact de la chirurgie locale sur la survie globale. Celle-ci passe de 12,6 - 28,3 mois sans chirurgie à 25 - 42,2 mois avec chirurgie. Trois études montrent un bénéfice à 3 ans (194, 195,196) et 1 à 5 ans (197). Blanchard (198) reprend 395 patientes dont 242 (61,3 %) opérées, 77,7 %

par mastectomie totale et 22,3 % par mastectomie partielle. La survie médiane est de 27,1 mois dans le groupe chirurgical et de 16,8 mois dans le groupe sans chirurgie.

6-2- Chirurgie des métastases :

6-2-1- Chirurgie des métastases médullaires :

Le rôle de la chirurgie demeure mal défini. Quelques données semblent indiquer que certains patients pourraient tirer avantage d'une intervention de décompression et de stabilisation suivie d'une radiothérapie (186,199). Actuellement, l'intervention chirurgicale est surtout envisagée en présence d'une instabilité au niveau spinal, d'une compression osseuse ou d'une évolution de l'atteinte neurologique après un traitement de radiothérapie. (185,187)

6-2-2- Chirurgie des métastases cérébrales :

La place de la chirurgie dans le traitement des métastases cérébrales a été définie par trois études randomisées qui ont comparé l'efficacité de l'association chirurgie et radiothérapie panencéphalique contre radiothérapie panencéphalique exclusive. (200,201)

Dans le cadre de patients atteints d'une métastase cérébrale solitaire, Patchell et al. ont été les premiers à démontrer un bénéfice significatif ($p < 0,01$) de survie globale de l'association radio chirurgicale (40 semaines) par rapport à la radiothérapie exclusive (15 semaines) chez des patients en bon état général (indice de Karnofsky d'au moins 70 %). (200)

6-2-2- Chirurgie des métastases hépatiques : (202)

Le foie est le troisième site métastatique après les os et le poumon. Dans la littérature, les séries sont rétrospectives et très hétérogènes (6 à 34 patientes). La médiane de survie varie de 25 à 63 mois alors que la survie globale à 5 ans varie de 9 à 61 %.

La série la plus importante de traitement chirurgical des métastases hépatiques dans la littérature est une série multicentrique de l'Association française de chirurgie avec 460 malades. Cette série retrouve une survie globale de 41 % à 5 ans et une médiane de survie à 45 mois après résection chirurgicale des métastases hépatiques. Les résultats de cette série importante sont en faveur

de l'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques, chez les malades lorsque le délai d'apparition des métastases est de plus de 1 an.

7- Imagerie interventionnelle des métastases viscérales :

7-1- Radiofréquence des métastases hépatiques :

Parmi tous les traitements thermo-ablatifs disponibles, c'est le traitement par radiofréquence qui a été le plus évalué depuis 2001 (203,204) et qui est actuellement le plus utilisé.

Le niveau de preuve disponible dans la littérature reste faible avec des séries numériquement limitées, monocentriques et rétrospectives. En particulier, il n'y a aucun travail randomisé comparant le traitement par radiofréquence à la tumorectomie chirurgicale. Néanmoins, les résultats de ce type de traitement semblent se comparer favorablement à la chirurgie. Les travaux ayant utilisé la radiofréquence font état de médianes de survie voisines, comprises entre 42 et 60 mois (203, 205,206), avec une survie à 5 ans égale à 30 ou 32 %. (203,206)

❖ Indication :

- contre-indication chirurgicale.
- pas de contre-indication anatomique au traitement par la thermo-ablation.
- lésions mesurant moins de 35 mm de diamètre.
- maladie tumorale stabilisée par la chimiothérapie.
- pas de lésion tumorale extrahépatique et extraosseuse.

8- Traitements symptomatiques :

La chimiothérapie, active sur les cellules néoplasiques a également un effet sur les autres cellules en renouvellement rapide, ce qui explique sa toxicité et pour assurer aux patients une meilleure qualité de vie pendant les traitements du cancer du sein il faut traiter et prévenir les effets secondaires.

8-1- Traitement des complications de la chimiothérapie :

8-1-1- traitement des atteintes hématopoïétiques :

- Le G-CSF : Filgrastime et le Lenograstime : ces molécules agissent sur la durée de la neutropénie et donc diminue la fréquence des neutropénies fébriles chimio induites réservées à la chimiothérapie très aplasiantes

surtout chez les sujets âgés, sont administrés 24 à 72 h après la cure de chimiothérapie.

- Erythropoïétine : c'est un facteur de croissance des globules rouges il permet de maintenir un taux d'hémoglobine au-dessus de 12g/ 100 ml. Deux molécules sont disponibles : L'Eprex, et le Néo-recormon qui sont administrées par voie sous cutanée dès le début de la chimiothérapie si l'hémoglobine est inférieure à 11 g/dl.
- En cas de thrombopénie et si le taux est < à 30 000 u/100ml avec risque hémorragique : transfusions de culots plaquettaires à raison de 1 unité / 10 kg de poids corporel doit être envisagé.

8-1-2- traitement anti émétique :

8-1-2-1- Les anti-sérotoninergiques ou sétrons :

Les antisérotonines sont des médicaments ayant pour but d'inhiber l'action de la sérotonine . Ils sont prescrits sous forme d'injection intraveineuse mais existent également sous forme orale pour la prévention des nausées et vomissements dits retardés. Ils doivent de préférence être associés à un traitement par corticoïdes qui majorent leur efficacité. Leur utilisation tend à se généraliser pour les chimiothérapies fortement émétisantes. Ces produits sont le Granisétron (Kytril), l'ondansétron (Zophren).

8-1-2-2- Les neuroleptiques :

A visée antiémétique comme le métoclopramide (Primpéran) qui sont administrés par voie intraveineuse au cours de la perfusion de chimiothérapie.

8-1-2-3- les anxiolytiques :

Sont surtout utilisés pour traiter les vomissements anticipés : lexomil, temesta, tranxene

8-2- Traitement en rapport avec l'extension tumorale :

8-2-1- Douleur :

La recherche d'une symptomatologie douloureuse doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer. L'évaluation de la douleur doit permettre de déterminer:

- son caractère aigu ou chronique;
- ses mécanismes d'action (douleurs par excès de nociception, douleurs neuropathiques ou douleur mixte);
- son étiologie: douleur due à la tumeur cancéreuse elle-même, due aux thérapeutiques du cancer (douleur aiguë ou séquellaire, douleurs postchirurgicales, douleurs postradiques, postchimiothérapie), aucun lien de causalité directe avec le cancer ou ses traitements;
- son retentissement sur la qualité de vie (anxiété, dépression, troubles du sommeil);

Le traitement doit être adapté en fonction des mécanismes d'action, du contexte et du terrain. Les douleurs par excès de nociception répondent aux antalgiques.

Échelle antalgique OMS:

Palier 1: Douleurs faibles à modérées : paracétamol, AINS

Palier 2: Douleurs modérées à intenses : opioïdes faibles

Palier 3 : Douleurs intenses à très intenses : opioïdes forts

Le traitement nécessite parfois des coantalgiques: corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates.

8-2-2- Bisphosphonates :

Les bisphosphonates ont été étudiées dans le cancer du sein métastatique en tant que traitement antalgique mais également afin de réduire le nombre d'événements osseux et retarder leur apparition au cours de la maladie métastatique osseuse.

A l'heure actuelle, la durée optimale d'un traitement par les bisphosphonates n'est pas déterminée. La plupart des études concernant les bisphosphonates en situation métastatique dans le cancer du sein sont réalisées sur 24 mois.

Les recommandations de l'ASCO mises à jour en 2003 ⁽²⁰⁷⁾ proposent l'administration, en complément du traitement antitumoral, d'un amino-biphosphonate par voie intraveineuse (pamidronate 90 mg IV/ 2 h ou zoledronate 4 mg/15 min) dès l'apparition à la radiographie standard, à l'IRM ou au scanner, d'une lésion osseuse, qu'elle soit symptomatique ou non.

8-3- Soins de support :

C'est l'ensemble des traitements et des organisations de soins qui permettent d'accompagner le patient tout au long de sa maladie, depuis l'annonce du diagnostic jusqu'à l'arrêt du traitement.

Ces soins de support reposent sur une collaboration multiprofessionnelle entre médecins, infirmières, nutritionnistes, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciens, assistantes sociales. Et aussi multidisciplinaire car elle associe des oncologues, anesthésistes, chirurgiens, radiothérapeutes, radiologues, psychiatres, etc.

Rapport-Gratuit.com

C / PRESENTATION DE L'ETUDE

I / PRINCIPES ET REALISATION

1- Introduction :

Le cancer du sein métastatique reste une maladie incurable. La survie des patientes à la phase métastatique s'étend de quelques mois à plusieurs années, témoignant d'une grande hétérogénéité de cette maladie chronique (208). La survie globale a été améliorée ces trente années grâce aux progrès à la fois de la chimiothérapie, de l'hormonothérapie et plus récemment du développement des thérapies moléculaires ciblées comme le trastuzumab (213).

Le gène c-erb B-2 (HER2neu) porté par le chromosome 17 codé pour un récepteur transmembranaire partageant une forte homologie de séquence avec le récepteur pour l'épidermal growth factor (EGF) (98), il est surexprimé dans 20 à 30% des cas (209). Ces anomalies peuvent être mises en évidence par deux techniques : détection d'une amplification du gène dans le noyau par hybridation in situ (FISH) et analyse du niveau d'expression de la protéine membranaire par immunohistochimie (IHC). (210)

L'amplification et l'hyper-expression de HER2 définissent un sous-type tumoral correspondant à environ 15% des tumeurs, particulièrement agressifs avec une augmentation des récurrences et une survie diminuée (211). Le statut HER 2 est maintenant réalisé sur toutes les tumeurs invasives puisqu'il conditionne la mise sous traitement par Trastuzumab (anticorps humanisé dirigé contre la protéine HER2) en situation métastatique. (212)

Dans le traitement de première ligne du cancer du sein métastatique HER2 positif, des études randomisées ont démontré que le trastuzumab associé au paclitaxel ou au docetaxel améliore significativement le temps jusqu'à progression (TTP) : 3,9 et 5,6 mois respectivement et la survie globale (SG) : 3,7 et 8,5 mois respectivement (144,145). Néanmoins, les toxicités de la chimiothérapie comportant une taxane surtout en administration toutes les 3 semaines sont souvent importantes et sont responsables d'une diminution des doses ou de l'arrêt du traitement. (214)

L'utilisation de la vinorelbine en monothérapie ou en combinaison à d'autres drogues a été documentée et prouvée dans plusieurs essais avec un profil de tolérance acceptable; en particulier la vinorelbine induit rarement une atteinte cardiaque ou une toxicité gastro-intestinale sévère. (215)

Dans des études précliniques menées sur plusieurs lignées cellulaires de cancer du sein HER2-positif, la vinorelbine s'est avérée agir en synergie avec le

trastuzumab ⁽²¹⁸⁾, plusieurs essais en phase II de l'association vinorelbine et trastuzumab en traitement de première ligne métastatique du cancer du sein HER2-positif ont mis en évidence des taux de réponse intéressants (48 % à 86 %) et des survies sans progression de 8 à 9,3 mois avec une toxicité gérable. ^(216, 217, 219, 220, 222, 223)

L'étude HERNATA en phase III en première ligne métastatique a comparé l'association trastuzumab docetaxel versus trastuzumab vinorelbine, les résultats de cette étude ont montré l'équivalence des deux schémas avec un profil de tolérance meilleur pour l'association trastuzumab-vinorelbine. ⁽²²¹⁾

Le développement de l'administration orale de la chimiothérapie constitue une avancée intéressante notamment en termes de confort du patient, de simplicité d'administration et de gain économique.

A partir de ces données et afin d'améliorer la prise en charge de nos patientes, tout en maintenant une bonne qualité de vie ; s'inscrit notre travail de thèse qui a pour objectifs de faire une étude observationnelle sur l'association Trastuzumab - Vinorelbine en 1^{ère} ligne métastatique dans le cancer du sein surexprimant HER2 neu afin d'évaluer l'efficacité de cette association en termes de survie sans progression, survie globale et bénéfice clinique. Il s'agit d'une première approche nationale dont les résultats seront comparés aussi bien sur le plan de l'efficacité que de la tolérance aux études internationales.

2- PROTOCOLE D'ETUDE

2-1- Objectifs

2-1-1 Objectif principal

Evaluer l'efficacité en terme de survie sans progression d'un schéma thérapeutique associant une thérapie ciblée de type Trastuzumab à une chimiothérapie orale de type Vinorelbine en première ligne métastatique dans le cancer du sein surexprimant HER2neu

2-1-2-Objectifs secondaires

- Evaluer le taux de réponse objective selon les critères RECIST.
- Evaluer le temps jusqu'à échec thérapeutique.
- Evaluer la survie globale.
- Etudier la tolérance au traitement.
- Evaluer le bénéfice clinique.

2-2- POPULATION ET METHODES

Pour répondre à ces objectifs, une étude observationnelle évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association Trastuzumab-Vinorelbine orale en première ligne métastatique du cancer du sein surexprimant HER2neu est réalisée au service d'oncologie médicale de l'Hôpital Militaire universitaire d'Oran, qui va du premier juin 2013 au 30 juin 2015.

2-2-1-Population

Le recrutement des patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique s'est fait à partir des structures suivantes:

Service d'oncologie médicale de l'HMRUO.

Service d'oncologie médicale de CHU d'Oran.

Service d'oncologie médicale de l'EHU d'Oran.

Service de chirurgie générale de l'HMRUO.

Service de maternité de l'HMRUO.

Service d'oncologie médicale des établissements (Mascara, Temouchent, Mostaganem).

- Sélection des patients :

La sélection des patientes pour l'étude s'est faite selon les critères d'éligibilité suivants :

2-2-1-1- Critères d'inclusion

- Preuve histologique d'un carcinome mammaire métastatique.
- Femme âgée de 18- 75 ans.
- Stade IV TNM/UICC (Annexe IV).
- Statut positif pour HER2 évalué sur la tumeur primaire par immunohistochimie (3+) ou par hybridation en fluorescence in situ ou sur une biopsie de lésion métastatique.
- Index de performance OMS < 2 (Annexe V).
- Une ou plusieurs lésions tumorales métastatiques viscérales mesurables, osseuses, ganglionnaires et cutanées.
- Pas d'antécédent de néoplasie chez la patiente.
- Fraction d'éjection du ventricule gauche ≥ 50 %.
- Fonctions biologiques (NFS, bilan rénal, bilan hépatique) correctes.
- Aucune chimiothérapie antérieure en situation métastatique en dehors d'une chimiothérapie néo adjuvante ou adjuvante depuis plus de six mois.
- Consentement éclairé (Annexe VI).

2-2-1-2- Critères de non inclusion

- Métastases cérébrales
- Grossesse
- Allaitement

2-3- METHODOLOGIE

2-3-1- Les examens conduisant au diagnostic :

a- Clinique

a-1- L'interrogatoire

Il est essentiel de rechercher lors de l'anamnèse :

- l'identification de la malade, âge, le niveau d'instruction, niveau socioéconomique.
- les antécédents personnels : médicaux, chirurgicaux, gynéco-obstétricaux.
- les antécédents familiaux notamment de cancer du sein, ovaire ou autres.
- la symptomatologie d'appel: notion d'amaigrissement, motif de consultation, le délai diagnostique.

a -2- L'examen physique : Il permet :

- l'appréciation de l'indice de performance selon les critères de l'OMS ou selon l'échelle de Karnowsky.
- De déterminer la taille de la tumeur, son siège, la présence d'adénopathie axillaire ou sus claviculaire et enfin la présence des signes inflammatoires.

Tous ces renseignements sont portés sur un schéma daté qui servira de référence pour le suivi thérapeutique.

Un examen somatique complet à la recherche de pathologies associées.

b- Les examens paracliniques :

b-1- Local

Le diagnostic du cancer du sein est basé sur un examen clinique, une mammographie, sans oublier que l'échographie a actuellement une place dans cet arsenal.

Une confirmation histologique est nécessaire afin de poser le diagnostic et de déterminer les facteurs histopronostiques.

b-2- A distance

Les métastases intéressent essentiellement le squelette, les poumons, la plèvre le foie, les ganglions périphériques et le revêtement cutané. Ces différents sites doivent être recherchés :

Une radiographie du thorax de face et de profil, voire un scanner thoracique à la recherche de localisations secondaires pleuropulmonaires.

-L'échographie abdominale voire un scanner abdominopelvien à la recherche de métastases hépatiques, ovariennes, etc...

- La scintigraphie osseuse à la recherche de localisations secondaires, qui seront confirmées par des radiographies standards voire un scanner osseux.

2-3-2- La classification TNM :

Au terme de ce bilan, la maladie est classée selon la classification TNM/UICC2009. (Annexe III)

2-3-3- Le bilan pré thérapeutique :

Il comporte :

- Une numération de la formule sanguine.
- Un bilan hépatique comprenant une albuminémie, les phosphatases alcalines, les transaminases (TGO, TGP), et la bilirubinémie.
- Un Bilan rénal : créatinémie, urée sanguine.
- Ionogramme sanguin
- Un électrocardiogramme (ECG).
- Une échocardiographie avec mesure de la fraction d'éjection ventriculaire (FEV).
- Tous ces bilans, doivent être pratiqués au plus tard dans les 15 jours précédant le début de la chimiothérapie.

2-3-4- Traitement :

2-3-4-1- Protocole d'étude

Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de la classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain HER2.

La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes, à la posologie de 8 mg/Kg de poids corporel au premier cycle, puis une dose d'entretien de 6 mg / Kg de poids corporel en 30 minutes toutes les trois semaines en débutant 3 semaines après l'administration de la dose de charge .

Le produit ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus intraveineux.

Les patientes doivent être surveillées pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et pendant deux heures après le début des perfusions suivantes.

Le contrôle de la fonction cardiaque se fait régulièrement tout les trois mois pendant la période de traitement par le Trastuzumab. Si la fraction d'éjection ventriculaire gauche(FEVG) baisse de 10 % ou plus de la valeur de base ou si elle est inférieure à 50 %, le traitement par le Trastuzumab doit être interrompu. La FEVG doit être recontrôlée dans les trois semaines qui suivent.

Effets secondaires : diarrhées, faiblesse, éruptions cutanées, douleur thoracique, douleur abdominale, neutropénie fébrile, réaction allergiques démangeaisons, sueurs, acné, vertiges.

Vinorelbine : appartient à la famille des alcaloïdes de la pervenche. Elle interagit avec la tubuline par inhibition de sa polymérisation et bloque ainsi la division mitotique.

Elle se présente sous forme de capsules à 20 et 30mg.

La dose orale doit être administrée à la dose de 60 mg/ m² à j1 et à j8 pour le premier cycle, puis 80 mg/m² orale j1 et j8 les cycles suivants, à prendre de préférence a la fin d'un repas ou d'une collation en avalant directement les capsules avec un verre d'eau en une seule fois. Cycle de 21 jours



Effets secondaires : Neutropénie, troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissement, diarrhées, constipation), troubles du rythme, arthralgie, iléus paralytique.

2-3-4-2- Les traitements symptomatiques :

Le traitement symptomatique occupe une place importante dans la prise en charge du cancer du sein métastatique et ce depuis le diagnostic jusqu'à la fin de vie. Il comporte:

- le traitement des effets secondaires de la chimiothérapie (antiémétiques, anti diarrhéiques, antibiotiques, antihistaminiques, antifongiques), les transfusions de culots globulaires ou plaquettaires.
- le traitement antalgique selon les trois paliers de l'OMS, la radiothérapie antalgique ou décompressive, les bisphosphonates dans les métastases osseuses.
- le support psychologique : psychothérapie, anxiolytiques, et les antidépresseurs

2-3-5- Bilan durant l'étude des associations de chimiothérapie :

Avant chaque cure de chimiothérapie des examens cliniques et para cliniques sont pratiqués comportant:

- un interrogatoire à la recherche d'une intolérance au traitement qui sera gradée selon l'échelle de l'OMS ainsi que l'apparition d'un nouvel élément fonctionnel et la réévaluation du traitement antalgique.
- L'examen physique général aux jours J 1, J8 appréciant l'état général (température, poids, TA) ; la mensuration d'une cible clinique accessible est obligatoire.
- La formule de numération sanguine été réalisée à j1 et j 8.
- Un bilan hépatique et rénal est pratiqué au j1 de chaque cure.
- une surveillance cardiaque par échographie est nécessaire avant le début du traitement puis tous les 3 mois durant le traitement à la recherche d'une éventuelle décompensation cardiaque.

- Evaluation de l'efficacité du traitement par :

- Un examen clinique à j1 et j8.

- des examens paracliniques :

Un scanner thoraco- abdominal (chaque 3 cycles) et une scintigraphie osseuse (chaque 06 mois).

2-3-6- Les effets secondaires et précautions :

La gestion des effets secondaires par rapport à la chimiothérapie se fait selon les critères de L'OMS:

- l'indice de performance : si le score est ≥ 2 , report de cure de 7 jours.

- la neutropénie et ses complications : un taux de PNN $< 1\,500/\text{mm}^3$ impose un report de cure d'une semaine avec des précautions d'hygiène pour prévenir le risque infectieux, surveillance de la température si fièvre $> 38^\circ\text{C}$ antibiothérapie empirique, adaptation de doses.

- Thrombopénie: si $< 1\,00\,000/\text{mm}^3$, surveillance régulière des plaquettes et report de cure d'une semaine, avec une corticothérapie à la dose de $0,5\text{ mg/kg/j}$.

-Bilan rénal: si créatinémie > 2 fois la normale, avec une clairance de la créatinine à 30ml/mn impose l'arrêt du traitement.

-Allergies: le bronchospasme même modéré ou transitoire, le choc anaphylactique imposent l'arrêt définitif du traitement.

2-3-7- Durée du traitement et suivi

Le traitement sera arrêté en cas de :

- Refus de la patiente de continuer le traitement.
- Progression tumorale clinique ou radiologique.
- Intolérance au traitement (toxicité importante).
- Non observance du protocole.

2-3-8- Evaluation du traitement

La réponse au traitement est jugée par le bénéfice clinique et par l'amélioration des signes physiques cliniques et paracliniques après 3 cycles de chimiothérapie en cas:

- Après une réponse objective complète, une chirurgie du sein est proposée si la tumeur primitive est en place, ainsi qu'une chirurgie des métastases hépatiques lorsque la maladie métastatique est maîtrisée et les critères d'opérabilités sont réunis.
- En cas de réponse objective partielle sur la métastase, une autre évaluation est faite après 3 autres cycles de chimiothérapie suivie d'un avis chirurgical pour les métastases opérables.
- Pour les patientes en progression après 03 cycles un changement de protocole est préconisé.

L'évaluation à la fin de l'étude se fait 4 semaines après l'arrêt de la chimiothérapie par un examen clinique, un bilan biologique et radiologique en fonction de la localisation métastatique.

2-3-9- Suivi après traitement :

Les patientes seront suivies en consultation mensuelle avec un bilan en fonction des localisations secondaires à la recherche d'une progression de la maladie ou une dégradation de l'état général et apparition d'un nouvel élément en rapport avec la tumeur primitive ou des métastases.

2-3-10- Etude de la tolérance et de l'efficacité :

a- La tolérance : (Annexe IX)

Toute patiente est évaluable pour la toxicité à partir du moment où elle a bénéficié d'une cure de traitement. Cette évaluation est faite à partir de l'interrogatoire, l'examen clinique, et l'examen biologique afin de grader la toxicité en :

- Grade 1 : toxicité mineure.
- Grade 2 : toxicité modérée ne retentissant pas sur l'état général.
- Grade 3 : toxicité sévère altérant de façon significative l'état général.
- Grade 4 : toxicité très sévère dégradant l'état général et imposant l'arrêt du traitement.

b- L'efficacité

Les patientes évaluable sont celles qui ont reçu au moins deux cycles de chimiothérapie, sur la base d'un bilan d'évaluation clinique et paraclinique de la tumeur et des métastases. Le taux de réponse objectif est déterminé selon les critères RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) pour chaque patiente présentant une ou plusieurs lésions mesurables.

Critères du groupe RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - version V1.1 ⁽²³⁵⁾

Avec l'avènement de l'imagerie en coupes qui permet de détecter un nombre plus important de lésions, les imprécisions des critères OMS ont été majorées et depuis le début des années 2000 on a proposé l'utilisation de mesures unidimensionnelles. Une mise à jour en janvier 2009 a permis de simplifier la prise de mesure et de tenir compte des imperfections de la première version. On mesure toujours la somme des plus grands diamètres des lésions mais on se limite à deux lésions par organe (au lieu de cinq) et à cinq lésions par patients (au lieu de dix). Pour l'évaluation en tomodensitométrie la taille minimale des lésions mesurables est 10 mm si l'épaisseur des coupes est de 5 mm ; si les coupes sont plus épaisses, la taille minimale est le double de l'épaisseur.

Pour les essais thérapeutiques où la taille lésionnelle est le critère principal d'évaluation, les auteurs préconisent de mesurer trois lésions par organe. Cette nouvelle version apporte aussi des précisions concernant l'évaluation ganglionnaire : une adénopathie peut être prise pour cible si le petit axe ganglionnaire mesure plus de 15 mm. La mesure du petit axe du ganglion sera sommée avec les autres lésions.

Entre 10 et 15 mm, une adénomégalie ne pourra pas être retenue pour cible, enfin un ganglion de moins de 10 mm n'est pas considéré au plan de l'imagerie comme pathologique.

Certaines lésions ne sont pas mesurables : lésions de moins de 10 mm, lésions osseuses mais elles sont décrites. D'autres encore ne sont ni évaluables, ni mesurables : présence d'un épanchement pleural, d'une ascite ; elles sont simplement décrites. Dans la surveillance, on évalue les lésions mesurables, l'évolutivité des lésions non mesurables et l'apparition de nouvelles lésions. Des précisions ont été apportées concernant les critères de réponse afin de palier les inconvénients qui ont été décrits dans la littérature. La progression tumorale qui correspond à une augmentation de taille de 20 % de la somme des mesures est affinée afin de tenir compte du risque d'erreur lors de la prise de mesure : il faut que cette augmentation soit également supérieure ou égale à 5 mm. Ceci afin d'éviter de classer en progression une maladie stable avec une erreur positive de mesure de 1 mm sur l'ensemble des cinq lésions retenues pour cibles.

Actuellement, on utilise les critères RECIST pour la majorité des tumeurs solides de l'adulte. Cependant, il existe des contraintes techniques qui doivent être respectées dans des différents examens, et qui sont:

- techniques identiques, fenêtrage convenable en TDM, temps d'injection identique

Les critères RECIST sont actuellement le standard en pratique courante.

La seconde version des critères RECIST (2009) s'impose aujourd'hui comme un standard en cancérologie d'utilisation simple, bien documenté et valide.

Lésions mesurables: lésions qui peuvent être mesurées précisément dans au moins une de leurs dimensions, avec un plus grand diamètre ≥ 20 mm en technique conventionnelle ou ≥ 10 mm en scanner spiralé.

Lésions non mesurables : toutes les autres lésions incluant: les lésions de plus petite taille, lésions osseuses; épanchements pleuraux, péritonéaux et/ou péricardiques ; maladie inflammatoire du sein; lymphangite pulmonaire et/ou cutanée; lésions kystiques

Evaluation des lésions cibles

Réponse Complète (RC) : disparition de toutes les lésions cibles.

Réponse Partielle (RP) : Une diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles en prenant comme référence la valeur du précédent examen.

Maladie Progressive (MP): Une augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles en prenant comme référence la somme la plus basse des plus grands diamètres enregistrés depuis le début du traitement, ou depuis l'apparition d'une ou plusieurs lésions.

Maladie Stable (MS): La variation de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles est insuffisante pour conclure à une réponse partielle ou à une maladie progressive en prenant comme référence la somme la plus basse des plus grands diamètres des lésions cibles depuis le début du traitement.

Evaluation des lésions non cibles

Réponse complète: disparition de toutes les lésions non cibles et normalisation du marqueur tumoral.

Réponse incomplète /Maladie stable: persistance d'au moins une lésion non cible et/ou persistance d'un marqueur tumoral au-dessus de la limite supérieure de la norme.

Maladie progressive : apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions et/ou progression dissociée des lésions non cibles par rapport aux lésions cibles.

Evaluation de la meilleure réponse globale (Annexe XI)

La meilleure réponse globale est la meilleure réponse enregistrée depuis le début du traitement jusqu'à progression ou récurrence.

Les patientes qui présentent une dégradation de l'état général imposant l'arrêt du traitement sans signe objectif de progression doivent être classées comme ayant une «dégradation symptomatique ». Tous les efforts doivent tendre à documenter objectivement la progression même après arrêt du traitement. Dans certains cas, il peut être difficile de faire la part entre maladie résiduelle et tissu normal. Quand l'affirmation d'une réponse complète

dépend de cette distinction, il est recommandé d'analyser plus avant le site possible de la maladie résiduelle (cytoponction, biopsie) pour confirmer la réponse complète.

Temps jusqu'à la progression

Le temps jusqu'à la progression (time to tumour progression ou TTP) correspond au temps entre la randomisation et l'observation d'une progression de la tumeur.

La durée de survie médiane

Est la période de temps mesurée en mois ou en années, au cours de laquelle 50 % des patients atteints de cancer sont censés être vivants.

Survie globale

La survie globale (overall survival ou OS) désigne le temps entre la randomisation et la survenue du décès quelle qu'en soit la cause. Elle est en général considérée comme un critère d'efficacité et de sécurité important en cancérologie et comme un gold standard pour l'enregistrement des traitements.

2-3-11- Les variables étudiées :

Désignation de la variable	Données
<u>Interrogatoire</u> <u>Identification du sujet</u> <u>Antécédents Personnels</u> Médicochirurgicaux Gynéco-obstétricaux <u>Antécédents familiaux</u>	Age - Niveau d'instruction- Profession Diabète, affections cardiovasculaires AG, ménarchie, âge au premier mariage, âge de la première grossesse, G, P, EV, contraception, allaitement(durée), mastopathie bénigne Cancers gynécologiques familiaux (degré de parenté)
<u>Clinique</u> Histoire de la maladie Circonstances de découverte Signe d'appels Délais de diagnostic Délais du traitement Traitement antérieur Pas de traitement antérieur Signes fonctionnels Signes physiques Para clinique	Symptomatique, asymptomatique Entre le 1 ^{er} symptôme et la 1 ^{ere} consultation Entre la 1 ^{ère} consultation et le diagnostic Délais entre le diagnostic et la chimiothérapie Délais entre la rechute et la chimiothérapie Types et caractéristiques Etat général, mammaires, aires ganglionnaires, autres appareils Mammographie/écho mammaire, scanner thoraco-abdominal, scintigraphie osseuse

<u>Anatomopathologie</u> Sein Ganglions axillaires Métastases Classification T N M	Biopsie, pièce opératoire (SBR, RE, RP, HER2, Ki67) N+/ N- Ponction scannoguidée, ou biopsie Taille tumorale Ganglion tumoral Métastases
<u>Traitements</u> Evaluation du traitement Evaluation de la tolérance au traitement Evaluation de l'efficacité du traitement Evaluation du bénéfice clinique	Début, nombre de : cycle, report, réduction de dose Echelle OMS Réponses (RC, RP, MP, SD) Durée de réponse, durée de survie, bénéfice clinique, suivie en consultation, perdu de vue, date de dernière consultation, décès OMS, Poids, consommation du traitement symptomatique

2-3-12- Recueil des données

Toutes les patientes admises dans le service d'oncologie médicale pour cancer du sein métastatique et remplissant les critères d'éligibilité de notre étude de 2013 à 2015 ont été soumises à un questionnaire qui regroupe toutes les variables à étudier.

2-3-13- Outil informatique :

La saisie des données s'est faite sur micro-informatique. Le logiciel utilisé est SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 19, il a été utilisé pour la saisie, la transformation des données, et l'analyse uni ou bi variée ainsi que le logiciel epi info version 6.

Les courbes de durée de réponse, de délai jusqu'à progression et survie globale ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Ces courbes ont été

comparées par l'utilisation du test du Log-rank en analyse univariée avec risque alpha à 5%, et l'intervalle de confiance IC à 95%. Une différence est considérée comme statistiquement significative si la valeur de **p** trouvée par le test du Log-rank est inférieure ou égale à 0,05.

2-3-14- Analyse des données et tests statistiques :

Un contrôle de validité a été réalisé au moment de la saisie, à la recherche de cohérence entre variables. Les tests utilisés pour l'analyse et la réduction des données sont les suivants:

- Transformation des variables

Par regroupement utilisant soit le recodage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableaux et l'analyse.

- L'analyse uni- variée

Au niveau d'une seule variable dépendante ou indépendante. Par le calcul des fréquences, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), la variance (δ^2) et l'écart type (s) ainsi que la détermination de l'intervalle de confiance (IC) autour de la moyenne et de la médiane (me) pour le risque $\alpha = 0.05$ pour les variables quantitatives et la détermination des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives.

L'intervalle de confiance autour de la médiane (me) a été calculé selon la formule suivante:

$$IC = me \pm 1.58 (q_3 - q_1) / \sqrt{n}$$

Avec q_1 : la valeur du premier quartile de la distribution. q_3 : la valeur du troisième quartile de la distribution. n: le nombre de patients.

L'intervalle de confiance autour de la moyenne (m) a été calculé selon la formule suivante:

$$IC = m \pm 1.96 \times \delta / \sqrt{n} \quad \text{Avec } \delta : \text{écart type}$$

- L'analyse bi variée

A la recherche de l'association entre deux variables indépendantes. Les tests appropriés sont: le χ^2 de Pearson, le χ^2 corrigé de Yates, le χ^2 de Mann/Whitney, et le test de Fischer, pour la comparaison des pourcentages et la répartition 2 à 2, avec détermination des seuils de signification.

Les résultats seront présentés sous forme de tableaux.

- L'analyse multivariée :

Le modèle de régression des hasards proportionnels de Cox a été utilisé en méthode pas à pas ascendante pour déterminer les facteurs pronostiques indépendants, Pour chacun des tests statistiques utilisés, le seuil de significativité est fixé à $p = 0,05$.

II / RESULTATS DU PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

1- Caractéristiques de la population étudiée

Nous avons colligé 60 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique selon les critères de sélection de notre étude.

1-1- Caractéristiques épidémiologiques descriptives

1-1-1- Répartition selon l'âge :

a- La distribution de l'âge dans la population :

La fourchette d'âge se situe entre 34 et 73 ans, La répartition des patientes selon les tranches d'âge permet de montrer que la classe modale de notre série est de [56-60[avec une fréquence de 26,7 %.(figure 2). 40 % des cas surviennent avant l'âge de 50 ans.

b- L'âge moyen au diagnostic

Est de $53,3 \pm 2,2$ ans.

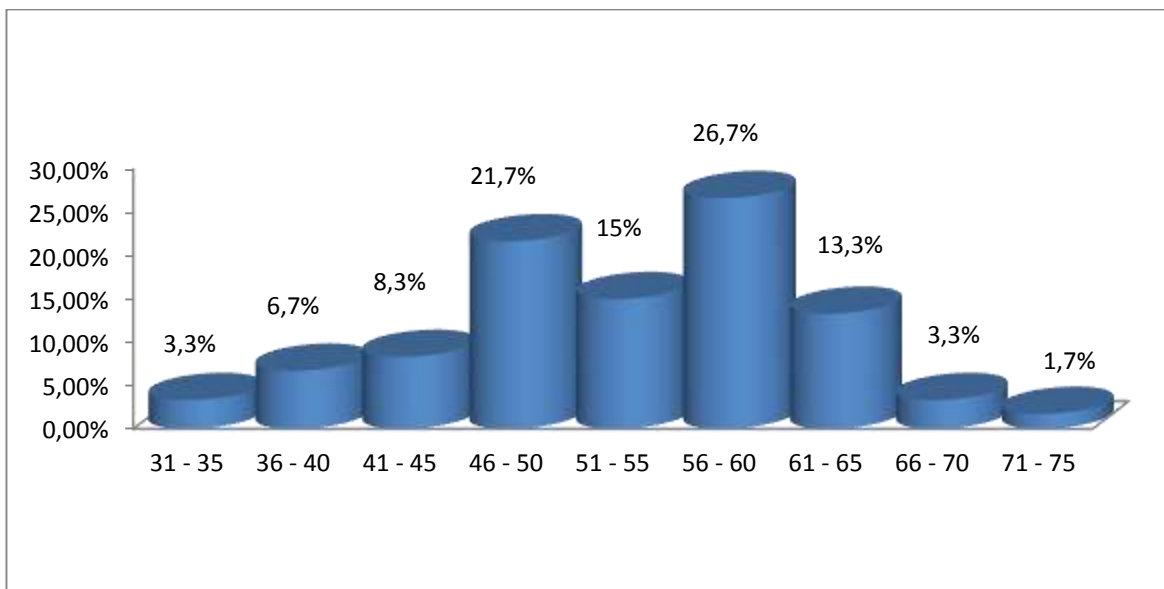


Figure 1 : Répartition des patientes par tranche d'âge dans notre population étudiée
Année 2013 - 2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-1-2-Répartition selon le lieu de résidence :

Dans cette série, la répartition des patientes selon la wilaya de résidence, montre que 41 % des patientes demeurent à Oran, 17 % à Sidi Belabbes, 12 % à Mascara et les autres sont partagées à travers les différentes wilayas de l'ouest algérien.

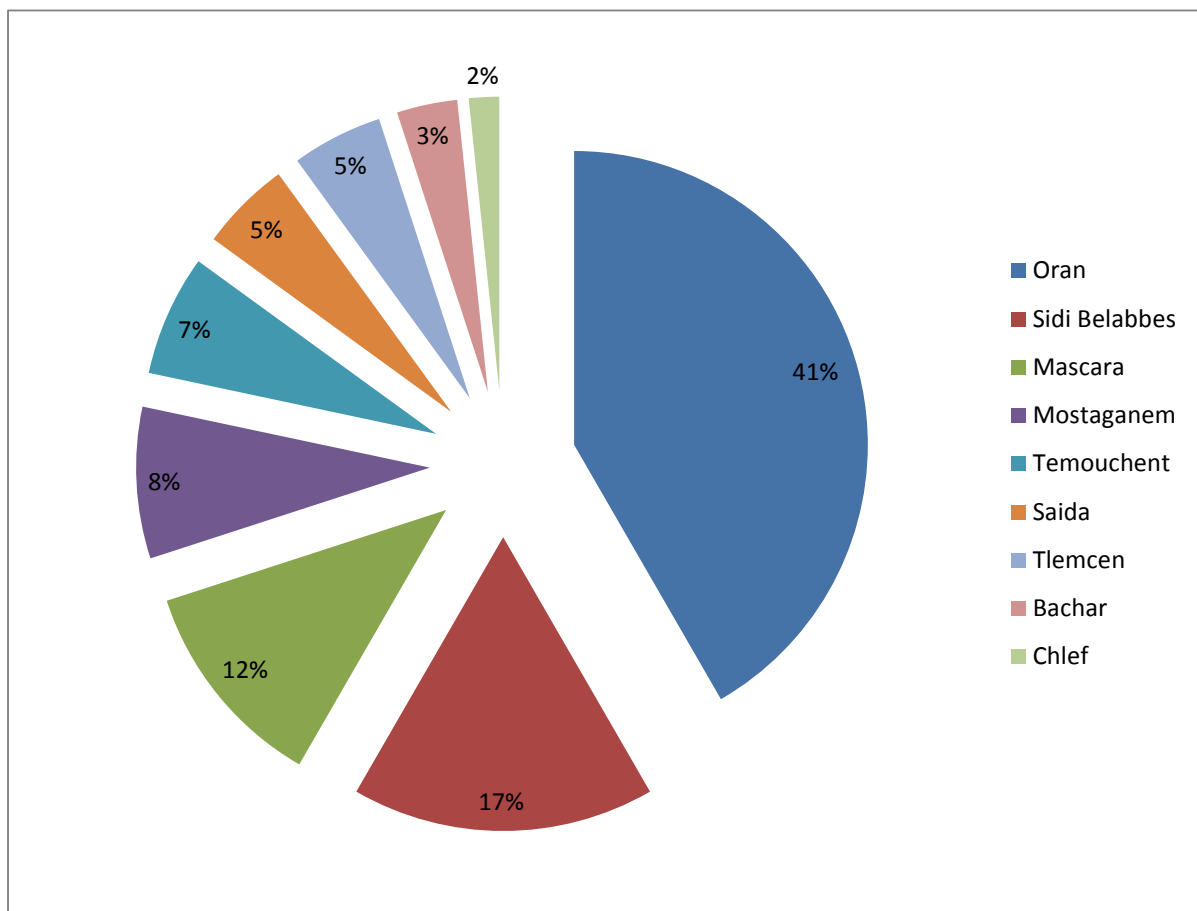


Figure 2 : Répartition selon le lieu de résidence de la population étudiée
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-1-3-Répartition selon le niveau d'instruction :

La majorité de nos patientes ont un niveau d'instruction faible et 5 % ont un niveau d'études supérieures

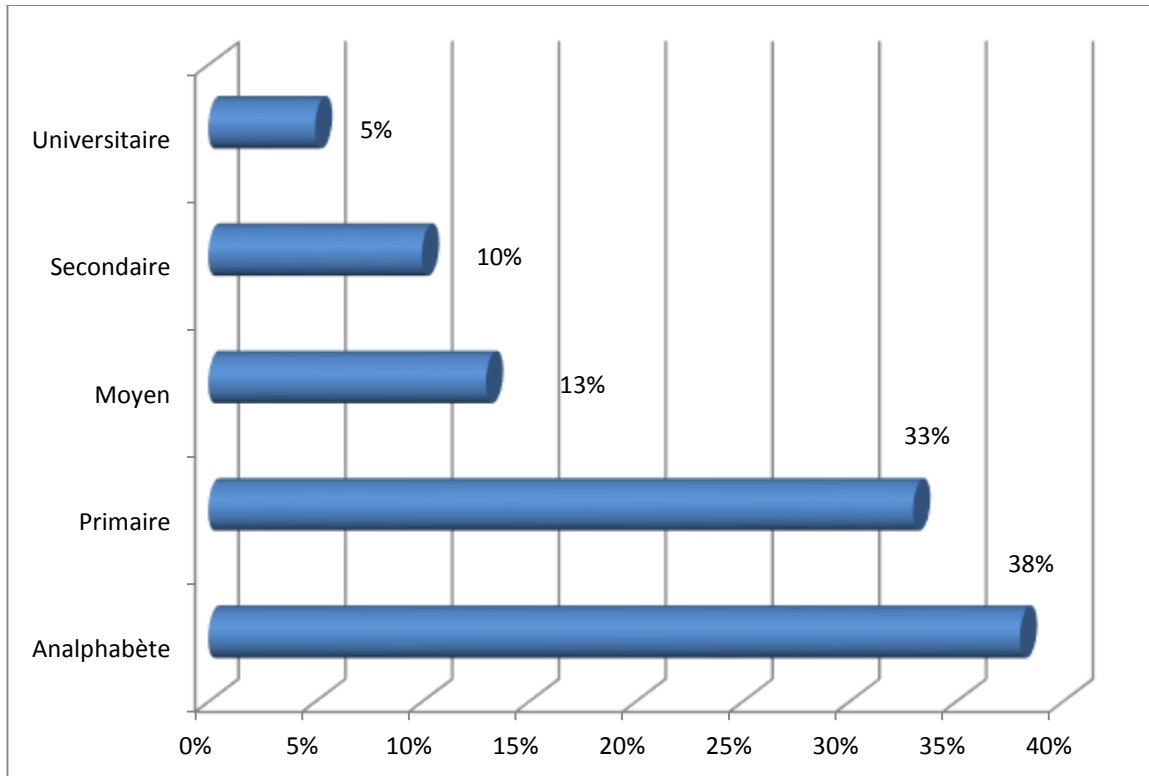


Figure 3 : Répartition selon le niveau d'instruction de la population étudiée
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-1-4-Répartition selon la profession :

Dans notre étude, quarante huit patientes (69 %) sont des femmes au foyer et Vingt deux patientes (31 %) seulement exercent une activité professionnelle.

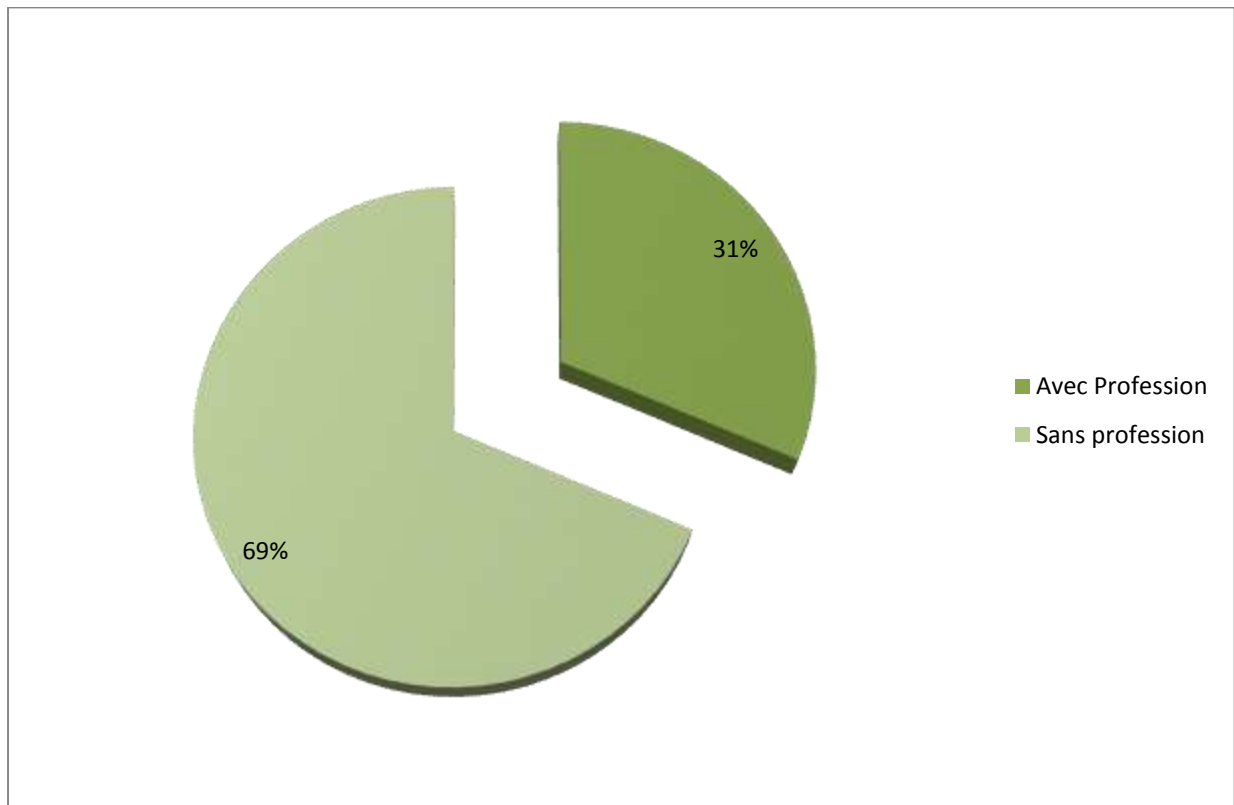


Figure 4 : Répartition selon la profession dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-1-5-Répartition selon le statut matrimonial :

Nous avons trouvé que quarante six patientes sont mariées (77 %), dix patientes sont divorcées (17 %), le reste sont soit célibataires ou veuves.

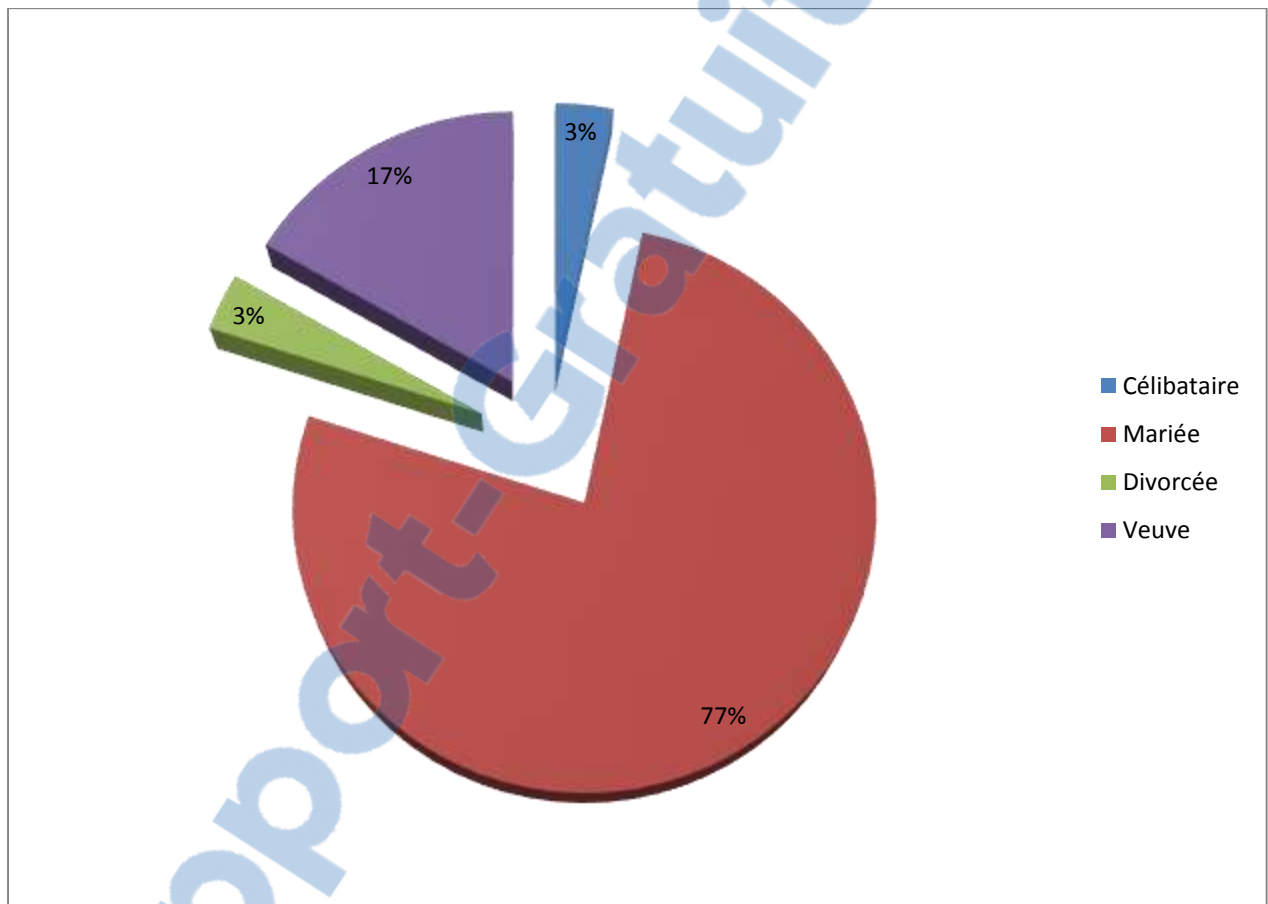


Figure 5: Répartition selon le statut matrimonial dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-2-Les caractéristiques épidémiologiques analytiques :

1-2-1- La ménarchie :

L'âge moyen à la ménarchie était de $13,47 \pm 1,1$ ans. (Extrêmes 12- 16 ans)
63,3 % des patientes ont eu une ménarchie précoce (avant 13 ans).

Age de la ménarchie	Fréquence	Pourcentage
12 ans	9	15 %
13 ans	29	48,3 %
14 ans	12	20 %
15 ans	5	8,3 %
16 ans	5	8,3 %
Total	60	100 %

Tableau 13 : Age de la ménarchie des patientes étudiées
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-2- 2- Répartition selon l'âge du mariage :

L'âge moyen au premier mariage est de $21,4 \pm 2,9$ ans. (Extrêmes 19- 30 ans).

Vingt six patientes se sont mariées entre 19- 20 ans (44,8 %) et quatre patientes à l'âge de 30 ans (6,9 %).

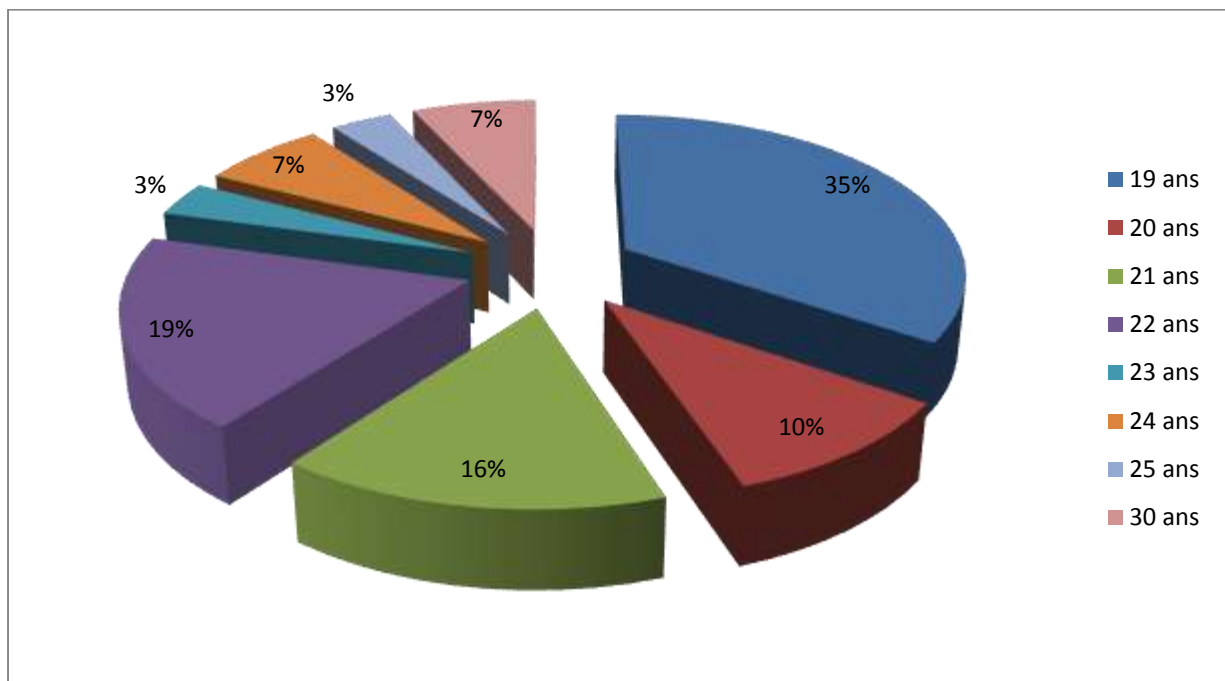


Figure 6 : Répartition selon l'âge du mariage dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran



1-2-3- L'âge à la première grossesse :

Dans cette étude, parmi les cinquante six patientes qui ont eu des enfants l'âge moyen à la première grossesse est de $23,29 \pm 2,5$ ans, avec des extrêmes allant de 20 à 31 ans.

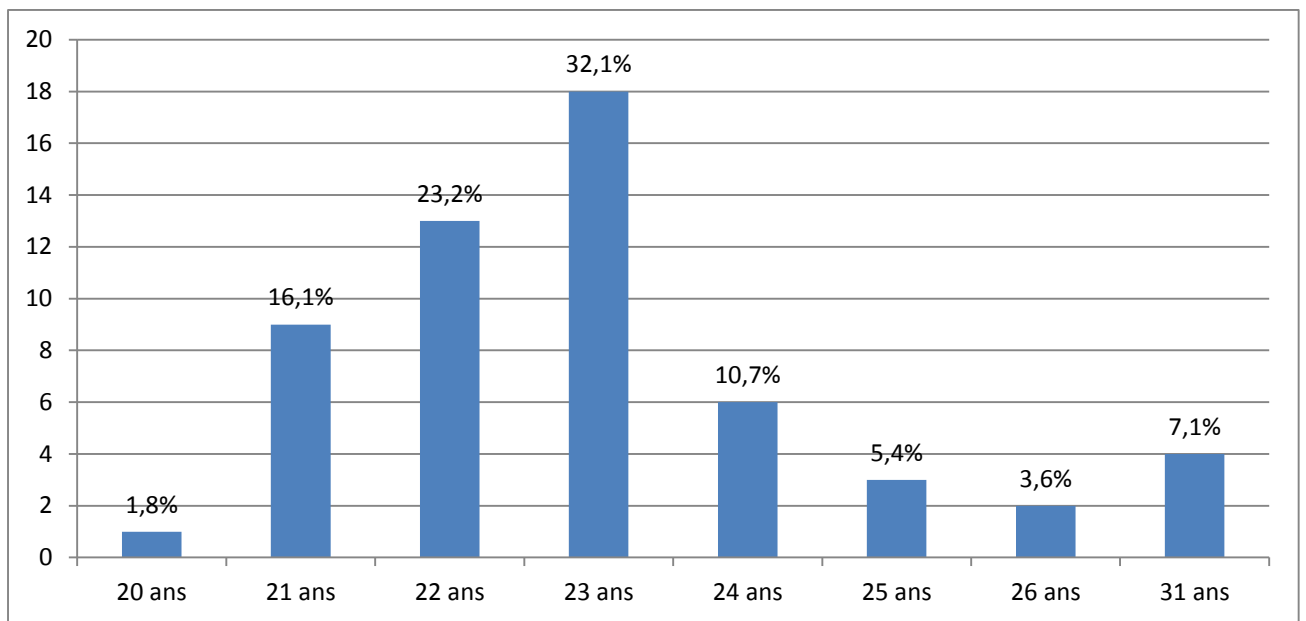


Figure 7 : Répartition selon l'âge à la première grossesse dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-2-4- Répartition selon le statut ménopausique :

Dans notre étude, vingt quatre patientes (40 %) sont en activité ovarienne et trente six patientes (60%) sont ménopausées.

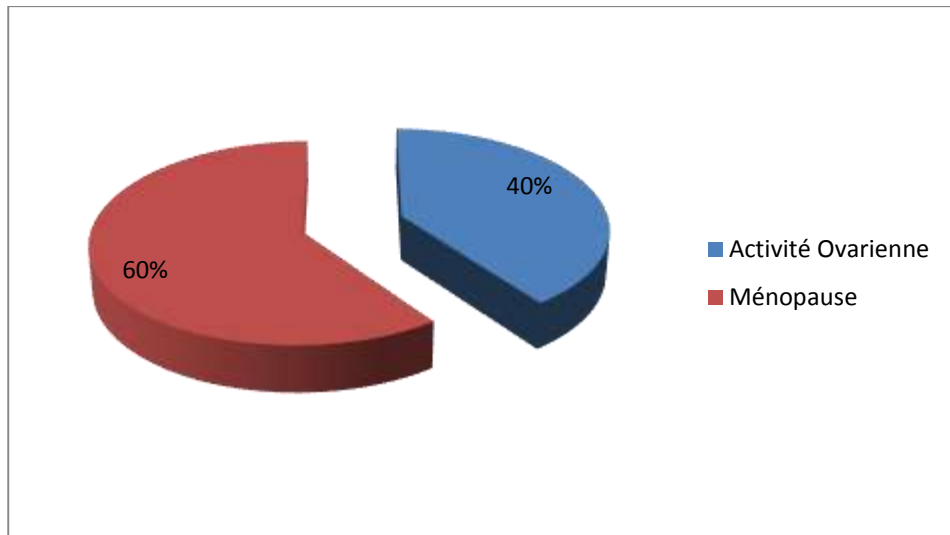


Figure 8 : Répartition selon le statut ménopausique dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-2-5- Répartition selon la parité :

Dans notre série, la parité moyenne est de 3,7 enfants, la majorité des patientes quarante deux soit (72,4 %) sont des paucipares (nombre d'enfants entre 2 - 4), onze patientes (18,9 %) sont des multipares (nombre d'enfants entre 5 - 6), et deux (3,4 %) sont des grandes multipares (nombre d'enfants $\geq$ à 7).

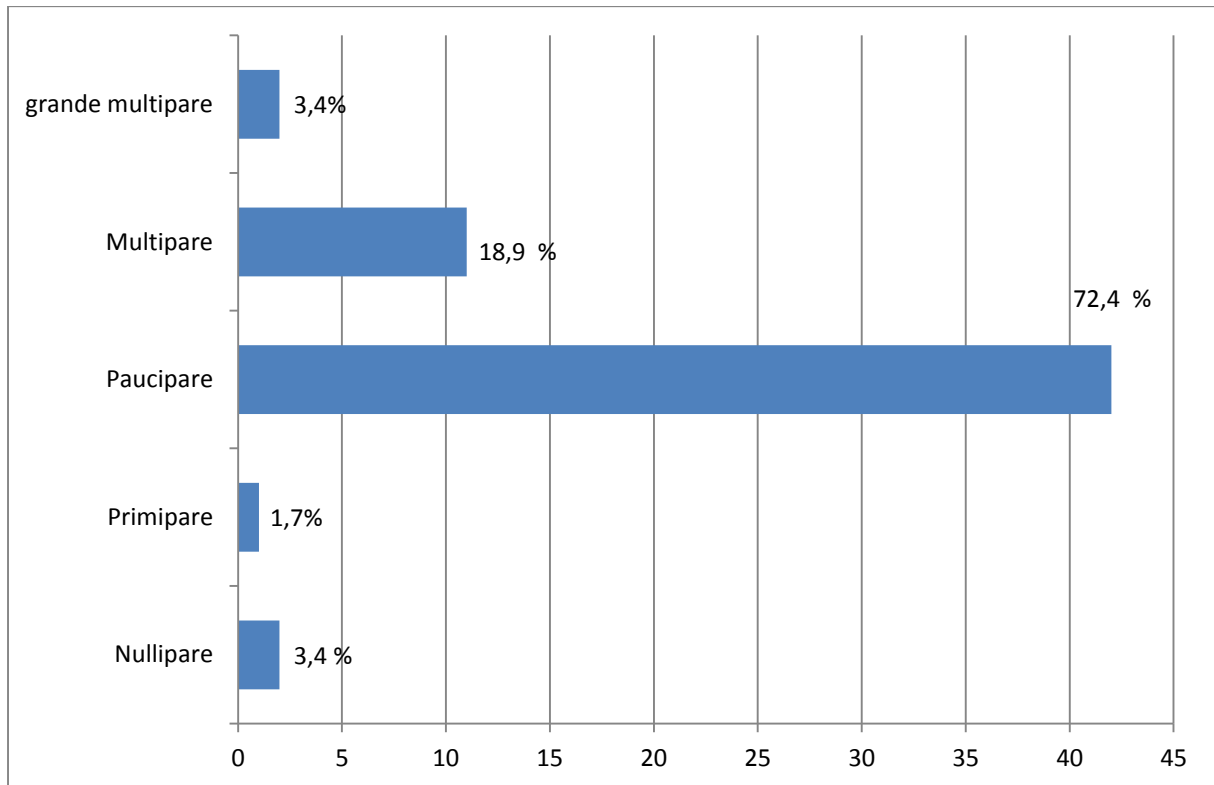


Figure 9 : Répartition selon la parité dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-2-6- L'allaitement :

Dans la littérature l'allaitement maternel est considéré comme un facteur protecteur du cancer du sein. Dans notre série, les patientes qui ont eu des enfants (56 patientes) ont allaité leurs enfants pour une durée moyenne de $5,55 \pm 1,04$ mois.

1-2-7-Les antécédents de mastopathie bénigne et de cancer :

a - Antécédents personnels de mastopathie bénigne :

La notion de mastopathie bénigne a été retrouvée uniquement chez trois patientes (5 %).

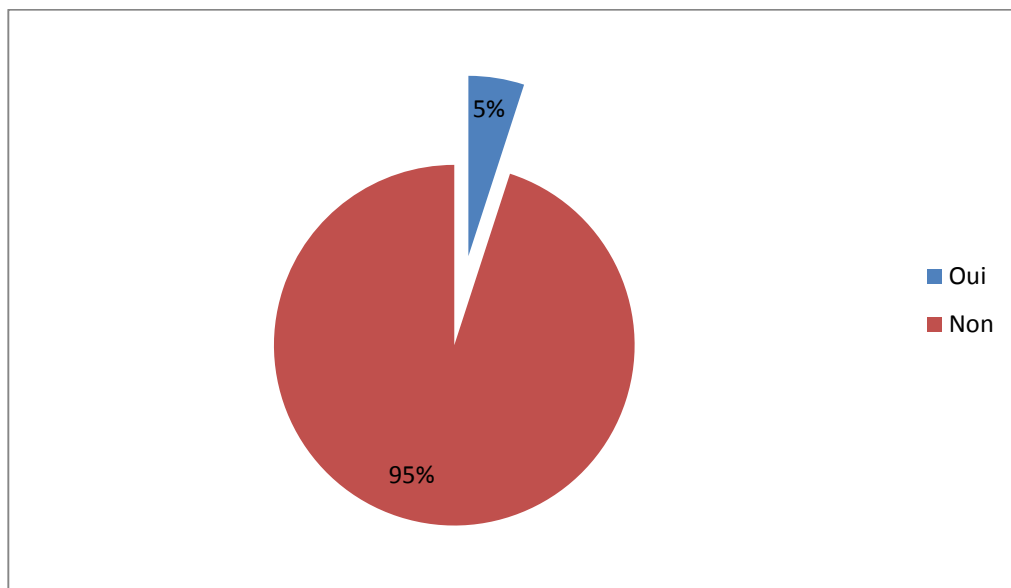


Figure 10 : Répartition selon les antécédents personnels de mastopathie bénigne dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

b - Antécédents familiaux de cancer :

Dans notre série, onze patientes soit (18,3 %) avaient des antécédents familiaux de cancer dont 8 au 1^{er} degré soit 13,3 % (cancer du sein, cancer de l'ovaire) et 3 au second degré soit 5 % (cancer du colon).

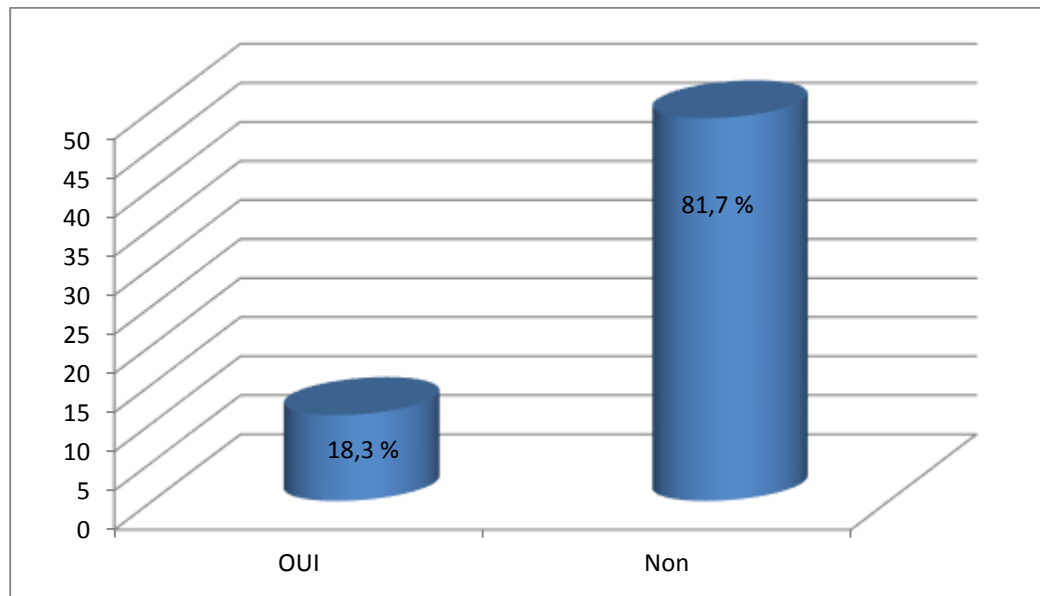


Figure 11 : Répartition selon les antécédents familiaux de cancer dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-2-8-Contraception :

84,5 % des patientes de notre étude prenaient une contraception œstro progestative continue ou discontinuée.

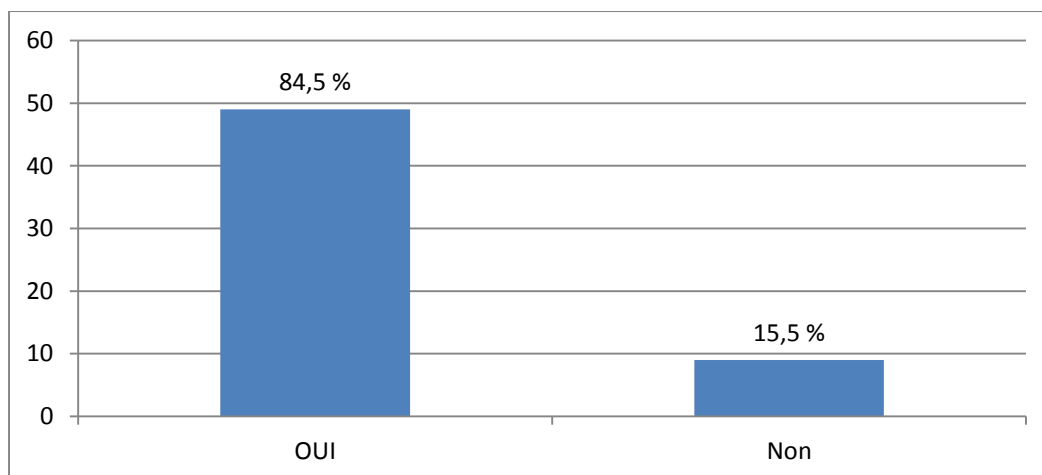


Figure 12 : Répartition selon la prise de contraception dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-2-9- IMC (indice de masse corporelle) :

La notion d'obésité est retenue comme facteur de risque de cancer du sein. Dans notre série, l'obésité a été retrouvée chez vingt quatre patientes (40 %).

L'indice de masse corporelle moyen est de $27,45 \pm 5,94 \text{ kg/m}^2$ (extrêmes 19 - 38 kg/m^2)

Tableau 14 : IMC de la population étudiée
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

IMC (kg/m^2)	Nombre	%
18,5 < IMC < 24,9 : Poids Normal	23	38 %
25 < IMC < 29,9 : Surpoids	13	22 %
30 < IMC < 34,9 : Obésité modérée	18	30 %
35 < IMC < 39,9 : Obésité sévère	6	10 %

1-3-Clinique

1-3-1-Motif de consultation

La découverte d'un nodule mammaire isolé constitue le motif le plus fréquent (50 %) chez 30 patientes, ou associé:

- à des mastodynies chez 11 patientes.
- à des adénopathies axillaires chez 12 patientes.
- à des douleurs osseuses chez 2 patientes.
- à une anomalie du mamelon chez 3 patientes.
- à des signes inflammatoires chez 2 patientes.

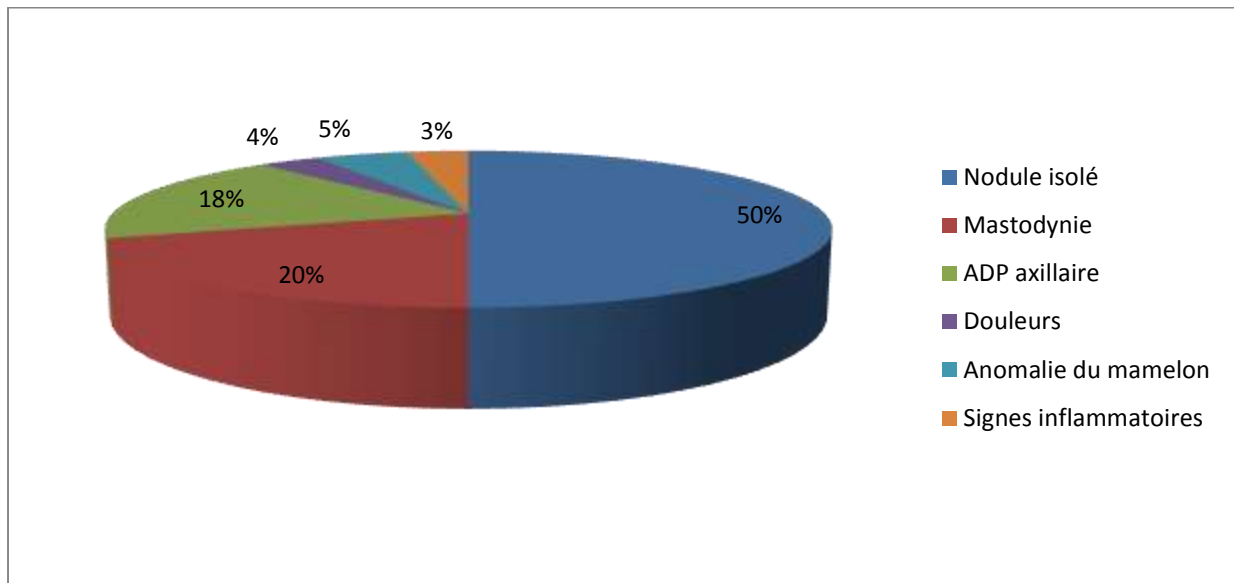


Figure 13 : Répartition selon le motif de consultation dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-3-2-Classification TNM

La répartition des tumeurs selon la classification TNM (Annexe III), avec une prédominance des T4 chez 21 patientes et des N1 chez 44 patientes.

	T1	T2	T3	T4	Total
N0	0	0	2	1	3
N1	9	10	10	15	44
N2	0	6	2	5	13
Total	9	16	14	21	60

Tableau 15 : Répartition des tumeurs selon la classification TNM dans notre population d'étude . Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-3-3-Statut de performance

Le score OMS a été utilisé comme moyen d'évaluation globale de l'état général des patientes.

Le classement des patientes à l'admission selon le statut de performance est le suivant:

- OMS 0: 30 patientes soit 50 %
- OMS 1: 30 patientes soit 50 %

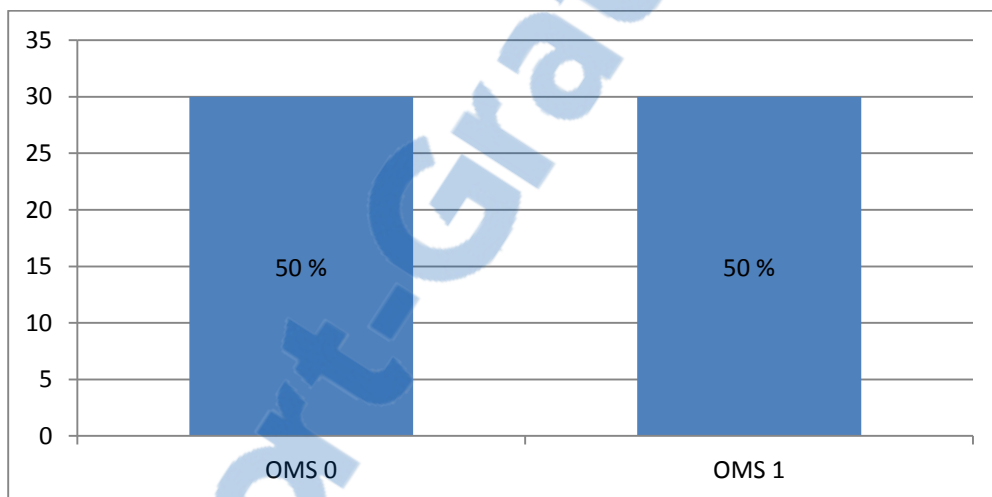


Figure 14 : Répartition selon le statut de performance dans notre population d'étude. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-3-4-Localisation de la tumeur primitive :

Dans notre série, la localisation de la tumeur primitive au niveau du sein gauche est prédominante dans plus de la moitié des cas 51,7 %.

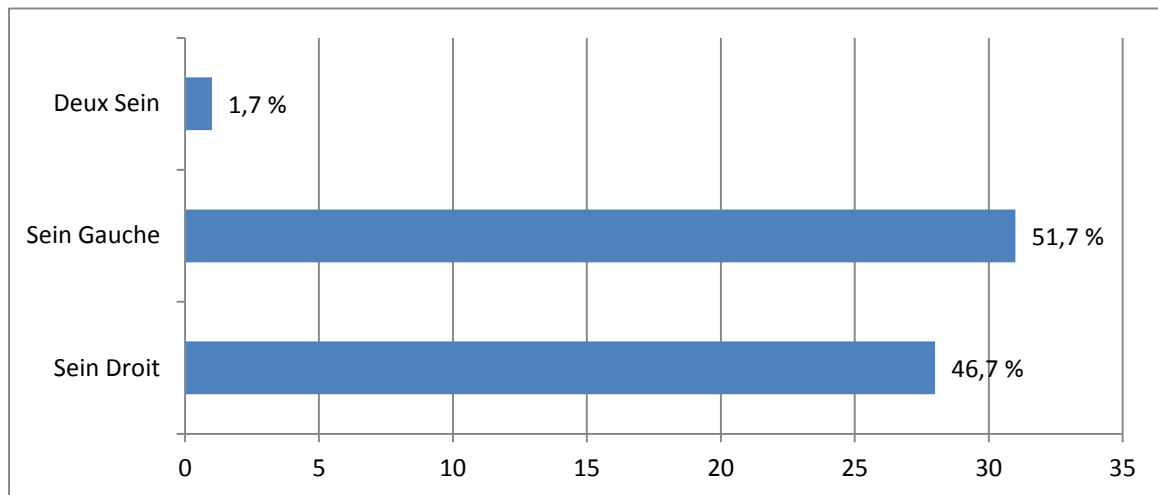


Figure 15 : Répartition selon la localisation de la tumeur dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-3-5-Siège de la tumeur :

Dans notre population d'étude le quadrant supéro - externe est le siège le plus fréquent avec 53,3 % des cas.

Tableau 16 : Répartition selon le siège au niveau du sein dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Siège	Nombre	fréquence
Quadrant supéro- externe	32	53,3%
Quadrant supéro-interne	5	8,3 %
Quadrant inféro-interne	1	1,7 %
Quadrant inféro-externe	11	18,3 %
Central	10	16,7 %
Jonction des deux quadrants	1	1,7 %

1-3-6-Type et site métastatique

La localisation hépatique vient au premier rang des localisations métastatiques soit (60 %), suivie des localisations pulmonaires , osseuses et cutanées .

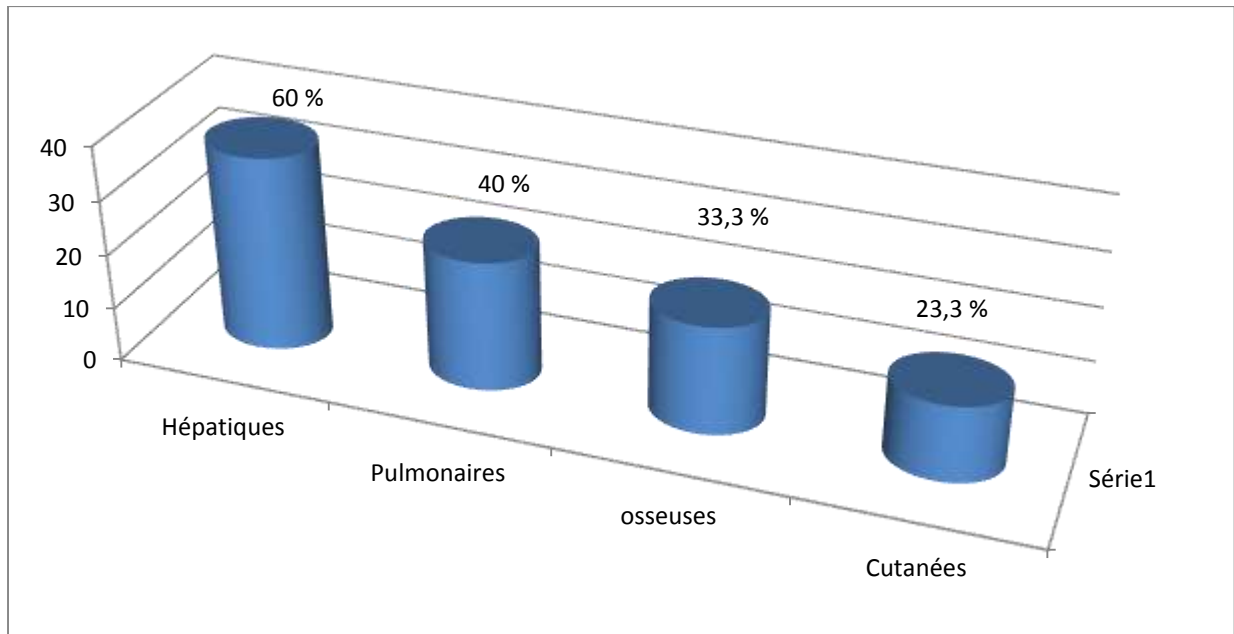


Figure 16 : Répartition selon le type de métastases dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

L'atteinte viscérale représente 88 % dans notre population d'étude et l'atteinte non viscérale représente 12 % (métastases osseuses, et cutanées).



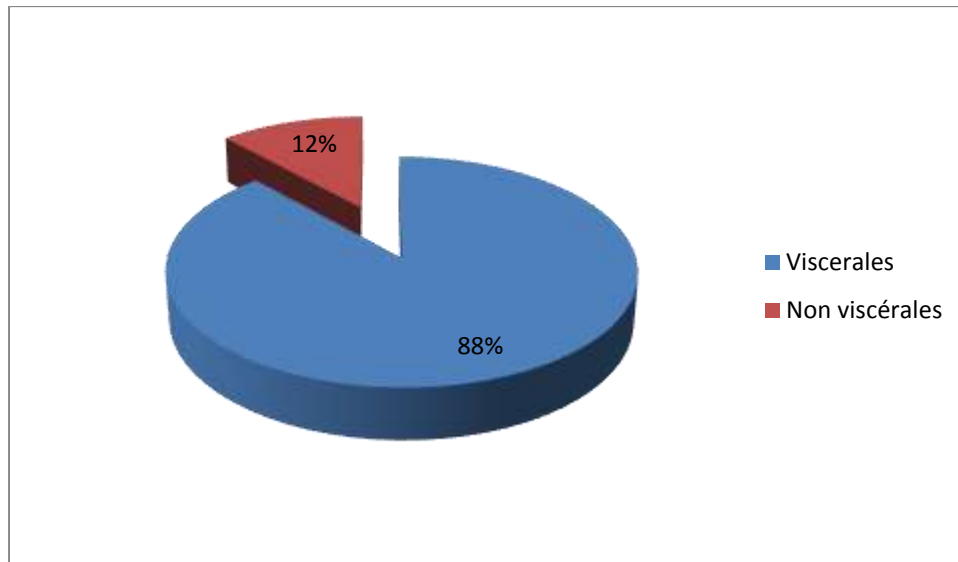


Figure 17: Répartition selon l'atteinte viscérale ou non dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Plus de la moitié des patientes (56,7%) ont des sites métastatiques $\geq$ à 2.

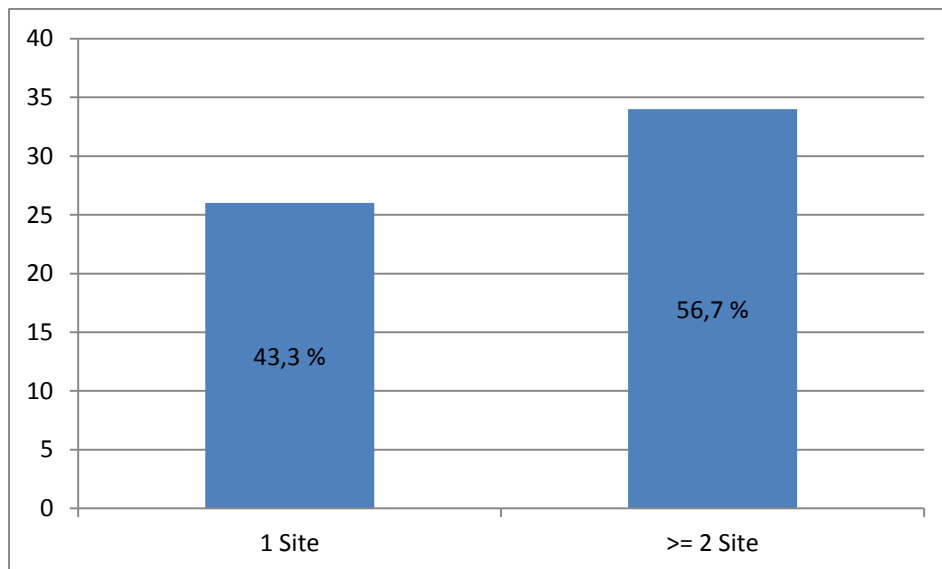


Figure 18 : Répartition selon le nombre de sites métastatiques dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-3-7 - Nombre de métastases par site

Dans notre population d'étude 33 patientes ont un nombre de métastases $< \text{à } 4$ soit (55 %) et 27 patientes $\geq \text{à } 4$ soit (45 %)

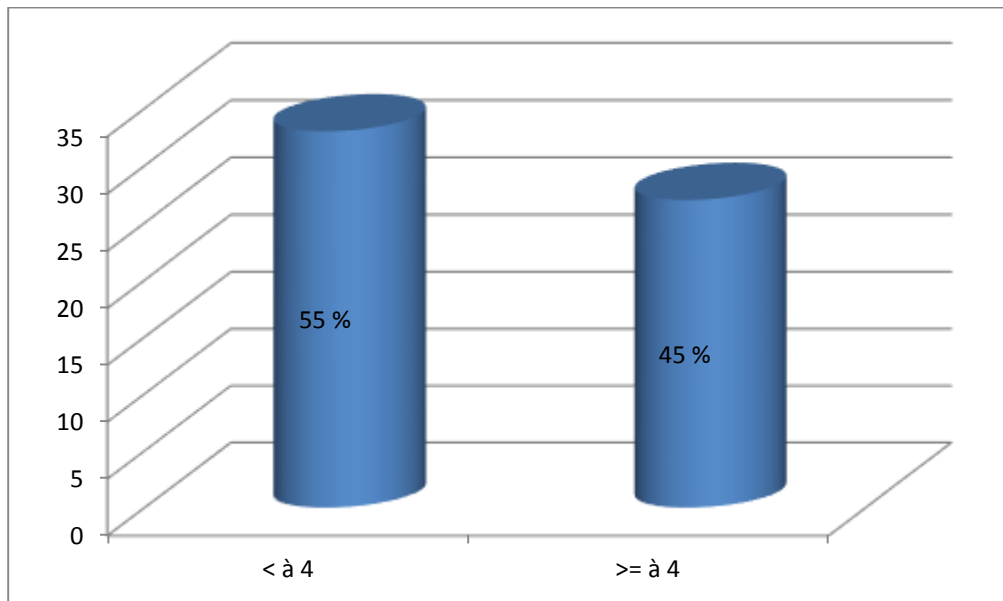


Figure 19 : Répartition selon le nombre de métastase dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-3-8-Délai entre la tumeur primitive et la métastase

Les métastases étaient synchrones chez 36 patientes (60%) et métachrones chez 24 patientes (40%). Le délai moyen était de $19,9 \pm 7,6$ mois avec des extrêmes de 12 – 90 mois

1-3-9- Délai entre le diagnostic de métastases et l'inclusion

Le délai moyen de la prise en charge thérapeutique une fois le diagnostic de métastases confirmé était de $25,55 \pm 9,09$ jours (Extrêmes 13 à 50 j)

1-3-10-Traitements antérieurs

24 patientes ont déjà reçu un traitement antérieur en situation adjuvante.

Chimiothérapie adjuvante	Nombre	Pourcentage
FEC	5	20,8 %
TAC	2	8,3 %
3 FEC- 3 Taxotère	14	58,3 %
4 AC- 4 Taxol	3	12,5 %

Tableau 17 : protocole de chimiothérapie en situation adjuvante dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Parmi les 24 patientes 23 ont reçu la radiothérapie locorégionale; 8 patientes ont reçu un traitement par hormonothérapie soit (33,3 %) dont 6 patientes (75 %) ont reçu le tamoxifène et 2 patientes (25 %) traitées par une anti-aromatase.

1-3-11-Facteurs anatomopathologiques

1-3-11-1-Type histologique

La répartition selon le type histologique montre que le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent chez 36 patientes (60%)

Tableau 18 : Répartition selon le type histologique dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Type histologique	Nombre	Pourcentage
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	36	60 %
Carcinome lobulaire infiltrant (CCI)	3	5 %
Carcinome canalaire infiltrant polymorphe	11	18,3 %
Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaulaire	10	16,7 %

1-3-11-2-Selon le grade histologique :

Dans notre série d'étude, on note la prédominance du grade III (62%).

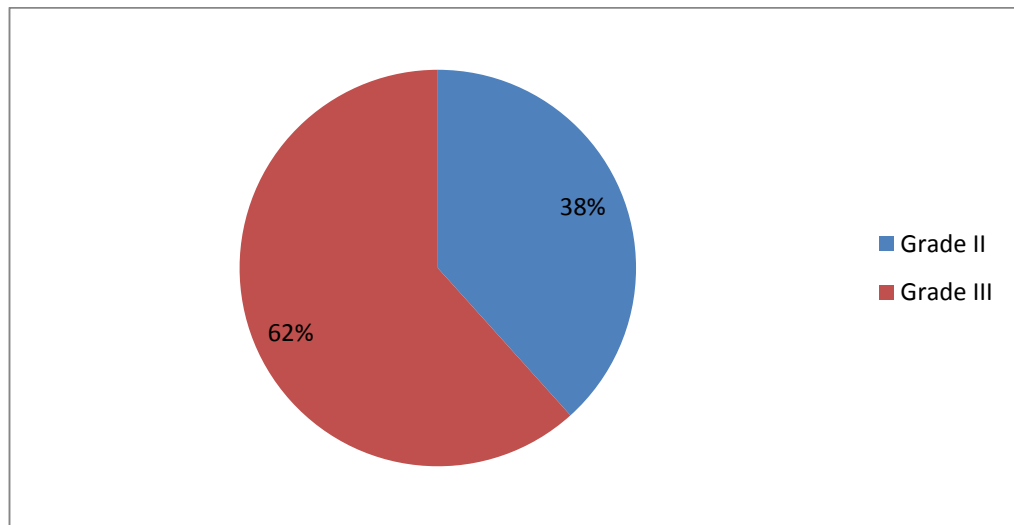


Figure 20 : Répartition selon le grade histologique dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-3-11-3- Envahissement ganglionnaire :

Lors du curage ganglionnaire initial, 75 % des patientes présentaient un envahissement ganglionnaire et 25 % sans envahissement ganglionnaire.

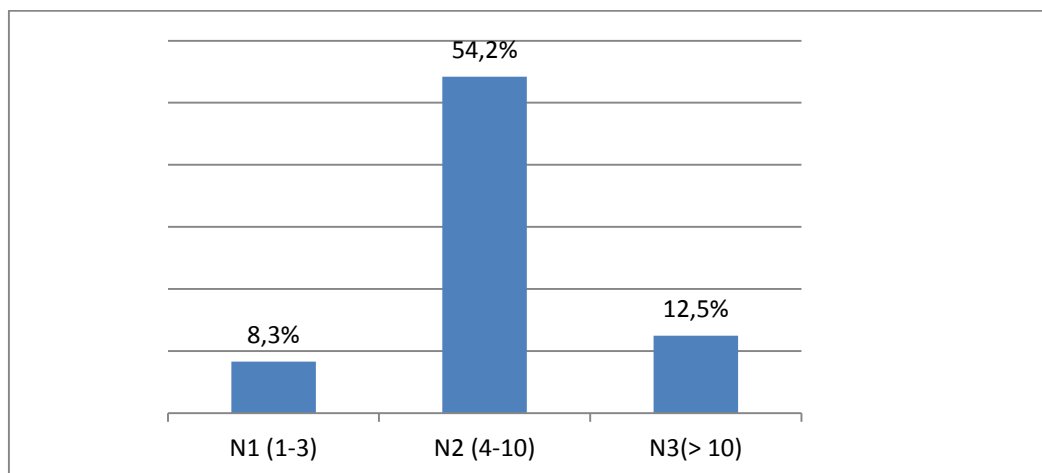


Figure 21 : Répartition selon l'envahissement ganglionnaire dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-3-12-Profil des récepteurs hormonaux (RE/RP)

Dans notre série d'étude les récepteurs hormonaux sont positifs chez vingt cinq patientes (42 %) et négatifs chez 51 %

Récepteurs	Nombre	Pourcentage (%)
RE + RP +	13	22 %
RE + RP -	12	20 %
RE – RP -	31	51 %
Imprécis	4	7 %

Tableau 19 : Répartition selon le profil des récepteurs hormonaux dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

RE : récepteurs à l'œstrogène ; RP: récepteurs à la progestérone

1-3-13-Surexpression des HER2

Parmi les 60 patientes le statut HER2 était positif à l'inclusion chez 36 patientes et positif après biopsie des métastases chez les 24 patientes prétraitées en situation adjuvante

1-3-14-Dosage du CA 15.3

Le dosage du CA 15.3 montre qu'il est normal chez quarante patientes (67 %) et augmenté chez vingt patientes (33 %).

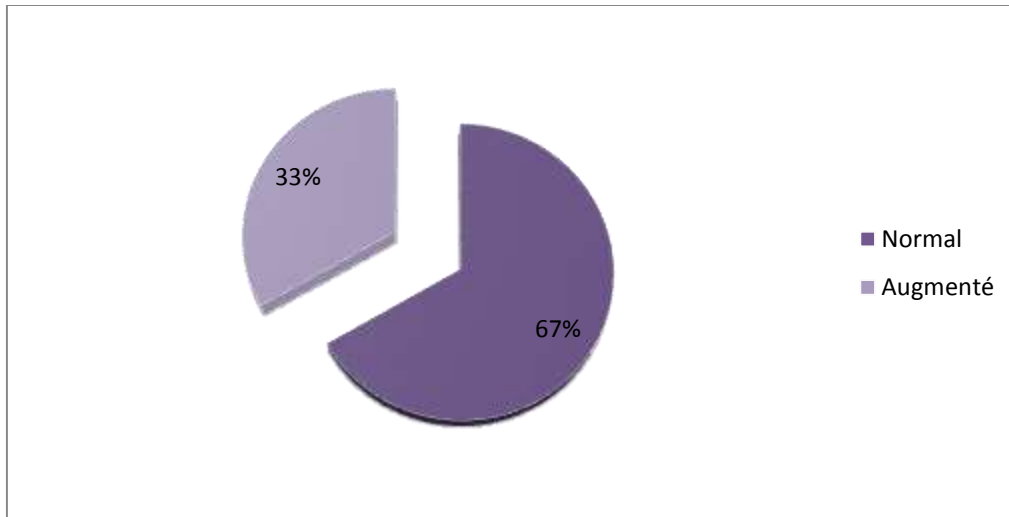


Figure 22 : Répartition selon les résultats du CA 15-3 dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

1-3-15-Dosage de l'ACE (Antigène carcino-embryonnaire)

Le dosage de l'ACE montre qu'il est normal chez quarante cinq patientes (75 %) et augmenté chez onze patientes (18 %).

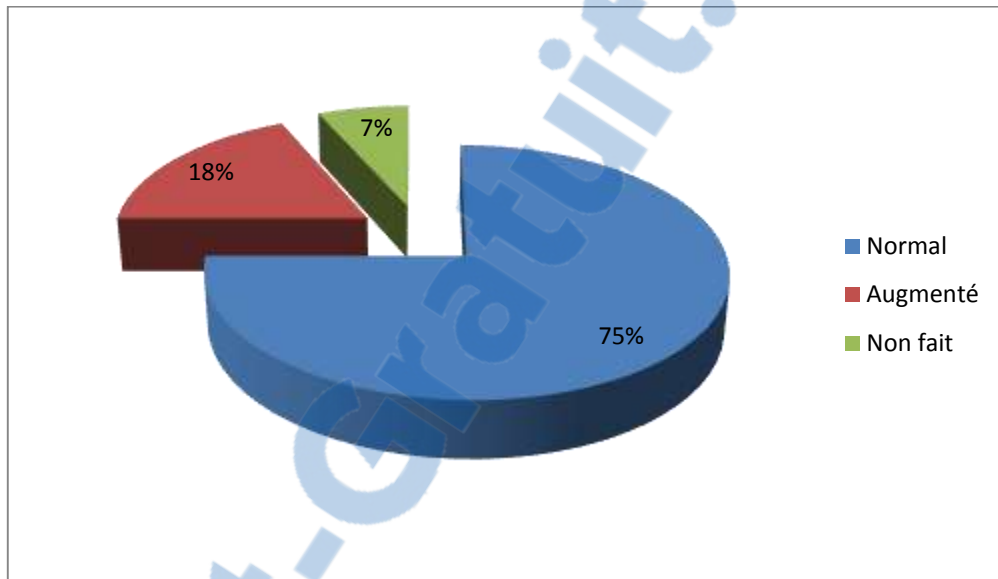


Figure 23 : Répartition selon les résultats de l'ACE dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

III- RESULTATS DE L'ASSOCIATION TRASTUZUMAB-VINORELBINE

1-CARACTERISTIQUES DES PATIENTES

Tableau 20 : Caractéristiques des patientes dans l'association Trastuzumab - Vinorelbine
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Caractéristiques	Nombre	%
Nombre des patientes	60	
Age Moyen Valeurs extrêmes	53,3 ± 2,2 ans 34 - 73	
Statut ménopausique		
Activité génitale	24	40%
Ménopausée	36	60 %
Statut des récepteurs hormonaux		
Positif	25	42%
Négatif	31	51%
Inconnu	4	7%
Statut HER2	60	100%
Statut de performance		
OMS 0	30	50%
OMS 1	30	50%
Type d'envahissement métastatique		
Atteintes viscérales	57	88 %
Hépatiques	36	60%
Pulmonaires	24	40 %
Cutanées	14	23,3 %
Osseuses	20	33,3 %
Atteintes non viscérales	7	12 %
Nombre de sites métastatiques		
1 Site	26	43,3 %
≥ 2 Site	34	56,7 %
Délai entre la tumeur primitive et la métastase (mois)		
Médiane	19,9 ± 7,6	
Extrêmes	12 - 90	
Traitement Antérieur		
Chimiothérapie adjuvante	24	40%
Radiothérapie	23	38,6%
Hormonothérapie	8	14%

Soixante patientes présentant un cancer du sein métastatique ont été incluses dans le protocole d'étude associant (Trastuzumab - Vinorelbine), durant la période juin 2013 à 30 juin 2015, leurs caractéristiques sont récapitulées dans le tableau 20.

2-ADMINISTRATION DU PROTOCOLE D'ETUDE

Nous avons administré 601 cycles avec un nombre moyen de $10,02 \pm 3,45$ cycles par patiente, la médiane est de 9 cycles avec des extrêmes de 4 à 19 cycles.

L'intervalle entre les cycles n'a pas été respecté en raison de la toxicité (hématologique). Plusieurs reports de cycles ont été faits, chez onze patientes soit (18,3%), sans aucune réduction de dose ni un arrêt de traitement.

La dose intensité correspond au rapport de la dose administré en mg/m^2 sur le nombre de semaines de traitement.

La dose intensité médiane de la Vinorelbine est de $49,9 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$ pour une dose intensité théorique de $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$ avec une dose intensité relative de 83,16%.

La dose intensité médiane du Trastuzumab est de $1,85 \text{ mg}/\text{kg}/\text{semaine}$ pour une dose intensité théorique de $2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{semaine}$ avec une dose intensité relative de 92,5%.

3- Evaluation du traitement

3-1-Analyse de la survie sans progression :

La survie sans progression est définie comme étant le délai écoulé entre le début du traitement jusqu'à la date de la progression.

Dans notre population d'étude et selon la méthode de Kaplan Meier, la médiane de survie sans progression à 50 % est de 8 mois avec intervalle de confiance à 95 % [6,91 – 9,08[

A 11 mois, la probabilité de survie sans progression dans notre population d'étude est de 16,7 %.

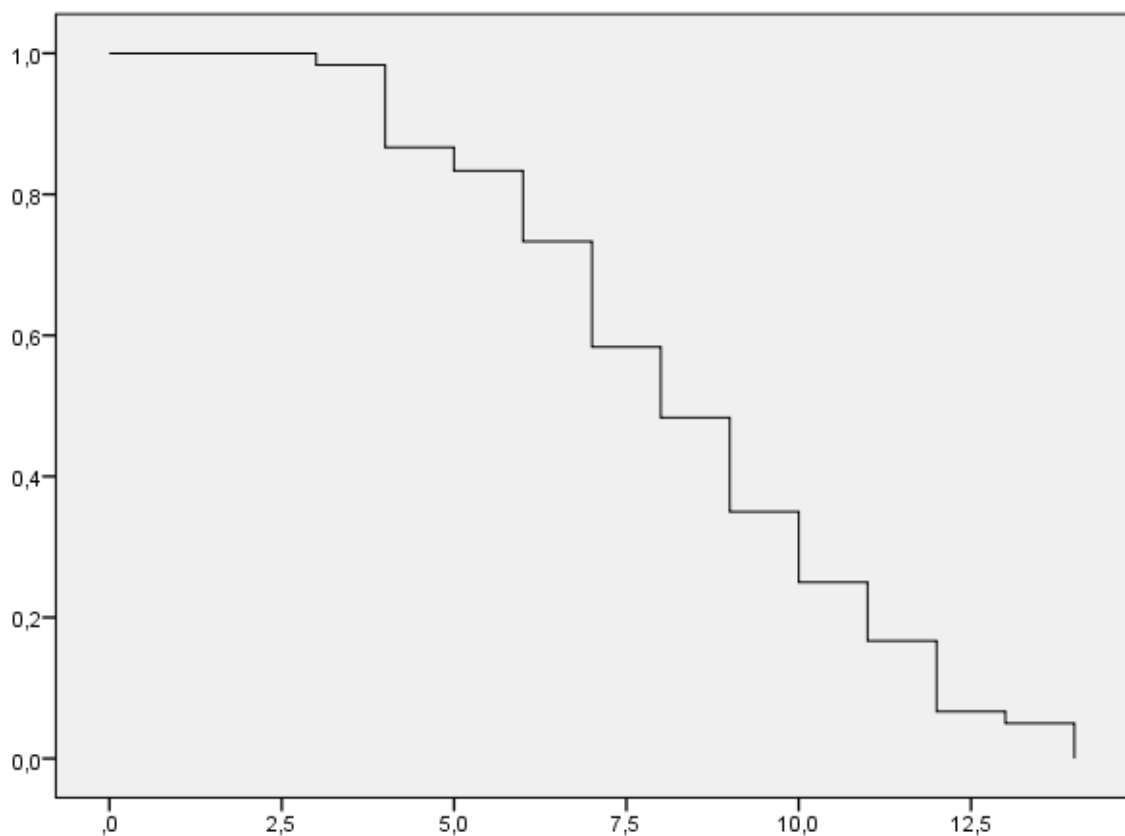


Figure 24 : Estimation de la survie sans progression selon la méthode de Kaplan Meier
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-1- 1-Survie sans progression en fonction du nombre de sites métastatiques :

L'analyse de la survie sans progression en fonction du nombre de sites métastatiques n'a pas montré de différence statistiquement significative selon le test du log Rank avec un $p = 0,59$

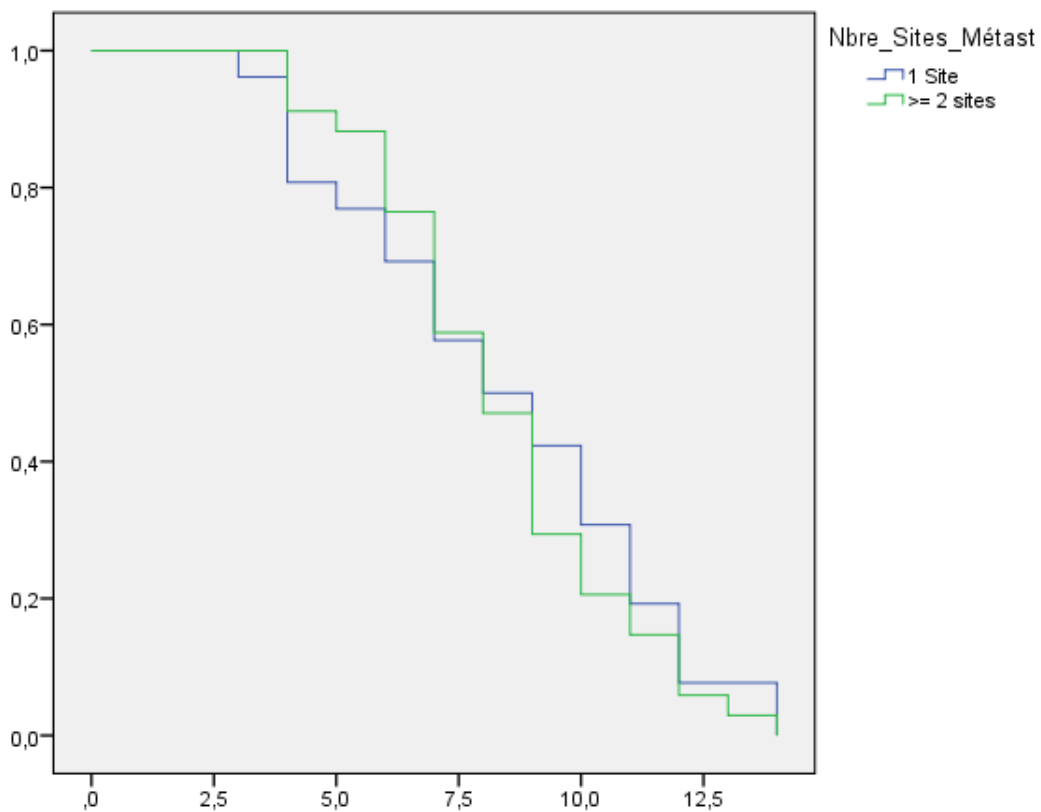


Figure 25 : Comparaison de la survie sans progression en fonction du nombre de sites métastatiques selon la méthode de Kaplan Meier.
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-1-2- Survie sans progression en fonction du nombre de métastases :

Dans notre population d'étude selon la méthode de Kaplan Meier et après le calcul du test de log rank, la comparaison de la survie sans progression n'a pas montré de différence significative, $p= 0,16$

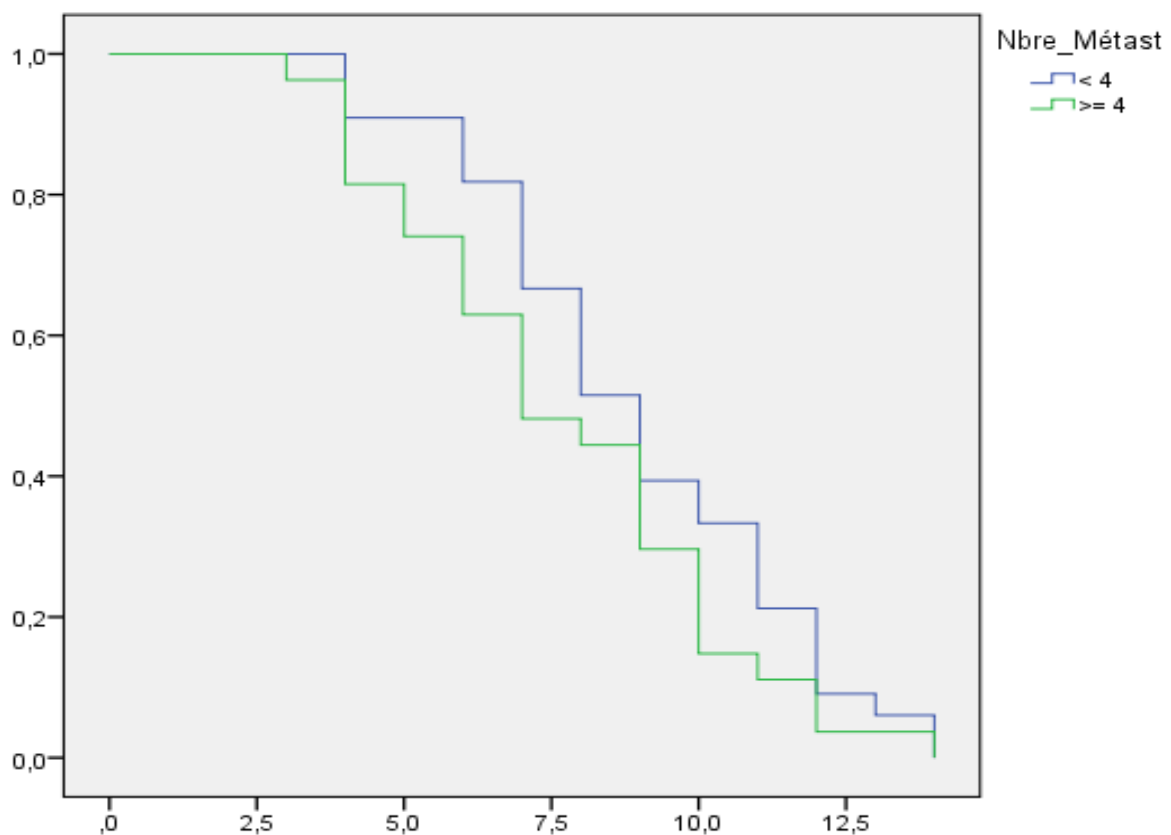


Figure 26 : Comparaison de la survie sans progression en fonction du nombre de métastases selon la méthode de Kaplan Meier.
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-1-3- Survie sans progression en fonction de l'intervalle libre :

La médiane de survie sans progression des patientes qui ont un intervalle libre inférieur ou égal à 2 ans est de 10 mois avec IC à 95 % [9,20 - 10,80 [et de 8 mois avec IC à 95 % [6,32 – 9,67[chez les patientes de plus de 2 ans, mais non significative après le calcul du test de log rank , $p= 0,068$

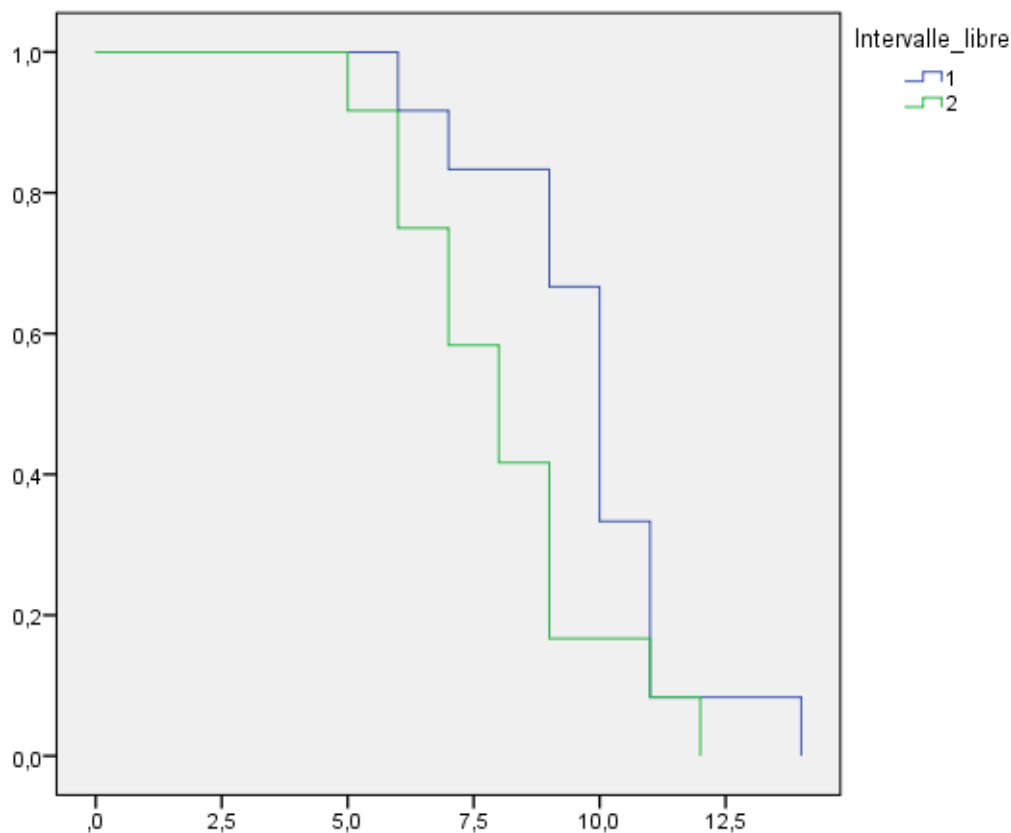


Figure 27: Comparaison de la survie sans progression en fonction de l'intervalle libre selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015
Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3- 1-4- Survie sans progression en fonction des patientes chimio naïves et prétraitées :

Dans notre population d'étude, l'analyse de la survie sans progression en fonction des patientes chimio naïves et prétraitées selon la méthode de Kaplan Meier et après le calcul du test de log rank n'a pas montré de différence significative, $p= 0,67$

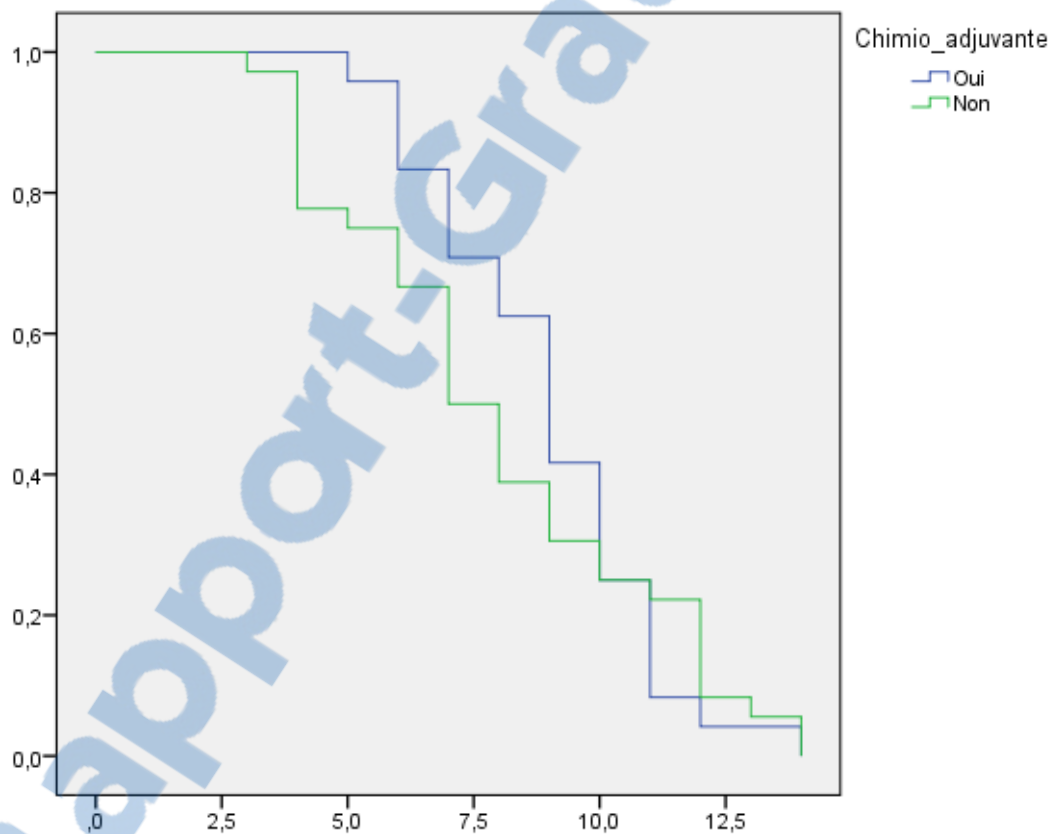


Figure 28 : Comparaison de la survie sans progression en fonction des patientes chimio naïves et prétraitées selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015
Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-1-5- Survie sans progression en fonction des récepteurs hormonaux :

La comparaison de survie sans progression selon la méthode de Kaplan Meier et après le calcul du test de log rank est non significative, $p = 0,29$

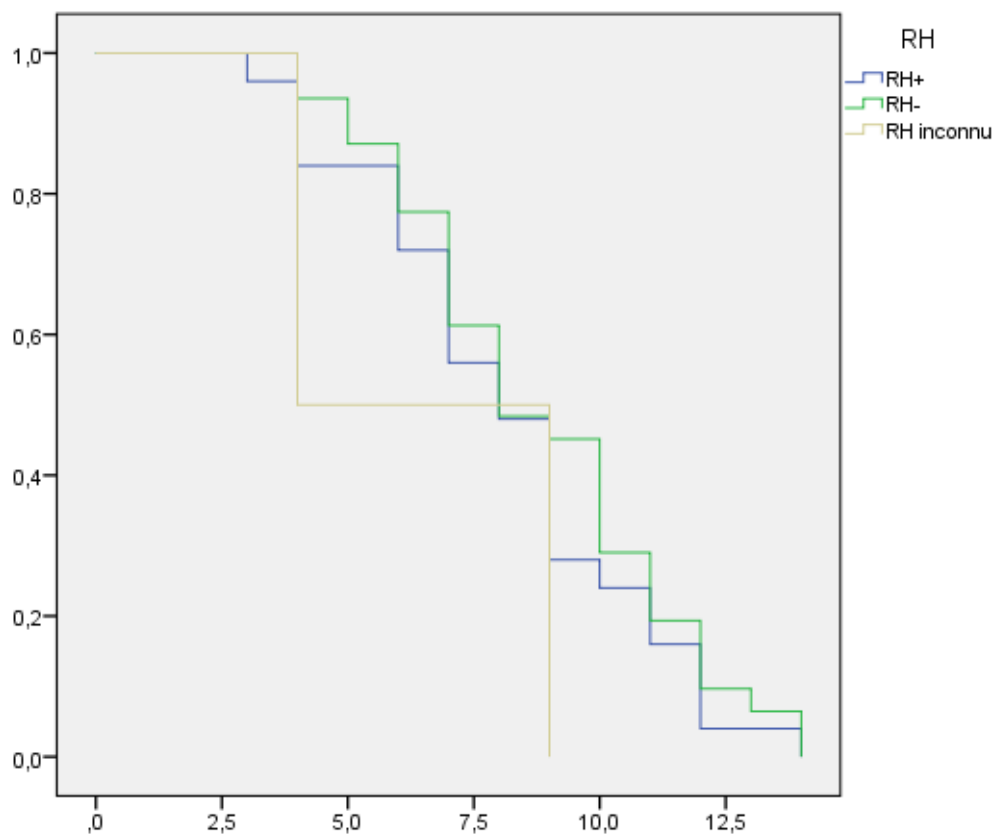


Figure 29 : Comparaison de la survie sans progression en fonction des récepteurs hormonaux selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015
Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-1-6- Survie sans progression en fonction de tranche d'âge :

Dans notre population d'étude, l'analyse en fonction de tranche d'âge selon la méthode de Kaplan Meier montre que les patientes âgées moins de 50 ans ont une médiane de survie sans progression de 9 mois avec IC à 95 % [8,07 – 9,93[et de 8 mois avec IC à 95 % [6,94 – 9,05[chez les patientes âgées de plus de 50 ans, mais non significative, $p = 0,34$ (test de log rank)

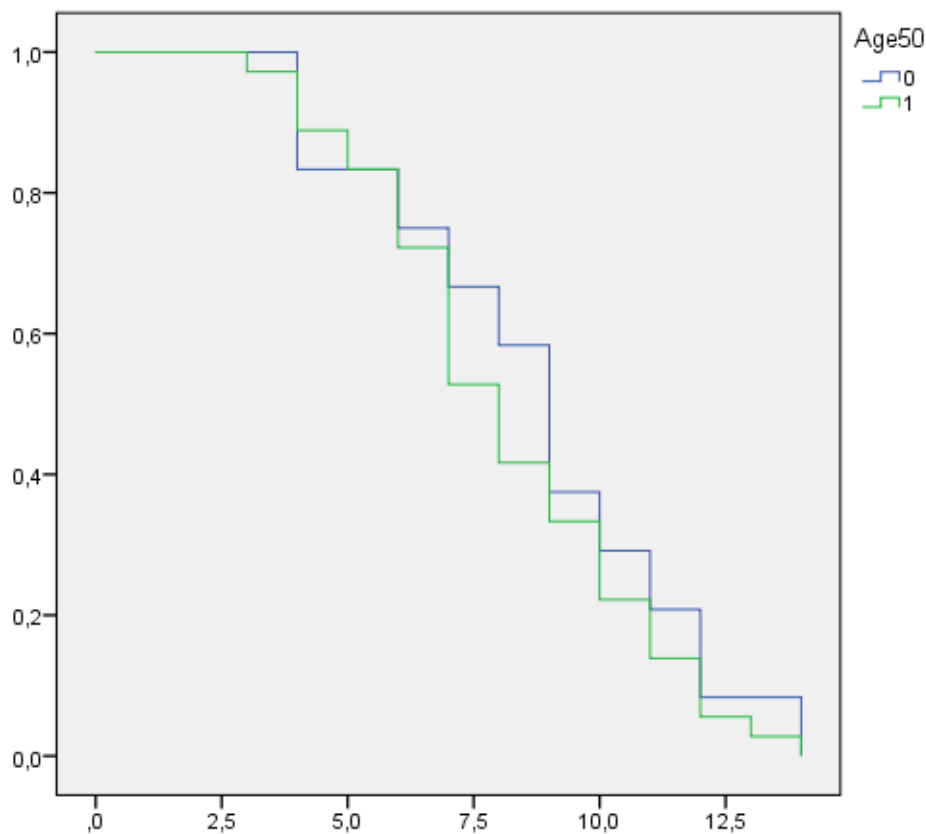


Figure 30 : Comparaison de la survie sans progression en fonction de tranche d'âge selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015
Service d'oncologie médicale HMRU Oran



3-2-Taux de réponse :

Trente quatre patientes ont présenté des réponses objectives. Dix réponses complètes soit 16,7 % et vingt quatre réponses partielles soit 40 %.

Le taux de réponse globale était de 56,7 %.

Le taux de stabilité était de 33,3 %.

Le taux de progression était de 10 %.

Tableau 21 : Evaluation de la réponse dans notre étude. Année 2013-2015

Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Réponses	Nombre	Pourcentage (%)
Réponse complète	10	16,7 %
Réponse partielle	24	40 %
Réponse objective	34	56,7 %
Stabilité	20	33,3 %
Progression	6	10 %

3-2- 1-Taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatiques :

La comparaison des taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatiques n'a pas montré de différence significative avec un $p= 0,14$ après le calcul de Khi-2 de Pearson.

Tableau 22 : Taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatiques dans notre population d'étude Année 2013-2015.
Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Type de réponse	Nombre de site métastatique	
	1 Site	≥ 2 Site
Réponse complète	6	4
Réponse partielle	13	11
Réponse objective	19	15
Stabilité	6	14
Progression	1	5

3-2-2- Taux de réponse en fonction du nombre de métastases :

L'évaluation de la réponse objective en fonction du nombre de métastases est non significative, $p= 0,21$ après le calcul de Khi-2 de Pearson.

Tableau 23 : Taux de réponse en fonction du nombre de métastases dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Type de réponse	Nombre Métastase	
	< 4	>= 4
Réponse complète	8	2
Réponse partielle	14	10
Réponse objective	22	12
Stabilité	8	12
Progression	3	3

3-2- 3-Taux de réponse en fonction de l'intervalle libre :

La comparaison des taux de réponse en fonction de l'intervalle libre n'a pas montré de différence significative avec un $p= 0,69$ après le calcul de Khi-2 de Pearson.

Type de réponse	Intervalle libre	
	≤ 2 ans	> 2 ans
Réponse complète	1	3
Réponse partielle	5	4
Réponse objective	6	7
Stabilité	4	4
Progression	2	1

Tableau 24 : Taux de réponse en fonction du nombre de l'intervalle libre dans notre population d'étude Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-2-4- Taux de réponse chez les patientes chimio naïves et les patientes prétraitées :

Dans notre population d'étude, la comparaison des taux de réponse en fonction des patientes chimio naïves et prétraitées selon le calcul de Khi-2 de Pearson n'a pas montré de différence statistiquement significative, $p= 0,9$

Type de réponse	Chimio adjuvante	
	Oui	Non
Réponse complète	4	6
Réponse partielle	9	15
Réponse objective	13	21
Stabilité	8	12
Progression	3	3

Tableau 25 : Taux de réponse en fonction des patientes chimio naïves et les patientes prétraitées dans notre population d'étude Année 2013-2015.

Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-3-Le temps jusqu'à échec thérapeutique :

Le temps jusqu'à échec thérapeutique est défini comme étant le délai écoulé entre le début du traitement jusqu'à la date de la dernière administration de la chimiothérapie.

Dans notre population d'étude et selon la méthode de Kaplan Meier, la médiane du temps jusqu'à échec thérapeutique est de 6 mois avec intervalle de confiance à 95 % [5,32 – 6,68[.

À 8 mois, La probabilité d'un échec thérapeutique dans notre population d'étude est de 23,3 %.

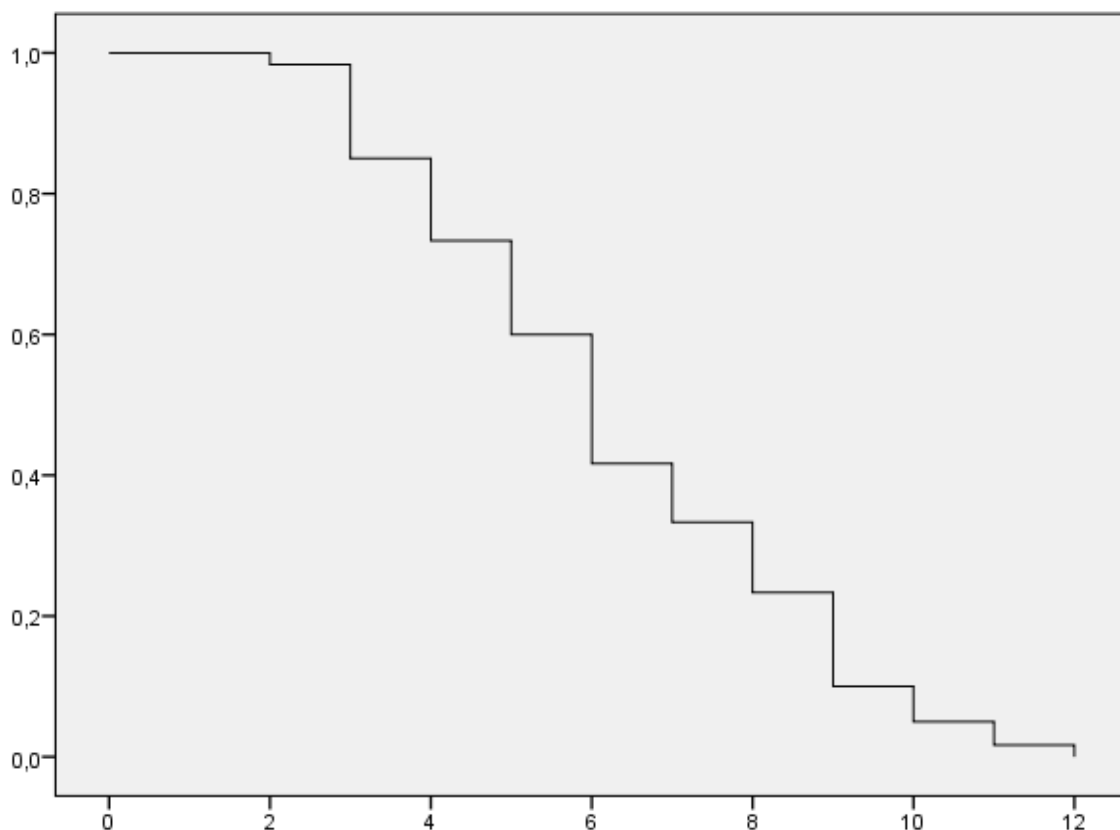


Figure 31 : Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-3- 1-Le temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction du nombre de sites métastatiques :

L'analyse du délai jusqu'à échec thérapeutique en fonction du nombre de sites métastatiques selon la méthode de Kaplan Meier et après le calcul du test de log rank n'a pas montré de différence statistiquement significative, $p = 0,81$

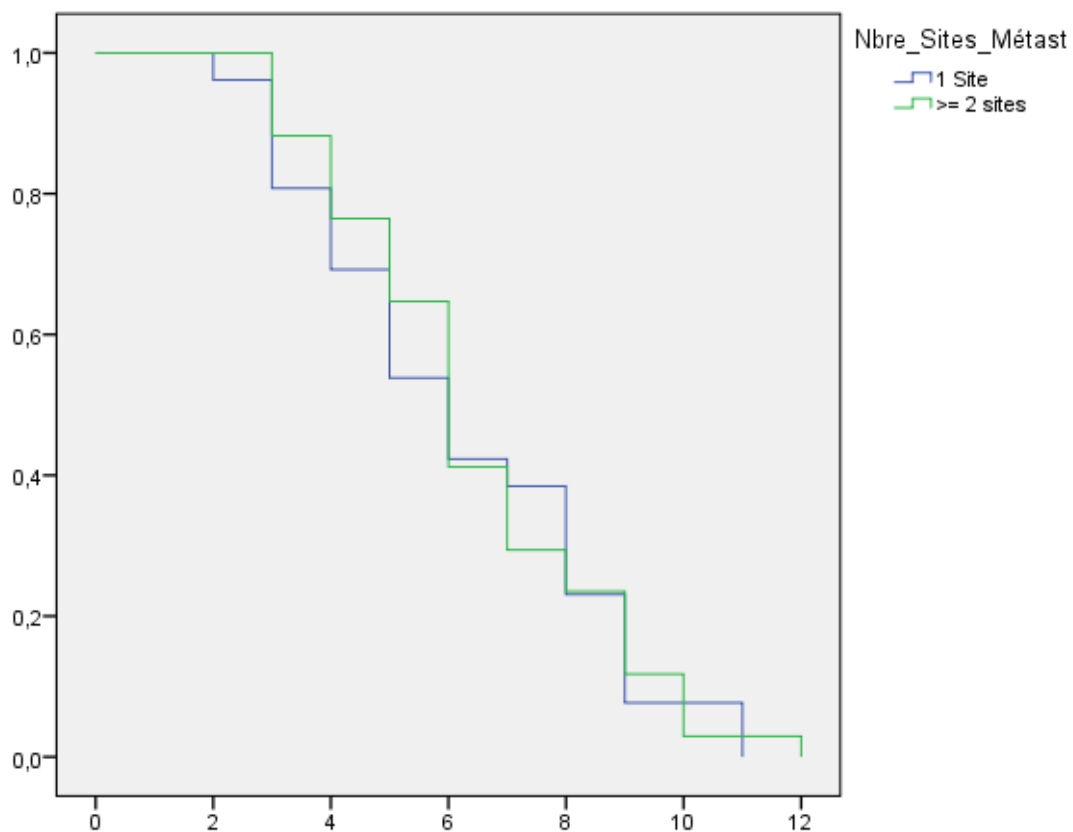


Figure 32 : Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction du nombre de sites métastatiques selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015.

Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-3-2- Le temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction du nombre de métastases

La comparaison du délai jusqu'à échec thérapeutique en fonction du nombre de métastases selon la méthode de Kaplan Meier, montre que la médiane est de 6 mois avec intervalle de confiance à 95 % [4,87 – 7,12[lorsque le nombre est moins de 4 métastases. Et elle est de 5 mois avec IC à 95 % [3,72- 6,27[lorsque le nombre est plus de 4 métastases mais non significative après le calcul du test de log rank, $p = 0,14$

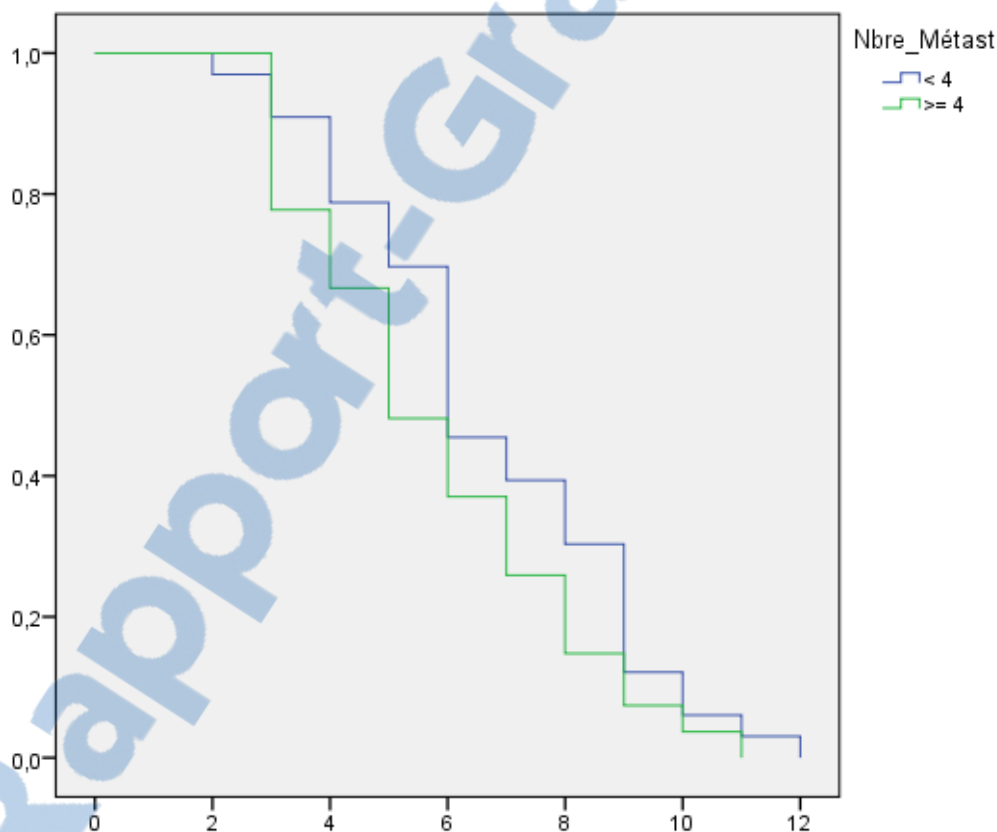


Figure 33 : Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction du nombre de métastases selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015.

Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3- 3-3- Le temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction de l'intervalle libre

L'analyse selon la méthode de Kaplan Meier montre une différence en faveur des patientes qui ont un intervalle libre inférieur ou égal à 2 ans mais non significative après le calcul du test de log rank, $p = 0,062$

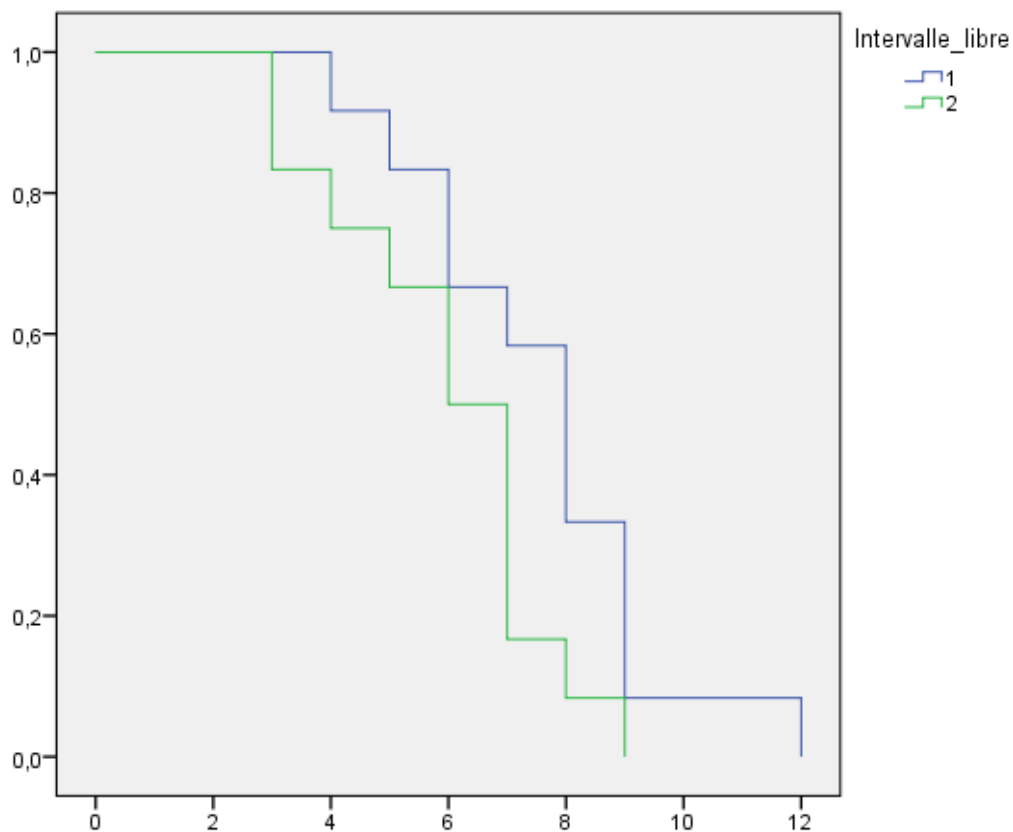


Figure 34 : Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction de l'intervalle libre selon la méthode de Kaplan Meier. Année 2013-2015.

Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-3-4- Le temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction des patientes chimio naïves et prétraitées :

Dans notre étude et selon la méthode de Kaplan Meier, le temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction des patientes chimio naïves et prétraitées, n'a pas montré de différence significative après le calcul du test de log rank, $p = 0,47$

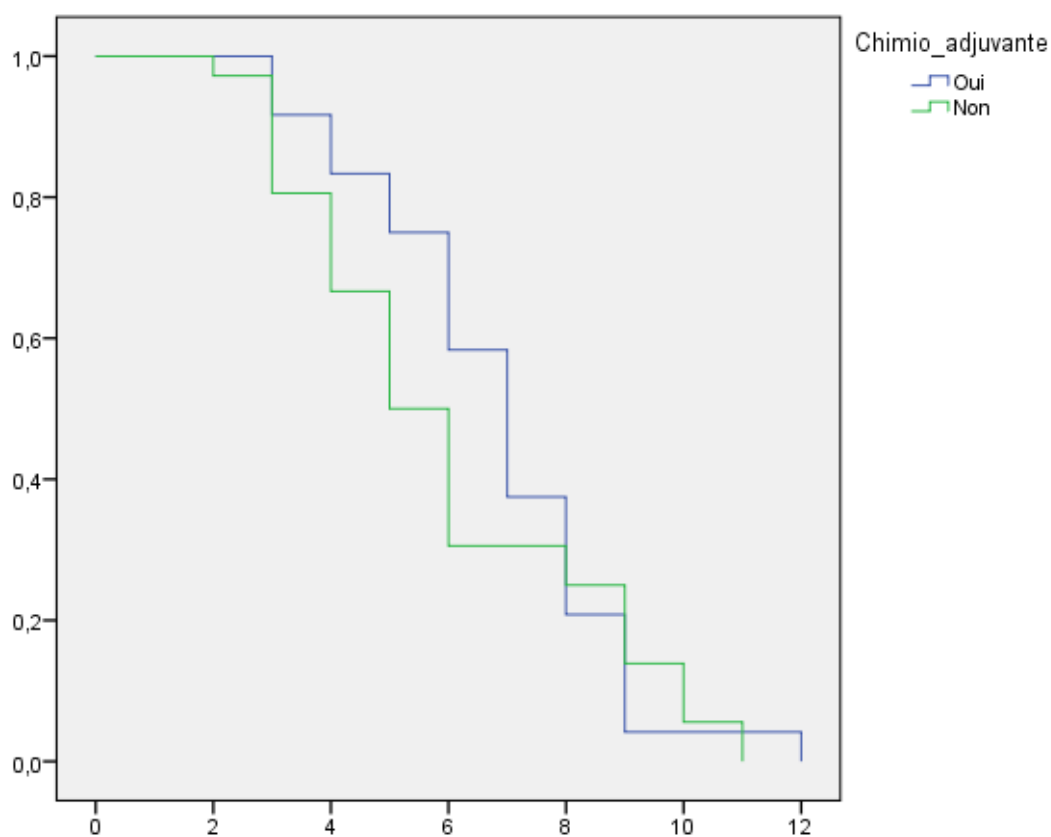


Figure 35 : Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction des patientes chimio naïves et prétraitées selon la méthode de Kaplan Meier.

Année 2013- 2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran



3-3-5- Le temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction des récepteurs hormonaux :

La comparaison n'a pas montré de différence statistiquement significative avec un $p = 0,33$.

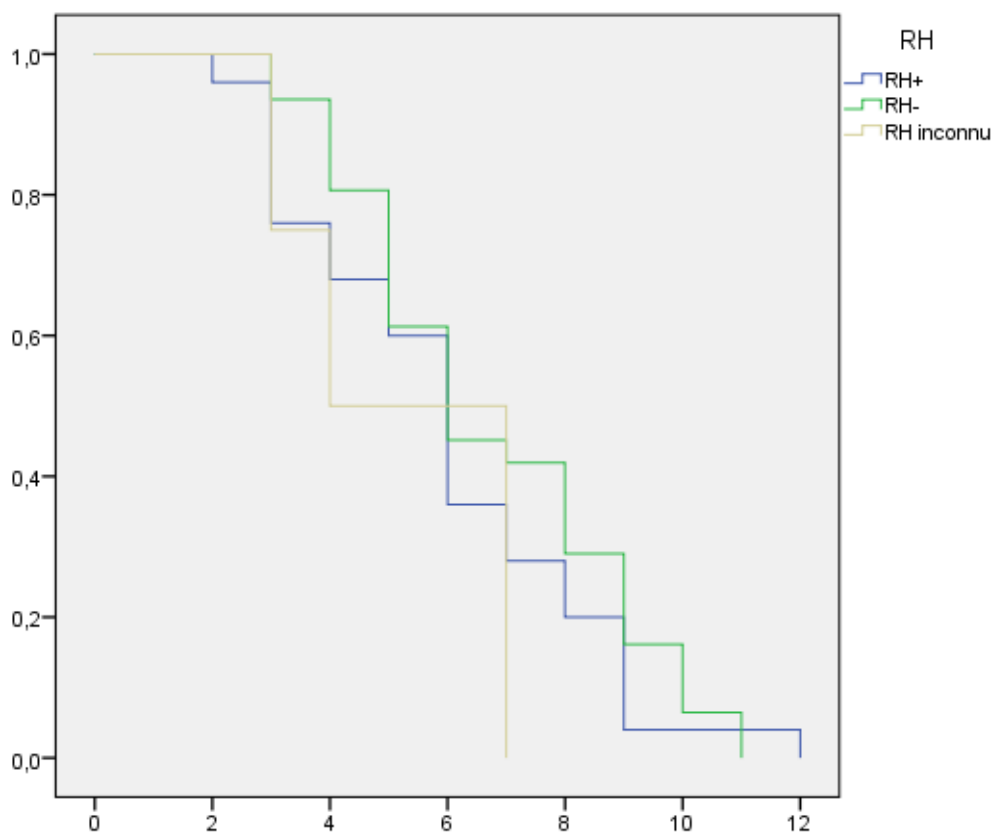


Figure 36 : Estimation du temps jusqu'à échec thérapeutique en fonction des récepteurs hormonaux selon la méthode de Kaplan Meier.

Année 2013- 2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-4-Survie globale :

La survie globale est définie comme étant le délai écoulé entre le début du traitement jusqu'à la date des dernières nouvelles.

Dans notre population d'étude et selon la méthode de Kaplan Meier, la survie globale est de 22 mois.

A 12 mois la probabilité de survie dans notre série d'étude est de 50 %.

A 17 mois, la probabilité de survie dans notre série d'étude est de 15 %.

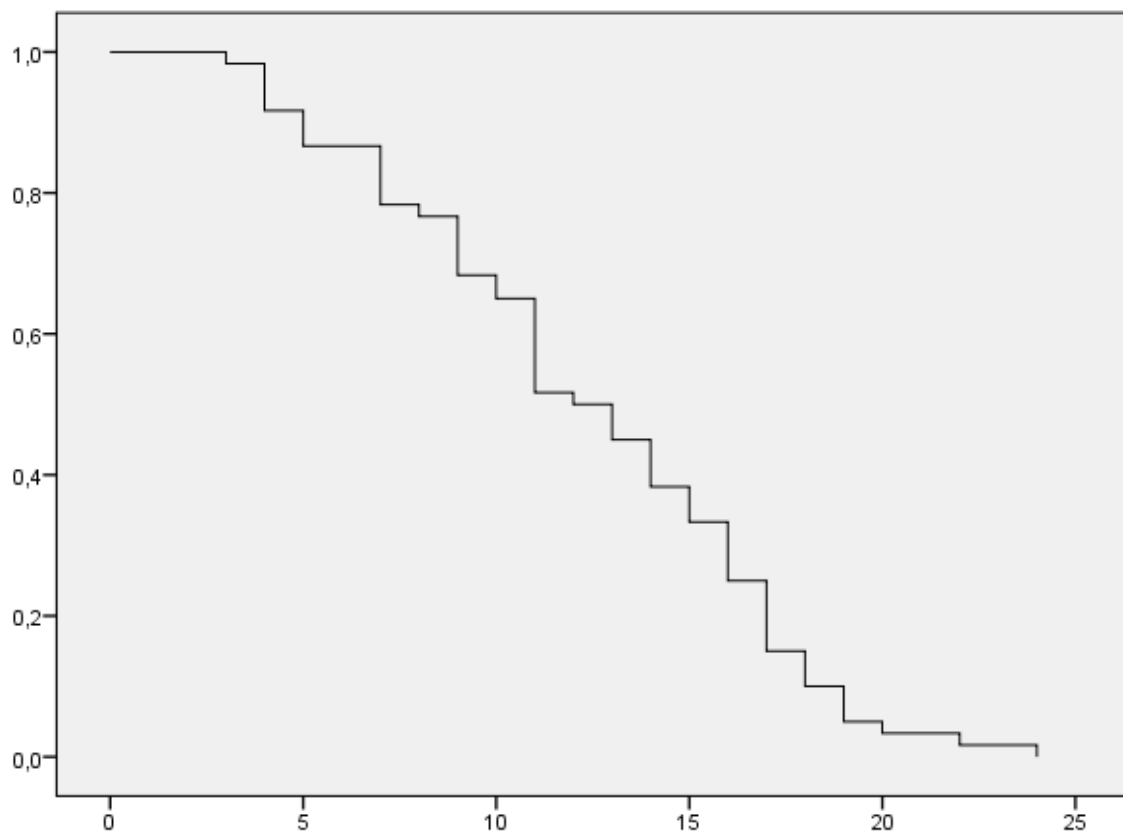


Figure 37 : Estimation de la survie globale selon la méthode de Kaplan Meier.

Année 2013- 2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-4 – 1- Survie globale en fonction du nombre de sites métastatiques :

Dans notre série d'étude et selon la méthode de Kaplan Meier, l'analyse de la survie globale en fonction du nombre de sites métastatiques n'a pas montré de différence statistiquement significative selon le test du log rank avec un $p = 0,91$

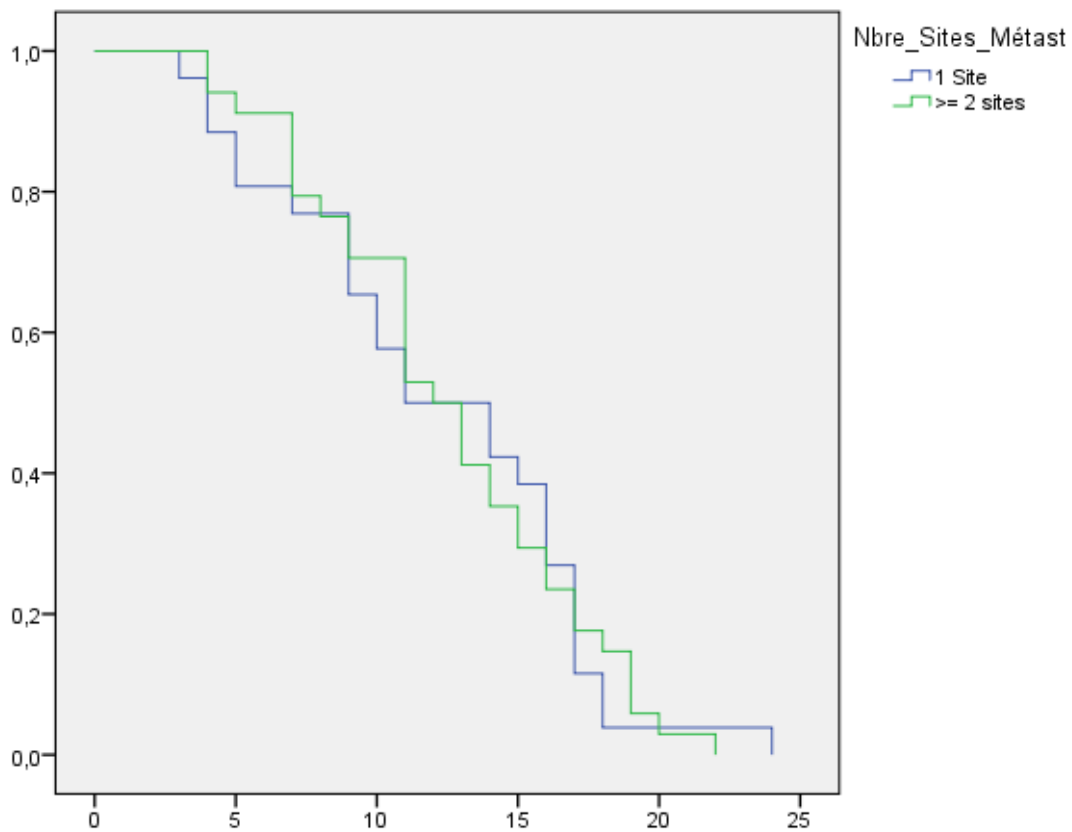


Figure 38 : Comparaison de la survie globale en fonction du nombre de sites métastatiques selon la méthode de Kaplan Meier.
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-4-2- Survie globale en fonction des récepteurs hormonaux :

L'analyse de la comparaison de la survie globale en fonction des récepteurs hormonaux selon la méthode de Kaplan Meier est statistiquement non significative après le calcul du test de log rank, un $p = 0,24$

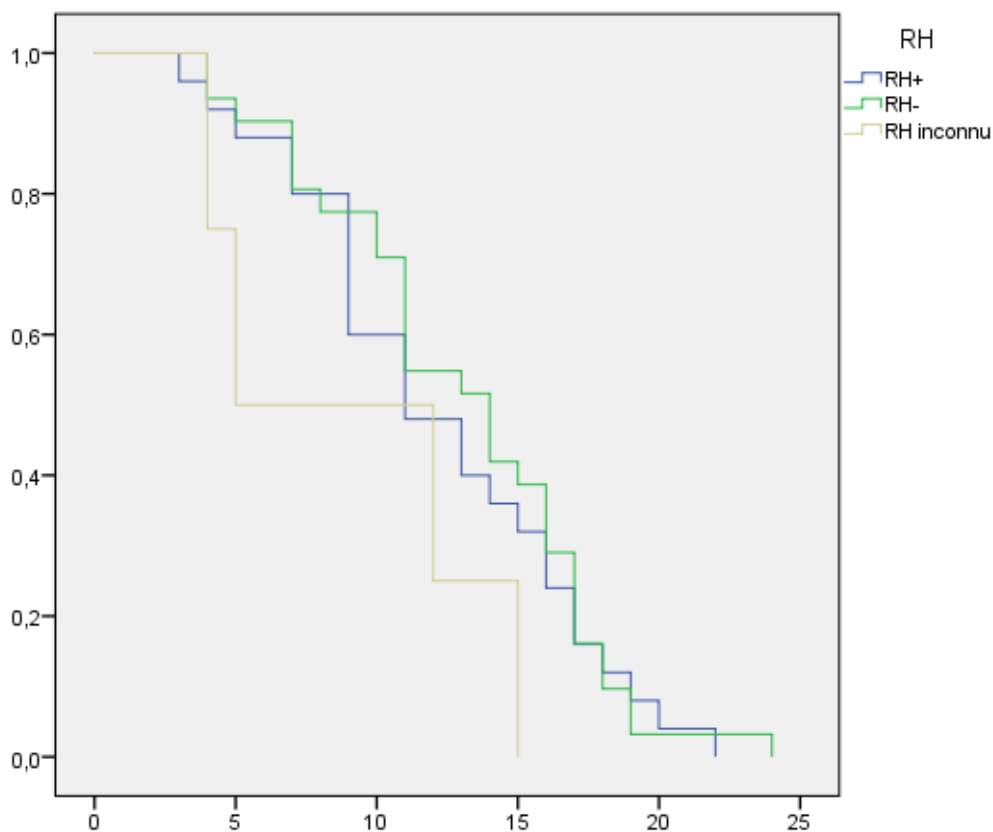


Figure 39 : Comparaison de la survie globale en fonction des récepteurs hormonaux selon la méthode de Kaplan Meier.
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

3-4-3- Survie globale en fonction de l'intervalle libre :

La comparaison de la survie globale en fonction de l'intervalle libre selon la méthode de Kaplan Meier et après le calcul du test de log rank est non significative, $p = 0,64$

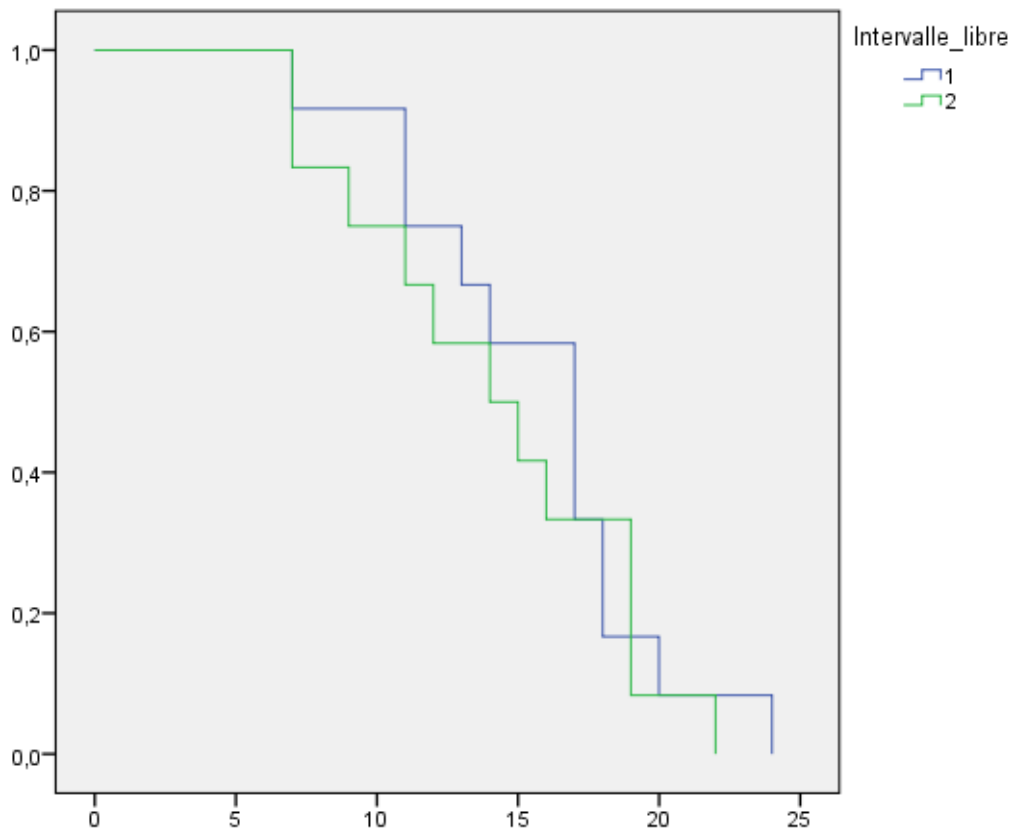


Figure 40 : Comparaison de la survie globale en fonction de l'intervalle libre selon la méthode de Kaplan Meier.
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

4- EVALUATION DE LA TOLERANCE

4-1- Toxicité hématologique

Dans notre étude on note que la leuco-neutropénie représente la principale toxicité hématologique.

Une neutropénie fébrile de grade 3- 4 est survenue chez 11 patientes ;

Une anémie de grade 3 est observée chez 3 patientes ;

Une Thrombopénie de grade 1-2 représente 16,7 %.

Tableau 26 : Tolérance hématologique dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Toxicité	G1-2		G3		G4	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Leucopénie	18	30 %	6	10 %	2	3,3 %
Neutropénie	22	36,7%	9	15 %	2	3,3 %
Anémie	9	15 %	3	5 %	-	-
Thrombopénie	10	16,7 %	-	-	-	-

4 - 2- Toxicité non hématologique

La toxicité non hématologique dans notre série est dominée par la toxicité digestive à type :

Des diarrhées de grade 1-2 et 3 survenues respectivement chez 16,7 % et 5 % des patientes ;

Des nausées et des vomissements de grade 1-2 et 3 ont été observés respectivement chez 23,3 % et 6,7 % des patientes ;

Des constipations de grade 1-2 et 3 ont été observées respectivement chez 11,7 % et 1,7 % des patientes.

Parmi les autres toxicités attribuables à ce protocole on a noté :

Un trouble du rythme cardiaque de grade 1-2 est marqué surtout par des palpitations sans aucune baisse de la fraction d'éjection ventriculaire.

Une asthénie de grade 1-2 chez 18,3 % et de grade 3 chez 3,3 %.

Tableau 27 : Tolérance non hématologique dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Toxicité	G1-2		G3		G4	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Diarrhée	10	16,7 %	3	5 %	-	-
Vomissement	14	23,3 %	4	6,7 %	-	-
Stomatite	8	13,3 %	1	1,7 %	-	-
Constipation	7	11,7 %	1	1,7 %	-	-
Neuropathie	6	10 %	1	1,7 %	-	-
Asthénie	11	18,3 %	2	3,3 %	-	-
Troubles du rythme cardiaque	21	35 %	-	-	-	-
Anorexie	9	15 %	-	-	-	-
Myalgie	10	16,7 %	3	5 %	-	-
Alopécie	8	13,3 %	1	1,7%	-	-

5 - EVALUATION DU BENEFICE CLINIQUE

L'évaluation du bénéfice clinique en fonction du statut OMS

Dans notre série, on a constaté une amélioration du statut de performance chez 18 patientes (33%), une stabilité chez 32 patientes (50%) et une aggravation chez 10 patientes (17%).

L'évaluation du bénéfice clinique en fonction du poids

Le poids a été évalué à partir de la première perfusion. Un gain pondéral $\geq 5\%$ a été obtenu chez 10 patientes (17 %), une stabilité du poids chez 48 patientes (80%) et une perte du poids chez 2 patientes (3%).

L'évaluation du bénéfice clinique en fonction de la symptomatologie

Dans notre série, 34 patientes soit 57 % recevaient des analgésiques en majorité des AINS, 17 patientes soit 28,5 % ont présenté une nette amélioration des symptômes. 10 patientes soit 16,8 % sont restées stables et une aggravation de la symptomatologie chez 7 patientes soit 11,8 %.

Tableau 28 : Evaluation du bénéfice clinique dans notre population d'étude
Année 2013-2015. Service d'oncologie médicale HMRU Oran

Variables	Nombre	%
Statut de performance OMS		
Amélioration	18	30%
Stabilité	32	53%
Aggravation	10	17%
Poids		
Gain $\geq$ 5%	10	17%
Stabilité	48	80%
Perte $\geq$ 5%	2	3%
Symptomatologie		
Amélioration	17	28,5%
Stabilité	10	16,8%
Aggravation	7	11,8%.

D / DISCUSSION

1- Profil épidémiologique

Notre étude porte sur une série de 60 patientes traitées par Vinorelbine - Trastuzumab dans le cancer du sein métastatique surexprimant HER2 neu

1-1- Les caractéristiques épidémiologiques descriptives

1-1-1-L'âge :

Dans notre série, l'âge moyen des patientes au diagnostic est $53,3 \pm 2,2$ ans (extrêmes: 34-73 ans), il est relativement élevé par rapport à l'âge moyen du registre de cancer d'Oran ⁽¹⁰⁾

40 % des cas surviennent avant l'âge de 50 ans alors que dans les pays occidentaux seulement 25 % des cancers surviennent avant 50 ans. ⁽⁴⁾

L'âge moyen au diagnostic dans les pays occidentaux est de 60 ans. ⁽²²⁴⁾

1-1-2- Le niveau d'instruction

La majeure partie des femmes dans notre population d'étude soit 69 % étaient des femmes au foyer dont 38 % étaient analphabètes et seulement 5 % ont un niveau supérieur. Ces résultats différents de ceux de la femme occidentale, qui est plutôt de niveau socioéconomique élevé. ^(233,222)

1-2- Les caractéristiques épidémiologiques analytiques

1-2-1- La ménarchie et âge au premier mariage

Dans la littérature, ces éléments constituent des facteurs de risque de cancer du sein. Dans notre série l'âge moyen de la ménarchie est de $13,47 \pm 1,1$ ans (extrêmes 12- 16 ans). 38 patientes soit 63,3 % ont eu une ménarchie précoce (avant 13 ans). Selon la littérature, la ménarchie précoce augmente le risque de survenue d'un cancer du sein. ^(11, 229)

L'âge moyen au premier mariage est de $21,4 \pm 2,9$ ans et la notion de mariage tardif n'est retrouvée que chez quatre patientes. Dans la littérature l'âge tardif au premier mariage est également un facteur de risque.

1-2-2-L'âge à la première grossesse

L'âge moyen à la première grossesse est de $23,29 \pm 2,5$ ans avec des extrêmes allant de 20 à 31 ans. Chez les 56 patientes qui ont enfanté, la première grossesse à terme était précoce (≤ 30 ans) chez 92,9 %, ce qui constitue un facteur protecteur.

Dans notre série, la parité moyenne est de 3,7 enfants vivants. La majorité des patientes sont des paucipares (72,4%), la notion de nulliparité n'a été retrouvée que chez deux patientes (3,4 %). Selon la littérature, le risque est supérieur chez les nullipares, il est augmenté de 50 % si la première grossesse survient après 30 ans tandis que le risque est diminué de 7% par enfant, à partir du deuxième enfant. (225-226)

1-2-3-Le statut ménopausique :

La ménopause précoce est un facteur protecteur du cancer du sein. Dans notre série, la majorité des patientes (60 %) sont ménopausées et (40 %) sont en activité ovarienne. L'âge moyen à la ménopause est de $48 \pm 1,4$ ans, la majorité des patientes étaient ménopausées à l'âge présumé.

1-2-4 -L'allaitement :

Selon la littérature, l'allaitement suffisant a un rôle protecteur contre le cancer du sein (228). Dans notre population d'étude, il était insuffisant dans la majorité des cas avec une moyenne de $5,55 \pm 1,04$ mois.

1-2-5- L'IMC (indice de masse corporelle) :

Selon les données de la littérature, l'obésité et le surpoids sont responsables d'environ 5 % de la mortalité par cancer du sein post-ménopausique ; cependant l'excès de poids n'a pas d'influence détectable dans les cancers pré ménopausiques. (229- 225)

La majorité des patientes de notre série sont en surpoids ou présentent une obésité

1-2-6- Les antécédents familiaux de cancer et de mastopathies :

Dans notre série d'étude, la notion de cancer dans la famille a été identifiée chez onze patientes soit 18,3 %.

Ces résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature où la fréquence de cancer familial varie de 5 à 10 %. (230)

Du fait de l'absence d'une politique de dépistage et de l'étude génétique dans notre pays, les lésions précancéreuses du sein ne sont pas décelées précocement. L'existence de mastopathie bénigne multiplie le risque de cancer du sein par 2 à 4. Cette notion a été retrouvée uniquement chez trois patientes soit (5 %) de notre population d'étude.

Tableau 29 : Résumé des principaux facteurs de risque de notre population d'étude

Année 2013-2015

Facteurs	% patientes	Risque Relatif *
Age > 50 ans	60 %	>4
Age à la ménarchie < 13 ans	63,3 %	1,5
Antécédents de cancer familial	18,3 %	2-4
Ménopause > 55 ans	1	2,5
Maladies fibrokystiques	5 %	>4

*Risque relatif d'après les données de la littérature

2 - Facteurs cliniques

2 -1- Le motif de consultation

Dans notre population d'étude, la découverte d'un nodule mammaire constitue le principal motif de consultation (50 % des cas), isolé ou associé à d'autres signes. Ces données rejoignent celles de la littérature. (54)

2-2- L'intervalle libre :

L'intervalle libre inférieur à 02 ans chez les patientes prétraitées en situation adjuvante est aussi un des critères d'agressivité de la maladie métastatique.

Dans notre série ; la moitié des cas prétraités soit 50 % avait un intervalle libre de moins de 02 ans

2-3- Le délai entre le diagnostic de métastase et l'inclusion :

Dans notre étude, le délai entre le diagnostic de métastase et l'inclusion dans le protocole thérapeutique était de $25,55 \pm 9,09$ (extrêmes 13 – 50 Jours). Ce qui reflète l'amélioration de la prise en charge multidisciplinaire.

2-4- L'état général (OMS) :

50 % des cas étaient en OMS 0 et 50 % en OMS 1

2-5- Siège de la tumeur primitive:

Dans notre série, le sein gauche est le plus atteint, retrouvé chez 31 patientes soit 51,7 %, le sein droit chez 28 patientes soit 46,7 % et atteinte des deux seins chez une patiente soit 1,7 %. Ces données rejoignent ceux de la littérature.

La répartition par quadrants retrouve une prédominance des quadrants supéro-externes.

2- 6 - La classification TNM

Il existe une corrélation entre la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire 35 % de nos patientes classées T4 avait un envahissement ganglionnaire. La taille tumorale et l'envahissement métastatique constituent des facteurs prédictifs de l'évolution métastatique.

2 - 7 – Les métastases :

Dans notre série, la localisation hépatique retrouvée chez 36 patientes soit 60 % vient au premier rang des localisations métastatiques suivie des localisations pulmonaires , osseuses et cutanées . Ces résultats ne correspondent pas à celle de la littérature. (202)

L'atteinte viscérale constitue une forme agressive de la maladie métastatique, dans notre étude l'atteinte des sites viscéraux est retrouvée chez 53 patientes soit 88 %, ce qui rejoint les résultats de l'étude Andersson et Ermelinda. (221,234)

Le nombre de métastases ≤ 4 est retrouvé chez 33 patientes soit 55 %.

3 - Facteurs histopronostiques :

Dans notre série d'étude le carcinome canalaire infiltrant était la forme prédominante chez 36 patientes soit 60 %, le carcinome lobulaire infiltrant représente 5 %. Ces données rejoignent ceux de la littérature. (37)

Le grade histopronostique III est le plus retrouvé chez 37 patientes soit 62 % et 31 patientes soit 51 % avaient des RE/RP négatifs. Ces deux facteurs constituent des éléments prédictifs de l'évolution métastatique dans notre série.

A l'admission le statut HER2 était positif chez 36 patientes et positif après la biopsie du site métastatique chez 24 patientes prétraitées en situation adjuvante. Dans la littérature le taux de discordance du statut HER2 est de 13,3% pour les récidives locorégionales et de 28,6% dans les récidives métastatiques. (231)

Les données de l'examen clinique et histologique de notre population d'étude nous permettent de conclure que la majorité de nos patientes présentent une maladie métastatique agressive.

Tableau 30 : Critères d'agressivité de la maladie métastatique de notre population d'étude.
Année 2013-2015

Critères	Maladie agressive % de patientes	Maladie non agressive % de patientes
Symptomatologie	57 %	43 %
Délai de rechute	< 2 ans 50 %	< 2 ans 50 %
Masse tumorale	Pluri métastatique (≥ 4) 45 %	Pauci métastatique (< 4) 55 %
Atteinte viscérale	88 %	12 %

4 – Analyse du protocole thérapeutique :

Nous avons administré 601 cycles avec un nombre moyen de $10,02 \pm 3,45$ cycles par patiente, la médiane est de 9 cycles avec des extrêmes de 4 à 19 cycles.

L'intervalle entre les cycles n'a pas été respecté en raison de la toxicité (hématologique). Plusieurs reports de cycles ont été faits, chez onze patientes soit (18,3%), sans aucune réduction de dose ni un arrêt de traitement.

La dose intensité correspond au rapport de la dose administré en mg/m^2 sur le nombre de semaines de traitement.

La dose intensité médiane de la Vinorelbine est de $49,9 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$ pour une dose intensité théorique de $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$ avec une dose intensité relative de 83,16%, expliquée par le retard d'administration de la vinorelbine de plus de 5 jours où parfois annulée dans 5,3 % en raison de la toxicité hématologique.

La dose intensité médiane du Trastuzumab est de $1,85 \text{ mg}/\text{kg} / \text{semaine}$ pour une dose intensité théorique de $2 \text{ mg}/\text{kg} / \text{semaine}$ avec une dose intensité relative de 92,5%, expliquée par le retard d'administration de plus de 3 jours en raison de la pénurie du produit.

L'association Trastuzumab - Vinorelbine a été étudiée en phase I, II et III, en première ligne métastatique. Ces deux produits appartiennent à des classes thérapeutiques différentes.

Une étude de phase II réalisée en 2002 par Chan. A évalué l'association Trastuzumab - Vinorelbine dans le cancer du sein en 1^{ère} ligne métastatique surexprimant HER2neu chez 69 patientes, le taux de réponse objective était 62,9 %, la médiane de survie sans progression était 9,9 mois.



Une deuxième étude de phase II réalisée en 2005 par Ermelinda De Mario ⁽²³⁴⁾ a évalué l'association Trastuzumab- Vinorelbine chez 50 patientes et dont les résultats étaient très satisfaisants avec des réponses objectives de l'ordre de 50 % et une survie sans progression de l'ordre de 9,6 mois avec une toxicité acceptable.

Une autre étude de phase III réalisée en 2010 par Michael Anderson compare l'association Docetaxel – Trastuzumab avec Trastuzumab - Vinorelbine dans le traitement de première ligne métastatique du cancer du sein HER2neu chez 284 patientes, l'âge médian était 56 ans et 57 ans respectivement, le taux global de réponse, était 73 % et 70 % respectivement et la médiane de survie sans progression dans le bras Vinorelbine – Trastuzumab était 15,3 mois.

Il a été difficile de comparer l'efficacité de notre protocole par rapport aux données de la littérature, ceci est dû au faible nombre d'études de l'association Trastuzumab – Vinorelbine.

Dans notre population d'étude, parmi les 60 patientes traitées par le protocole d'étude, une réponse complète était obtenue chez 10 patientes (16,7 %) et partielle chez 24 patientes (40 %). Le taux de réponse globale est de 56,7 %, la médiane de survie sans progression est de 8 mois, le temps jusqu'à échec thérapeutique était de 6 mois et une survie globale de 22 mois. Les résultats d'efficacité de notre étude restent dans la fourchette des essais de phase II en termes de taux de réponse objective (48- 86%), de temps médian jusqu'à progression (5,6- 16mois) et de médiane de survie (6 - 37 mois).

L'analyse de la survie sans progression par rapport au nombre de sites métastatiques, l'intervalle libre, patientes chimio naïves ou prétraitées, récepteurs hormonaux et tranche d'âge n'a pas montré aucune différence significative contrairement aux données de la littérature.

Tableau 31 : Essais randomisés de phase II et III étudiant la combinaison

Trastuzumab - Vinorelbine

Auteur Année	Type d'essai	Ligne de Trt	Schéma thérapeutique	Nbre patiente	RO	SSP	SG	Toxicité
JAHANZEB 2002	Phase II	1 ^{ère} ligne	Vinorelbine Trastuzumab	40	78 %	72 Semaine	non atteinte	neutropénie G 3-4 Pas de toxicité cardiaque
CHAN 2002	Phase II	1 ^{ère} ligne	Vinorelbine Trastuzumab	69	62,9 %	9,9 mois	23,7 mois	Neutropénie G 3-4 Neutropénie fébrile
Ermelinda De Mario 2005	Phase II	1 ^{ère} ligne	Vinorelbine Trastuzumab	50	50 %	9,6 mois	22,7 mois	Bonne tolérance
Bayo – calero 2008	Phase II	2 ^{ème} ligne	Vinorelbine Trastuzumab	52	58 %	7 mois	26 mois	Bonne tolérance
Andersson (Hernata) 2010	Phase III	1 ^{ère} ligne	Vinorelbine Trastuzumab Vs Docetaxel Trastuzumab	141 143	70% 73%	15,3 mois 12,4 mois	38 mois 35 mois	Leucopénie, nausée Leucopénie, digestive, asthénie
Notre série	Observa tionnelle	1 ^{ère} ligne	Vinorelbine Trastuzumab	60	56,7 %	8 mois	22 mois	Bonne tolérance

Toxicité de l'association Trastuzumab – Vinorelbine

Toxicité hématologique

Concernant la toxicité thérapeutique dans le protocole d'étude, la neutropénie a été l'effet secondaire le plus important, avec 36,7 % de grade 1-2 vs 15 % de grade 3. Ces résultats sont proches de ceux de Bayo – calero. (232)

La neutropénie fébrile n'a pas été signalée durant l'étude, s'expliquer par les mesures préventives préconisées consignant une surveillance régulière de la température et une antibiothérapie de large spectre systématique devant le moindre symptôme d'infection.

L'anémie de grade 3 a été retrouvée dans 5%.

Toxicité non hématologique

Il faut noter que les principales toxicités sont digestives, elles sont dominées par les nausées – vomissements de grades 1-2 et sont retrouvés dans plus de 23% et le grade 3 ne représente que 6,7%

La diarrhée de grade 1-2 a été retrouvée chez 10 patientes (16,7%) et 5 % de grade 3.

Dans notre série, aucune baisse de la fraction d'éjection ventriculaire n'a été signalée contrairement aux études internationales. (233,234)

E / CONCLUSIONS

Le cancer du sein métastatique est considéré comme une maladie chronique et incurable, avec actuellement des médianes de survie de 3 ans. La survie est influencée par plusieurs variables dépendant de la maladie elle-même (histologiques, moléculaires, génétiques) et de l'hôte (âge, le statut de performance, antécédents médicaux, tolérance au traitement). La prise en charge thérapeutique à ce stade est complexe et a évolué depuis les années 1990 avec l'arrivée de nouvelles molécules antinéoplasiques, améliorant la survie globale des patientes.

La découverte et l'utilisation dans la pratique clinique du trastuzumab, anticorps monoclonal humanisé anti-HER2, ont radicalement modifié l'histoire naturelle et le pronostic en situation métastatique.

Devant l'incidence élevée du cancer du sein dans notre pays de manière générale et la grande fréquence des formes métastatiques, une étude observationnelle a été menée au sein du service d'oncologie médicale de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran. Cette étude visait une évaluation de l'efficacité d'un protocole thérapeutique associant Trastuzumab – Vinorelbine par voie orale en 1^{ère} ligne métastatique dans le cancer du sein métastatique surexprimant HER2, réalisée entre juin 2013 et juin 2015, le premier objectif de ce travail consiste à évaluer la survie sans progression et le second objectif consiste à étudier la réponse objective, le temps jusqu'à échec thérapeutique, la survie globale et le bénéfice clinique.

L'âge moyen au diagnostic est de $53,3 \pm 2,2$ ans, il est relativement élevé par rapport à l'âge moyen du registre de cancer d'Oran

L'âge > à 50 ans, la ménarchie précoce, la notion de cancer dans la famille, la maladie fibrokystique, représentent les principaux facteurs de risque de notre population d'étude.

Le grade III et le statut hormonal négatif semblent être des facteurs prédictifs de la maladie métastatique.

L'atteinte viscérale représente le principal critère d'agressivité métastatique.

Le délai entre le diagnostic de métastase et l'inclusion était dans la majorité des cas inférieurs à 30 jours, ce qui reflète l'amélioration de la prise en charge multidisciplinaire.

Les résultats thérapeutiques de l'association Trastuzumab – Vinorelbine, en termes de survie sans progression, taux de réponse, temps jusqu'à échec thérapeutique et la survie globale rejoignent les données de la littérature

L'analyse de la survie sans progression en fonction de l'âge, l'intervalle libre, le site métastatique, nombre de métastases et le traitement antérieur, n'a pas montré une différence significative.

Le profil de toxicité est acceptable et sans effets secondaires majeurs. Les principales toxicités restent la neutropénie et la toxicité digestive à type de diarrhées et de vomissements.

D'autres études prospectives sur des échantillons de malades plus importants, pourraient apporter plus d'informations sur le sujet en termes de survie.

Le bénéfice et le risque du traitement en termes de survie et de qualité de vie doit être évalué à chaque étape.

Compte tenu des résultats de notre étude, le protocole Trastuzumab – Vinorelbine par voie orale reste aussi efficace que le protocole standard Trastuzumab – Docetaxel avec un meilleur profil de tolérance notamment chez les patientes multi - métastatiques, multi-tarées et âgées.

La prise en charge des patientes traitées pour cancer du sein doit être encore améliorée par l'établissement de réunion de concertation multidisciplinaire afin d'établir au préalable une stratégie thérapeutique adéquate et ceci dans le but d'assurer aux patientes le maximum de chances de survie notamment pour les sujets jeunes avec la meilleure qualité de vie possible.

F/ BIBLIOGRAPHIE

- 1-Tubiana M , Chauvel P , Renaud A (1975) Vitesse de croissance et histologie naturelle du cancer du sein .Bull Cancer 62 :341- 58
- 2-Koscielny S , Tubiana M , Le MG (1984) Breast Cancer . Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination. Br J Cancer 49:709-15.
- 3-Koscielny S , Tubiana M , Valleron A J (1985) A simulation model of the natural history of human breast cancer . Br J Cancer 52 : 515 - 24.
- 4- Jemal.A, siegel. R et col. Cancers statistics 2006 C.A cancer journal clinical 2006 ; 56 :106-130.
- 5-Estimated age – standardised incidence and mortality rates. Globocan 2012 (IARC).
- 6-Estimated incidence, mortality and 5 year prevalence ASR (W) and proportions per 100000. France, Globocan 2012.
- 7- Estimated age – standardised incidence and mortality rates. USA. Globocan 2012 (IARC).
- 8-Incidence and mortality data for all ages, 5 year prevalence for adult population only: ASR (W) and proportions per 100000; Algeria. Globocan 2012.
- 9-N. Midoun IIème Journée d'oncologie médicale de l'hôpital militaire d'Oran 21 Novembre 2015 Oran . Communication orale.
- 10-Mokhtari. L, Midoun. N et col : Registre du cancer d'Oran, 18eme Rapport, Décembre 2010, Résultat de l'année 2009.
- 11-Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001 ; 2 : 133-40.
- 12-Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 1047-59.
- 13-Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. 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. *Lancet* 1996 ; 347 : 1713-27.
- 14-Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal

results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-33.

15-Layde PM, Webster LA, Baughman AL, *et al.* The independent Association of parity, age at first full term pregnancy, and duration of Breast feeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* 1989 ; 42 : 963-73.

16-Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001; 12 : 491-500.

17-Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breast feeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with Breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002 ; 360 : 187-95.

18-Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Ann Epidemiol* 2002 ; 12 : 435-44.

19-Masaaki Kawai, Kathleen E. Malone, Mei-Tzu C. Tang, Christopher I. Active smoking and the risk of estrogen receptor-positive and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. Article first published online: 10 FEB 2014

20-Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 1234-45.

21-Boice JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1996 ; 1 (suppl) : 29-34.

22-Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Publ Health* 1996 ; 17 : 47-67.

23-Ford D, Easton DF, Stratton M, *et al.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 676-89.

- 24-Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, *et al.* Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. *Clin Breast Cancer* 2000 ; 1 : 57-63.
- 25-Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:149 – 54.
- 26-Tabar L, Fagerberg CJ, Gad A, Baldetorp L, Holmberg LH, Grontoft O. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: randomised trial from the breast cancer screening work-ing group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *Lancet* 1985;1: 829–32.
- 27-Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T. Swedish two county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during three decades. *Radiology* 2011;260:658–63.
- 28-Ceugnart L, Deghaye M, Vennin P, Haber S, Taieb S. Dépistage organisé du sein : des éléments de réponse aux controverses récurrentes. *J Radiol* 2014;95:357–62.
- 29-Saarenmaa I, Salminen T, Geiger U, Heikkinen P, Hyvärinen S, Isola J et al. The effect of age and density of the breast on the sensitivity of breast cancer diagnostic by mammography and ultrasonography. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:117-23
- 30-Lehman CD., Blume JD, Weatherall P et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005;103:1898-1905
- 31-Skaane P, Bandos AI, Eben EB, Jebsen IN, Krager M, Haakenaasen U. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology* 2014;271: 655–63.
- 32-Kopans DB. Digital breast tomosynthesis: a better mammogram. *Radio-logy* 2013;267:968–9.
- 33-Rafferty EA, Park JM, Philpotts LE, Poplack SP, Sumkin JH, Halpern EF. Assessing radiologist performance using combined digital mammography and breast tomosynthesis compared with digital mammography alone: results of a multicenter, multireader trial. *Radiology* 2013;266:104–13.

- 34-Dromain C, Balleyguier C, Muller S, Mathieu MC, Rochard F, Opolon P. Evaluation of tumor angiogenesis of breast carcinoma using contrast- enhanced digital mammography. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187: 528–37.
- 35-Diekmann F, Bick U. Tomosynthesis and contrast-enhanced digital mammography: recent advances in digital mammography. *Eur Radiol* 2007;17:3086–92.
- 36-Jochelson MS, Dershaw DD, Sung JS, Heerdt AS, Thornton C, Moskowitz CS. Bilateral contrast-enhanced dual-energy digital mammography: feasibility and comparison with conventional digital mammography and MR imaging in women with known breast carcinoma. *Radiology* 2013;266: 743–751.
- 37-World Health Organisation. Histological typing of breast cancer. 2ème Ed Encyc Med Chir Gynécologie.810- F 1998 .10p
- 38-Bloom HJG , Richardson WW , Histological grading and prognostic in breast cancer .*Br J Cancer* 1957;11:359-66.
- 39-Le Doussal V, Tubiana-Hulin M , Friedman S et al. prognostic Value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson(SBR). *Cancer* 1989;64:1914-21.
- 40-Elston CW, Ellis LO. Pathological prognostic factors in breast Cancer : The value of histological grade in breast cancer : experience from a large study with long-term Follow-up.*Histopathology* 1991;19:403-10.
- 41-Elledge R, Green S , Pugh R et al . Estrogen receptor and progesterone receptor , by ligand binding assay compared with ER, PgR and Ps2 , by immunohistochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer : a Southwest oncology Group Study.*Int J Cancer* 200;97:111-7.
- 42-Harvey J , Clark G , Osborne K et al. Estrogen receptor status by immunochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer *J Clin Oncol.* 1999;17:1474-82.
- 43-Romain S, Formento JL, Guirou O et al (1994). Determination of œstrogen receptors by enzyme immuno assay. Technical differences between laboratories and their consequences. *Eur J Cancer* 30 A: 740-6.

- 44-Pertschuk LP, Feldman JG, Kim YD et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in paraffin embedded tissues with ERID5 predicts breast cancer endocrine response more accurately than H222 Spg in frozen sections or cytosol-based ligand-binding assays *cance* 1996;77: 2514-9.
- 45-Pertschuk LP, Axiotis CA. Steroid Hormone Receptor Immunohistochemistry in Breast Cancer: Past, Present and Future. *Breast J*. 1999;5:3-12
- 46-Burstein HJ, The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers, *New Engl J Med* 2005; 353: 1652-1654.
- 47-Holbro T, Civenni G, Hynes N. The erbB receptors and their role in cancer progression. *Exp Cell Res* 2003;284:99–110.
- 48-Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer : A direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000;18:3651-64.
- 49-Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747–52.
- 50-Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869–74.
- 51-Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418–23.
- 52-Garcia-Closas M, Troester MA, Qi Y, Langerod A, Yeager M, Lissowska J, et al. Common genetic variation in GATA-binding protein 3 and differential susceptibility to breast cancer by estrogen receptor alpha tumor status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2269–75.
- 53-Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol* 2006;19:264–71.
- 54-Mathelin. B. Gairad et col. Examen clinique du cancer du sein. *Encyclopédie Médicale et chirurgicale* ; 865.C10. 1997.11P.

- 55-M. Legal . G.Chavanne. D.Pellier. valeur diagnostique des microcalcifications groupées découvertes par mammographie à propos de 227 cas avec vérification histologique et sans tumeur. Bull cancer 1984(71) : 57-64.
- 56-Balu- Maestro C. Imagerie Résonance Magnétique du sein. J Radiol 2001 ;82 :17-26.
- 57-Zaidela A, Zilhadt P, Voillemot N, Cytologic diagnosis by fine needle sampling without aspiration. Cancer 1987; 59: 1201 – 5
- 58-Ciatto S, Brancato B, Risso G et al. Accuracy lymph nodes as a triage test in breast cancer staging. Breast Cancer Res treat. 2007 May;103(1):85-91.
- 59-D.Ranchère. B.Vince. Fontanière et M. labadie . Cytologie mammaire. Encyc Med Chir Gynécologie. 810-F 1998.10 P.
- 60-Wallis M, Tradivon A, Helbich T, Schreer I , Eurpean Society of Breast Imaging. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. Eur Radiol 2007;17:581-8.
- 61-Al Sarakbi W, Worku D, Escobar PF, Mokebel K. Breast papillomas: current management with a focus on a new diagnostic and therapeutic modality. (2006, January 17). International Seminars in Surgical Oncology (ISSO). London, UK: Biomed Central Ltd. 3(1): 10.1186/1477-7800-3-1.
- 63-Khatcheressian JL. Wolff AC. Smith TJ. Grunfeld E. Muss HB. Vogel VG, et al. American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. J Clin Oncol 2006;24:5091-7.
- 64-Durand M. Bonichon F et col. Bilan préthérapeutique des cancers du sein. Bremond Ed. Paris 1982.
- 65-Bilan Préthérapeutique des Cancers du Sein. Brenand Comite Cancer 2001 ; 145-156.
- 66-Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaeli C et al. (1996) Indications for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow up. Breast cancer Res Treat 37: 121-65
- 67-Vander Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS et al. 18F-2- fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. J Clin Oncol, 2004 ; 22 : 1 253-9.

- 68-Groheux D, Moretti JL, Baillet G et al. Effect of (18) F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008 ; 71 : 695-704.
- 69-Fuster D, Duch J, Paredes P et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J Clin Oncol*, 2008 ; 26 : 4746-51.
- 70-Isasi CR, Moadel RM, Blafox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat*, 2005 ; 90 : 105-12.
- 71-Rousseau C, Devillers A, Sagan C et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 2006 ; 24 : 366-72.
- 72-Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000; 18: 1676-88.
- 73-Treilleux I, A Bremond. Facteurs pronostiques. *Maladies du sein*. Edition Masson ISBN 2004 pp 86-87.
- 74-Krag D., Weaver D., Ashikaga T. et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998 ; 339 (14) : 941-6.
- 75-Koscielny S., Tubiana M., Lê M.G. et al. Breast cancer : relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984 ; 49 : 709-15.
- 76-Rosen P.P., Groshen S., Kinne D.W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma : analysis of 767 T1N0M0 / T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 (11) : 2090-100.
- 77-Contesso G., Mouriessé H., Friedman S. et al. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer : a study of 1 010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 (9) : 1378- 86.

- 78-Nixon AJ, Schnitt SJ, Gelman R, Gage I, Bornstein B, Hetelekidis S et al. Relationship of tumor grade to other pathologic features ant to treatment outcome of patients with early stage breast carcinoma treated with breastconserving therapy. *Cancer* 1996 ; 78 : 1426-1431
- 79-Pinder SE, Murray S, Ellis IO, Trihia H, Elston CW, Gelber RD. The importance of the histologic grade of invasive breast carcinoma and response to chemotherapy. *Cancer* 1998 ; 83 : 1529-1539
- 80-Fisher B., Redmond C., Fisher E.R., Caplan R. Relative work of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients : findings from the National Surgical Adjuvant Breast and bowel Project protocol B-06. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 (7) : 1076-87.
- 81-Mc Guire W.L., Clark G.M. Prognostic factors for recurrence and survival in axillary node-negative breast cancer. *J Steroid Biochem* 1989 ; 34 (1-6) : 145-8.
- 82-Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Polychemotherapy for early breast cancer : an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998 ;352 : 930-42.
- 83-De La Rochefordière A., Asslain B., Campana F. et al. Age prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993 ; 341 : 1039-43.
- 84-Héry M., Teissier E., Ramaiola A. et coll. L'âge inférieur ou égal à 40 ans est-il une contre-indication au traitement conservateur ? Étude de 141 cas sans atteinte axillaire (N-). *Cancer Radiother* 1998 ; 2 (5) : 484.
- 85-Azzopardi J.G. Problems in breast pathology. In : Major problems in pathology. WB Saunders ed. London 1979; 2 : 2.
- 86-Contesso G., Bertin S., Mathieu M.C. et coll. Anatomie pathologique des cancers mammaires. *Encycl Med Chir* 1991 ; 865 (B 10) : 1-17.
- 87-Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: asystematic review. *Lancet* 1999 ; 353 : 1119-1126
- 88-M Hery. T Ramaioli et col. Facteurs pronostiques des cancer du sein sans envahissement ganglionnaire axillaire pN0. *Onvologie* 2002 ; 2 : 255 ;261

89-Keshgegian AA, Cnaan A. Proliferation markers in breast carcinoma: mitotic figure count, S-phase fraction, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67 and MIB-1. *Am J Clin Pathol* 1995 ; 104 : 42-49

90-Remvikos Y., Mosseri V., Asselain B. et al. S-phase fractions of breast cancer predict overall and post-relapse survival. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 (4) : 581-6.

91-Hedley DW, Clark GM, Cornelisse CJ, Killander D, Kute T, Merkel D. DNA cytometry consensus conference. Consensus review of the clinical utility of DNA cytométrie in carcinoma of the breast (review). *Breast Cancer Res Treat* 1993 ; 28 : 55-59

92-Wenger CR, Clark GM. S-phase fraction and breast cancer: a decade of experience (review). *Breast Cancer Res Treat* 1998 ; 51 : 255-265

93-Angiogénèse et cancer du sein . Facteurs prédictifs de réponse aux anti-angiogéniques. 11^{ème} cours francophones supérieurs sur le cancer du sein du 14 au 17 Janvier 2009

94-Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 966-978

95-Heimann T, Ferguson D, Powers C, Recant WM, Weichselbaum RR, Hellman S. Angiogenesis as a predictor of longterm survival for patients with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 1764-1769

96-Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1-8

97-Axelsson K, Ljung BM, Moore DH 2nd, Thor AD, Chew KL, Edgerton SM et al. Tumor angiogenesis as a prognostic assay for invasive ductal breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 997-1008

98-Slamon D.J. et al. Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* 1987 ; 235 : 177-82.

99-Nieto Y., Nawaz S., Cagnoni P.J. et al. Overexpression of Her 2/Neu (H2N), but not P53 mutations is a poor prognostic factor of high-risk

primary breast cancer (HRPBC) treated with high- dose chemotherapy (HDC) and autologous stem-cell transplant (ASCT). Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 : abstr. 290.

100-Siegel R.S., Kothary N., Johnson M. et al. Analysis of 512 breast cancer in which Her2/Neu assessment was performed. Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 : abstr. 312.

101-Gancberg D., Lespagnard L., Rouas G. et al. Routine evaluation of Her-2/Neu amplification and overexpression in breast cancer : correlation with grade, proliferation and E-cadherin expression. Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 : abstr. 2397.

102-Niskanen E., Franssila K., Blomqvist C. et coll. The prognostic role of histological grade and c-erbB-2 oncogene amplification in primary tumors of metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1992 ; 11 (74) : S82 (abstr. 427).

103-Thor A.D., Berry D.A., Budman D.R. et al. ErbB-2, P53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. J Nat Cancer Inst 1998 ; 90 (18) : 1346-60

104-Elledge RM, Green S, Howes L, Clark GM, Berardo M, Allred DC et al. bcl-2, p53, and response to tamoxifen in estrogen receptor- positive metastatic breast cancer: a southwest oncology group study. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 1916-1922

105-Visscher DW, Sarker F, Tabaczka P, Crissman J. Clinicopathologic analysis of bcl-2 immunostaining in breast carcinoma. Mod Pathol 1996 ; 9 : 642-646

106-Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 ; 63 : 181-187

107-Mauriac L et al. Facteurs pronostiques de l'évolution de la maladie locorégionale ou métastatique et facteurs prédictifs de la réponse au traitement. SOR 2001 ; page 90-105.

108-Chang J, Clark GM, Allred DC et al. (2003) Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 97: 545-53

- 109-Dhodapkar MV, Ingle JN, Cha SS et al. (1996) Prognostic factors in elderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: an analysis of patients entered on four prospective clinical trials. *Cancer* 77: 683-90
- 110-Koenders PG, Beex LV, Langens R et al. (1991) Steroid hormone receptor activity of Primary human breast cancer and pattern of first metastasis. The Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 18: 27-32
- 111-Lionetto R, Pronzato P, Bertelli GF et al. (1986) Survival of patients with relapsing breast Cancer: analysis of 302 patients. *Oncology* 43: 278-82
- 112-Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ et al. (1998) Eastern Cooperative Oncology Group randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J Clin Oncol* 16: 1669-76
- 113-Insa A, Lluch A, Prosper F et al. (1999) Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 56: 67-78
- 114-Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC et al. (2000) Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 59:271-8
- 115-Manders K, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ et al. (2006) Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group. *BMC Cancer* 6: 179
- 116-Butow PN, Coates AS, Dunn SM (2000) Psychosocial predictors of survival: metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 11: 469-74
- 117-O'Brien ME et al Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl versus conventional doxorubicin for first line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*;2004.15(3): p 440-9.
- 118-Batist G et al Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome – encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*; 2001.19(5): p 1444-54
- 119-Ja .Sparano. Cytotoxic therapy and other non hormonal approaches for the treatment of metastatic breast cancer : In breast Cancer (Prognostis, treatment and Prevention) Eds Jr Pasqualini 2002 Pp 417-472.

120-R. Parideans et col. Paclitaxel versus Doxorubicin as first line single agent chemotherapy for metastasis breast cancer. Journal of Clinical Oncology 2000; 18: pp 724- 733

121-Seidman AD, et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clinical Oncol 1995 ; 13 :2575-2581.

122-S.Chang et col. Prospective randomized trial of Docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. Journal of clinical Oncology. Volume 17 N° 8, 1999: pp 2341-2354.

123-J M.Nabholtz . JR . Makey. M Smylie et col. Phase II study of docetaxel doxorubicin , and cyclophosphamide as a first line chemotherapy for metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology . Jan 15 2001: pp 314-321.

124-Janssen J et al. Doxorubicin and Paclitaxel versus Fluorouracil,Doxorubicin, and cyclophosphamide as first line therapy for women with Metastatic Breast Cancer. Final Results of a Randomized phase III Multicenter Trial J Clin Oncol 2001(19),6:1707-1715.

125-J Bonneterre et col. Epirubicine - docetaxel (ET) versus 5 Fluorouracile-Epirubicine - Cyclophosphamide (FEC) combination as a first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res treatment 2001; 69: 215. Abstract 137.

126-O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracyclines - pretreated patients with advanced breast cancer : Phase III trial results. J clin oncol 2002 ; 20 (12):2812-23.

127- Chun JH, Lee HG, Lee ES, Kim E, Oh JH, Ro J. Frontline docetaxel(T) / capecitabine (X) combination therapy in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) : a phase II study. Proc.Am.Soc. Clin. Oncol. 2004;23: abstract 778.

128-Martín M, Ruiz A, Muñoz M, Balil A, García-Mata J, Calvo L, Carrasco E, Mahillo E, Casado A, García-Saenz JA, Escudero MJ, Guillem V, Jara C, Ribelles N, Salas F, Soto C, Morales-Vasquez F, Rodríguez CA, Adrover E, Mel JR; Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the

phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. *Lancet Oncol.* 2007 Mar;8(3):219-25.

129-Ahn JH, Kim SB, Kim TW, Ahn SH, Kim SM, Park JM et al. Capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane. *J.Korean Med.Sci.* 2004 ; 19(4):547-53.

130-Ghosn M, Farhat F, Kattan J, His P, Gasmi J. Final results of a phase II study of vinorelbine in combination with capecitabine as first line chemotherapy for metastatic breast cancer (MBC). *Proc. Am. Soc.Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 270.

131-Xu B, Tian L, Wu Q, Zhou M, Wang H, Tong Z et al. Capecitabine (X) combined with vinorelbine (V) in Chinese patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 741.

132-Estevez LG, Batista N, Sanchez-Rovira P, Velasco A, Domine M, Lobo F et al. Phase II study with the combination of capecitabine (C) and vinorelbine (V) in metastatic breast cancer (MBC) previously treated with anthracyclines and taxanes. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2004 ; 23:abstract 748.

133-Stuart N, Bishop JL, Johnson SRD, Smith IE, O'Brien M, Whipp EC et al. Vinorelbine and capecitabine (VX) for advanced breast cancer- a phase II study showing good activity and potential for further development. *Proc. Am. Soc. Clin.Oncol.* 2003 ; 22:abstract 183.

134-Del Mastro L, Venturini M, Lionetto P et al. Accelerated- intensified cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil (CEF) compared with standard CEF in metastatic breast cancer patients: results of a multicenter, randomized phase III study of the Italian Gruppo Oncologico Nord- Ouest-Mammella Inter Gruppo Group. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2213-21

135-Fountzilas G, Papadimitrou C, Dafni U et al. Dose-dense sequential chemo-therapy with epirubicin and paclitaxel versus the combination, as first-line chemotherapy, in advanced breast cancer: a randomized study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2232-9.

136-Biron, P., et al., Pegase 03 : a prospective randomized phase III trial of FEC with or without high- dose thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation in first- line treatment of metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant*, 2008.41(6):p.555-62.

- 137-Kroger, N., et al., Randomized trial of single compared with tandem high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation in patients with chemotherapy-sensitive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006 .24 (24):p.3919-26.
- 138-Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: lessons learned and future directions. *Clin Cancer Res* 2003;9(14):5078–84.
- 139-Fujita T, Doihara H, Kawasaki K, et al. PTEN activity could be predictive marker of trastuzumab efficacy in the treatment of ErbB2-overexpressing breast cancer. *Br J Cancer* 2006;94:247–52.
- 140-Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2- positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5838–47.
- 141-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 Feb 1;20(3):719-26.
- 142-Baselga J, Carbonell X, Castaneda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II study of efficacy, safety, and pharmacokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule. *J Clin Oncol*. 2005 Apr1; 23 (10):2162-71.
- 143-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 Sep;17(9):2639-48.
- 144-Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *The New England journal of medicine*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
- 145-Marty M, Cognetti D, Maraninchi D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor-2 positive metastatic breast cancer M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4265-74.

146-Seidman,AD., et al., Randomised phaselli trial of weekly compared with every-3- weekspaclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for ail HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors :final results of cancer and leukemia Group B protocol 9840. J Clin Onco,2008.26(10):p.1642-9.

147-Jones, SE., et ai., Randomised phase 1H study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer .J Clin Oncol , 2005.23(24) :p5542-5 1.

148-Leyland- Jones, B., et al., Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administere every three weeks in combination with paclitaxel. J Clin Oncol, 2003.21(21):p.3965-71.

149-Burstein HJ, Keshaviah A, Baronet AD et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: The trastuzumab and vinorelbine or taxane study. Cancer 2007;110:965-72.

150-Esteve FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Puzstai L, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2- overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002 Apr 1;20(7):1800-8.

151-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.

152-Seidman AD, Fornier MN, Esteve 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 May 15;19(10):2587-95.

153-Pegram MD, Pienkowski T, Northfelt DW, Eiermann W, Patel R, Fumoleau P, et al. Results of two openlabel, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2- positive advanced breast cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2004 May 19; 96 (10) : 759-69.

154-Ruiz M, Salvador J, Bayo J, Lomas M, Moreno A, Valero M, et al. Phase-II study of weekly schedule of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin followed by a week off every 28 days for HER2+ metastatic breast cancer. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2008 Nov;62(6):1085-90.

155-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 Sep 1;25(25):3853-8.

156-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 Aug 1;25(22):3246-50.

157-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 Aug 1;21(15):2889-95.

158-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 -7.

159-Bartsch R, Wenzel C, Pluschnig U, Hussian D, Sevela U, Locker GJ, et al. Oral vinorelbine alone or in combination with trastuzumab in advanced breast cancer : results from a pilot trial. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2006 May;57(5):554-8.

160-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 Dec; 18(12): 1969-75.

161-Infante JR, Yardley DA, Burris HA, 3rd, Greco FA, Farley CP, Webb C, et al. Phase II trial of weekly docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab in the first-line treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2009 Feb;9(1):23-8.

162-O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, Kimmel G, Ratnam S, Pippen JE. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clinical breast cancer*. 2004 Jun; 5(2): 142-7.

163-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 chemotherapy and pharmacology*. 2008 Oct;62(5):903-10.

164-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. *Clinical breast cancer*. 2008 Apr;8(2):178-86.

165-von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh F E et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/ breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009;27 (12):1999-2006.

166-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): 2733-43.

167-Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu C G 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):533-43.

168-Scaltriti M, Verma C, Guzman M, Jimenez J, Parra J L, Pedersen K et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. *Oncogene* 2009;28(6):803-14.

169-Xia W, Liu LH, Ho P, Spector N L. Truncated ErbB2 receptor (p95 Erb B 2) is regulated by heregulin through heterodimer formation with Erb B3 yet remains sensitive to the dual EGFR/ErbB2 kinase inhibitor GW572016. *Oncogene* 2004;23(3):646-53

170-Emilia. ASCO 2012; Clinical Trials. gov. NCT 00829166.

171-Baselga J, Cortés J, Kim S B, Im SA, Hegg R, Im YH et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(2):109-19.

172-André F, O'Regan R, Ozguroglu M et al. Everolimus for women with trastuzumab- resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3):

a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):580-91.

173-Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: high lights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24:2206–23.

174-Lonning PE. Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation *Eur J Cancer* 2009; 45: 527-35.

175-Beatson G. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2(162-5):104-107.

176-Blamey RW et al. Goserelin depot in the treatment of premenopausal advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28 A(4-5): 810-4.

177-Bianco AR et al. LH-RH analogue zoladex in the treatment of pre- and perimenopausal women with metastatic breast cancer (results of the Italian cooperative study). *Eur J Gynaecol Oncol* 1991;12(6): 429-37.

178-Boccardo F et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifène in pre- perimenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol.* 1994;5(4):337-42.

179-Taylor CW et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical Ovariectomy in premenopausal patients with receptor - positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16(3):994-9.

180-Klijn JG. LH-RH agonists in the treatment of metastatic breast cancer *Res* 1992;124:75-90.

181-Bonnetterre J, Thurlimann B, and Robertson JF et al (2000) Anastrosole versus tamoxifène as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 post menopausal women: Results of the Tamoxifene or Arimidex Randomized Group Efficacy and tolerability study *J Clin Oncol* 18:3748-57

182-Nabholtz JM, Buzdar A, Pollak M et al (2000) Anastrozolz is superio to tamoxifène as first-line therapy for advanced breast cancer in post menopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex study group. J Clin Oncol* 18:3758-68

183-LEDDY, E.T., The Roentgen treatment of metastasis to the vertebrae and the bones of the pelvis from carcinoma of the breast, *Am J Roentgenol* 1930; XXIV: 657–672.

184-HARTSELL, W.F., et al., Randomized trial of short- versus long-course Radiotherapy for palliation of painful bone metastases, *J. Natl. Cancer Inst.* 97 (2005) 798–804.

185-Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro- Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (9) : 2028-37.

186-Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005; 6 (1) : 15-24.

187- Schiff D. Spinal cord compression. *Neurol Clin* 2003 ; 21 (1) : 67-86, viii.

188-Weinstein SM, Walton O. Management of pain associated with spinal tumor. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 15 (4) : 511-27.

189-Patchel RA, Tibbs PA, Regine WF *et al.* (1998) Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA* 280: 1485-9

190-Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW *et al.* (1990) A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500

191-Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP *et al.* (1996) A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single brain metastasis. *Cancer* 78: 1470-6

192-Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 1981;48:384–94

193-Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6:1–9

194-Khan SA, Stewart AK, Morrow M (2002) Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132: 620-7

- 195-Babiera GV, Rao R, Feng L *et al.* (2006) Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 13: 776-82
- 196-Cady B, Nathan NR, Michaelson J S *et al.* (2008) Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 15: 3384-95
- 197-Ruiterkamp J, Ernst M, van de Poll-Franse L *et al.* (2009) Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 35: 1146-51
- 198-Blanchard D K, Shetty P B, Hilsenbeck SG *et al.* (2008) Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 247: 732-38
- 199-Van den Bent MJ. Management of metastatic (parenchymal, leptomeningeal and epidural) lesions. *Curr Opin Oncol* 2004 ; 16 (4) : 309-13.
- 200-Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, *et al.* A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322:494–500.
- 201-Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, *et al.* The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:711–7
- 202-D. Benchimol, Traitement chirurgical des MHCS page 87-88. Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie - Nice • Saint-Paul-de-Vence 7-9 Janvier 2010
- 203-Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT (2009) Breast cancer liver metastases: US- guided percutaneous radiofrequency ablation- intermediate and long-term survival rates. *Radiology* 253: 861-9
- 204-Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Gazelle GS (2001) Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology* 220: 145-9

- 205-Jakobs TF, Hoffmann RT, Schrader A, Stemmler HJ, Trumm C, Lubienski A *et al.* (2009) CT-guided radiofrequency ablation in patients with hepatic metastases from breast cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 32: 38-46
- 206-Sofocleous CT, Nascimento RG, Gonen M, Theodoulou M, Covey AM, Brody LA *et al.* (2007) Radiofrequency ablation in the management of liver metastases from breast cancer. *AJR* 189: 883-9
- 207-Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT *et al.* (2003) American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 4042-57
- 208-Nicolini A, Giardino R, Carpi A, *et al.* Metastatic breast cancer ; an updating. *Biomed Pharmacother.* 2006; 60:548-56.
- 209-Bofin AM, Ytterhus B, Martin C *et al.* Detection and quantification of HER2 gene amplification and protein expression in breast carcinoma. *AM J ClinPathol* 2004; 122:110-9.
- 210-Kallioniemi O P, Kallioniemi A, Kurisu W, Thor AD, Chen LC, Smith *et al.* erbB-2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:5321-5325.
- 211-Ross JS, Gray GS. Targeted therapy for cancer : The HER2neu and Herceptine story. *Clin Leadersh Manag Rev* 2003, 17: 333-40.
- 212-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: 2639-48
- 213-Dawood S, Briglio K, and Buzdar AU, *et coll.* Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: An institutional based review. *J Clin Oncol* 28: 92-98, 2010
- 214-Baker J, Ajani J, Scotte F, *et coll.* Docetaxel related side effects and their management. *Eur J Oncol Nurs* 13: 49-59, 2009
- 215-Gregory RK, Smith IE. Vinorelbine a clinical review. *Br J Cancer* 2000; 82:1907-1913.
- 216-Phase II study of oral vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. Freyer G, Delozier T, Lichinister M, gedouin D, Bougnoux P, His P, Imadalou K, Trillet-Lenoir V. *J Clin.* 2003; 21: 35-40

- 217-Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: long-term results of 2 phase II studies. V. Trillet- Lenoir, H Sommer, Delozier et al . EBCC 2004
- 218-Pegram MD, Konecny GE, O’Callaghan C, et coll. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer . J Natl Cancer Inst 96:739-749,2004
- 219-Nielsen DL, Andersson M, Kamby C: HER2-targeted therapy in breast cancer: Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treat Rev 35: 121-136, 2009
- 220-Burstein HJ, Keshaviah A, Baron A et al. Trastuzumab and vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2+ metastatic breast cancer: The TRAVIOTA study. J ClinOncol 2006; 24: 40s (Abstr 650)
- 221-Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al: Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2 positive breast cancer: The HERNATA study. J ClinOncol 29:264-271, 2011
- 222-Heinemann et al A prospective multicenter phase II study of oral and iv. vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy in HER2-overexpressing metastatic breast cancer Annals of Oncology 2011;22(3):603-8
- 223-Bartsch et al vinorelbine oral and trastuzumab in advanced breast cancer Res Treat (2007) Springer 103:375-381 DOI 10.1007/s 10549-006-9342-5
- 224-Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) 2000 – 2003.
- 225-IARC, Académie de Médecine, Academie des Sciences, Fédération des Centres de lute Contre le Cancer (2007) Attributable Causes of Cancer in France in the year 2000. IARC working group reports Vol 3 IARC, Lyon
- 226-Hill C, Doyon F (2007) Epidemiologie du cancer du sein in Cancer du sein. In: J.M. Classe, Ph Descamps. Rapport au 109^e Congrès Français de chirurgie. Arnette, Wolters Kluwer
- 227-Von Minckwitz G, Zielinski C, Maartense E, Vogel P, Schmidt M, Eidtmann H, Cufer T, De Jongh FE, Kaufmann M, Loibl S. Capecitabine vs. Capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05). J Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 1025).

- 228-Key TJ, Pike MC. The role of oestrogen and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer clin Oncol* 1988;24: 29-43
- 229-Boffetta P, Tubiana M, Hill C et al. (2009) The causes of cancer in France. *Ann Oncol* 2009;550-55
- 230-K. Pherson. C. Steel. Breast Cancer Epidemiology, risk factors and genetics. *British Medical Journal*; volume 309; pp 1003-1006.
- 231-Santinelli A, Pisa E, Stramazzotti D, Fabris G. HER-2 status discrepancy between primary breast cancer and metastatic sites. Impact on target therapy. *Int J Cancer* 2008; 122:999-1004.
- 232- Bayo-Calero JL¹, Mayordomo JI, Sánchez-Rovira P, Pérez-Carrión R, Illaramendi JJ, García-Bueno JM, González-Flores E, Crespo C, Ramos-Vázquez M, García-Palomo A, Ruiz-Borrego M, de la Haba J, Gómez-Bernal A, Yubero-Esteban A. A phase II study of weekly vinorelbine and trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Breast cancer* 2008 Jun;8(3):264-8.
- 233-A Chan, M Martin, M Untch, M G Gil, V Guillem-Porta, M Wojtukiewicz, P Kellokumpu-Lehtinen, H L Sommer, V Georgoulas, N Battelli, M Pawlicki, D Aubert, T Bourlard, J Gasmi, G Villanova, and L Petruzella. Vinorelbine plus trastuzumab combination as first-line therapy for HER 2-positive metastatic breast cancer patients: an international phase II trial. The American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, USA, 2005.
- 234-Ermelinda De Maio, Carmen Pacilio, Adriano Gravina, Alessandro Morabito, Francesca Di Rella, Vincenzo Labonia, Gabriella Landi, Francesco Nuzzo, Emanuela Rossi. Vinorelbine plus 3-weekly trastuzumab in metastatic breast cancer: a single-centre phase 2 trial. *pubmed* 2005.
- 235- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-47.
- 236-Ellis PA et al, étude MARIANNE abstract 507. ASCO 2015.

G / ANNEXES

ANNEXE I**Classification des anomalies mammographiques**

Niveau ACR	Description morphologique combinant 1'ACR et la classification de Le gal
ACR1	Mammographie normale
ACR2	mammographie montre des anomalies bénignes: -masses opaques rondes avec microcalcifications (microadénome ou kyste) -Masses opaques ovalaires à centre clair (ganglion intramammaire) -Image de densité graisseuse ou mixte -Cicatrices connues -Microcalcifications isolées -Microcalcifications de type 1 d'après Le Gal -Calcifications vasculaires
ACR3	mammographie montre une anomalie probablement bénigne la probabilité d'une lésion maligne est inférieure à 5% - Microcalcifications de type 2 de Le gal en foyer unique ou diffuses nombreuses - Microcalcification dispersée au hasard - Masses opaques rondes ou ovales, discrètement polycycliques non calcifiées, bien circonscrites - Asymétrie focales de densité à limites concaves et/ ou mélangées à la graisse.
ACR 4	mammographie montre une anomalie suspecte, la probabilité d'une lésion maligne est comprise entre 10 et 50% Microcalcification de type 2 d'après Le Gal en foyers multiples Microcalcification de type 3 d'après Le Gal ou de type 4 peu nombreuses Images spéculées sans centre dense Masses opaques non liquidiennes rondes ou ovales, à contours microlobule ou masque Distorsions architecturales Asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limite convexes.
ACR 5	mammographie montre une anomalie évocatrice de cancer, la probabilité d'une lésion maligne est supérieure à 95% Microcalcification de type 5 selon Le gal ou de type 4 et groupes Foyer de microcalcifications de topographie galactophorique quelque soit le type Calcification évolutive ou associée à des anomalies architecturales ou à une masse opaque. Masses opaques mal circonscrites à contours flous et irréguliers Masses opaques spéculées à centre dense.

ANNEXE II**Description morphologique des microcalcifications**
(Classification de Le Gal)

Type	Description morphologique	Malignité %
1	Annulaires à centre clair, cupuliformes ou polyédriques, rhomboédriques	0
2	Punctiformes régulières	19
3	Pulvérulentes	39
4	Punctiformes irrégulières	59
5	Vermiculaires	95

ANNEXE III**Classifications TNM 7ème édition 2009****Tumeur primitive (T)**

(cT pour une classification clinique ou radiologique, pT pour une classification anatomopathologique)

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinome intracanalalaire <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans carcinome invasif associé et/ou carcinome <i>in situ</i> (DCIS et/ou LCIS dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuse, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée.
TI	Tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion < 0,1 cm dans sa plus grande dimension
T1a	Tumeur >0,1 cm et < 0,5 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur >0,5 cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	Tumeur >1 cm et < 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur >2 cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b) (ulcération ou nodules cutanés)
T4a	Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
T4b	Œdème cutané y compris la «peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein
T4c	A la fois 4a et 4b
T4d	Carcinome inflammatoire

1. La **micro-invasion** est l'extension des cellules cancéreuses à travers la membrane basale dans les tissus adjacents sans former de foyer >0,1 cm dans sa plus grande dimension. Lorsqu'il s'agit de multiples foyers de micro-invasion, on ne tient compte que du plus grand pour la classification (ne pas additionner la taille de tous les foyers). La présence de multiples foyers de micro-invasion doit être notée comme c'est le cas pour les tumeurs invasives multiples.

2. Note : l'invasion du derme seul ne classe pas en T4. La paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grands dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

3. Le **carcinome inflammatoire du sein** est caractérisé par une induration cutanée diffuse et tendue, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour les catégories T4b et T4d, peuvent exister avec T 1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

Adénopathies régionales (N)

(détectées à l'examen clinique ou radiologique)

N _x	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
N ₀	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
N2	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables ^(1) en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente
N2a	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures
N2b	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
N3	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne
N3a	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s)
N3b	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires
N3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s)

1. Cliniquement détectable signifie: détecté par un examen clinique ou par l'imagerie (lymphoscintigraphie exclue) et présentant des caractéristiques hautement suspectes de malignité, ou suspicion histopathologique de macrométastase fondée sur l'analyse cytologique d'un prélèvement par cytoponction. La confirmation par cytoponction sans biopsie exérèse d'une maladie métastatique cliniquement détectable est désignée par le sigle (f), comme par exemple cN3(f).

En l'absence d'attribution du pT, l'exérèse biopsie d'un ganglion ou le prélèvement d'un ganglion sentinelle sont classés selon la classification clinique N, par exemple: cN1. Lors de l'exérèse biopsie d'un ganglion ou du prélèvement d'un ganglion sentinelle, la classification histopathologique (pN) n'est utilisée que si le statut pT a pu être attribué.

Métastases à distance (M)

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

La catégorie M1 peut être subdivisée selon les rubriques suivantes:

- Pulmonaire
- Osseuse
- Hépatique
- Surrénalienne
- Cérébrale
- Médullaire
- Pleurale
- Péritonéale
- Cutanée
- Lymphatiques (ganglions)

ANNEXE IV
Groupement par stade 2009

0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0, T1*	N1mi	M0
IIA	T0, T1	NI	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	NI, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

*T1 inclut T1mi

ANNEXE V**Statut de performance (Echelle O.M.S)**

Grade	Performance statut (PS)
0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction
1	Activité physique discrètement réduite, mais ambulateur moins de 25 % de la journée au lit
2	Ambulateur, mais capable d'un travail, debout moins de 50 % de la journée
3	Capable uniquement de satisfaire ses propres besoins, confiné au lit près de 75% de la journée
4	Invalide, ne peut plus satisfaire seul ses à ses propres besoins. Au lit, toute la journée.

ANNEXE VI**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE DU SUJET**

Je soussignée.....

Demeurant.....

.....

Accepte de participer en toute connaissance de cause et en toute liberté à l'étude clinique

Réalisé par :

Docteur :.....

Hôpital :.....

Je connais la possibilité qui m'est réservée en participant à cette étude de retirer mon
Consentement à tout moment.

J'accepte que toutes les données enregistrées dans le cadre de cette étude puissent faire l'objet
d'un traitement informatisé.

Je précise que l'objectif de l'étude, les conditions et la durée de sa réalisation m'ont été
clairement indiqués ainsi que les contraintes et les prévisibles.

Fait àLe.....

Signature du sujet

Signature du médecin

ANNEXE VII

La classification histologique de l'OMS 2002-2003

1- Carcinome infiltrant

1-1- Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Le carcinome canalaire infiltrant représente la grande majorité des carcinomes de la glande mammaire. En effet, 40 à 75 % des carcinomes sont de ce type dont le diagnostic est affirmé en présence d'une architecture canalaire dans plus de 90 % de la tumeur.

Le degré de différenciation glandulaire ou tubulaire est variable.

Le carcinome canalaire infiltrant avec une composante intracanaire prédominante est une forme particulière dans le carcinome canalaire infiltrant. Cette dénomination est réservée aux carcinomes dont la composante intracanaire est au moins quatre fois plus importante que la composante infiltrante. La présence de cette composante (au moins 25 % de la surface de la tumeur) est corrélée par une augmentation du taux de récurrences locales après traitement conservateur.

1- 2-Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Il représente 0,7 à 15 % des cancers invasifs du sein, associé dans 70 % des cas à des foyers de carcinomes lobulaires in situ, ce cancer est souvent multicentrique, bilatéral (20 %). Il survient en général chez la femme jeune.

1-3- Carcinome colloïde ou mucineux

C'est une forme rare (environ 2,5 %), de croissance lente et de meilleur pronostic que le carcinome canalaire invasif commun.

C'est un carcinome comportant de larges quantités de mucus extracellulaire au sein duquel flottent des îlots de cellules tumorales. Au plan clinique, c'est une masse bénigne sans caractère spécifique, avec cependant un âge moyen d'apparition relativement élevée : 7^{ème} décennie.

1-4- Carcinome médullaire

Forme rare de cancer du sein (1 à 6 %), c'est un carcinome bien circonscrit composé de cellules peu différenciées disposées en nappes, sans aucune structure glandulaire, un stroma peu abondant et un infiltrat lymphoplasmocytaire. Il se rencontre à tout âge (âge moyen 52 ans).

1-5- Carcinome tubuleux

Représente 2 à 10 % des cas, c'est un carcinome infiltrant très bien différencié dont les contours sont réguliers et disposés en tubulures bien structurées, souvent il s'agit de lésion infra clinique, l'envahissement ganglionnaire est rare, le pronostic est bon.

1-6- Carcinome papillaire

Entité très rare (1 à 2 %) de bon pronostic. Se voit chez des patientes plus âgées, souvent en position centrale, avec écoulement mamelonnaire.

1-7- Carcinome Adénoïde kystique

Est une tumeur rare, il s'agit d'une lésion à croissance lente avec un faible potentiel de malignité. Représente moins de 0,1 % de tous les cancers du sein, de bon pronostic.

1-8- Carcinome sécrétoire juvénile

C'est une tumeur rare, initialement décrite chez l'enfant en 1966 par Mac Diwitt mais ensuite reconnue comme entité histologique pouvant exister chez l'adulte. Elle se caractérise par des phénomènes sécrétoires dans les cellules tumorales. Le pronostic semble meilleur que celui des autres types de cancer.

1-9- Formes rares

On distingue parmi les formes rares, les formes métaplasiques, les carcinoïdes, et les histiocytoides.

2- Carcinomes non infiltrant ou in situ**2-1- Carcinome canalaire in situ (CCIS)**

Représente moins de 5 %, développés à l'intérieur des canaux et à tous niveaux de l'arbre galactophorique sans infiltration du conjonctif.

2-2- Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Pathologie rare, environ 0,5 à 3,6 %, multicentrique dans 70 % des cas. Observé souvent chez les femmes en pré ménopause âgées de 40 à 50 ans.

C'est une prolifération épithéliale développée à partir de l'épithélium des lobules.

3 - Maladie de Paget du mamelon

La maladie de Paget du sein a été décrite en 1874 par Sir Paget : lésion eczématiforme du mamelon liée à un cancer sous-jacent. Cette forme correspond à 1 à 3 % des cancers du sein et touche surtout les femmes ménopausées.

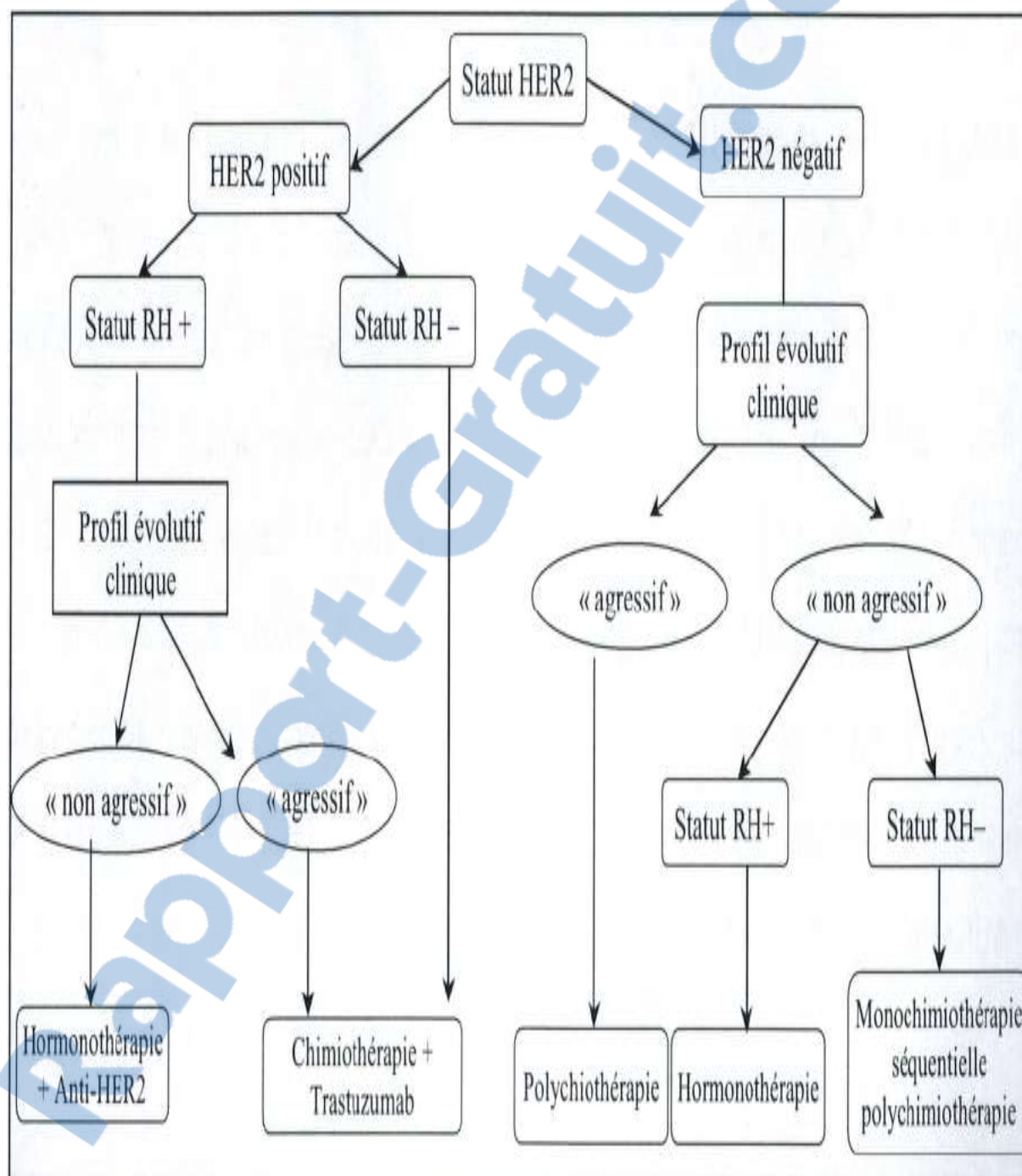
L'apparition est généralement insidieuse, l'atteinte débute au niveau du mamelon et envahit l'aréole de façon centrifuge.

4- Autres tumeurs :

- Carcinomes à cellules fusiformes.
- Sarcomes.
- Tumeurs phyllodes malignes.
- Angiosarcomes.
- Hematosarcomes.
- Mélanomes.
- Lymphomes malins non Hodgkiniens.

ANNEXE VIII

Stratégies thérapeutiques en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique



ANNEXE IX**Toxicité de la chimiothérapie**

Organes atteints	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes ($10^9/l$)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes ($10^9/l$)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes ($10^9/l$)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères : nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable requérant un traitement	Déshydratation / diarrhée hémorragique
Constipation	Aucune	Minime	Modérée	Sub occlusion	Occlusion
Rythme cardiaque	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
Cutanée	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
Chute des cheveux	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Signes infectieux	Aucune	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Bilirubine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

ANNEXE X

Fiche d'enquête cancer du sein métastatique
(service d'oncologie médicale HMRUO)

Numéro dossier :	
Date :	□□□□□□
Non :	
Prénom :	
Age :	□□
Lieu de naissance (Wilaya) :	□□
Niveau d'instruction : Analphabète 1, Coranique 2, Primaire 3, Secondaire 4, Moyen 5, Universitaire 6	□
Profession :	
ANTECEDANTS	
Notion de cancer familial : Oui 1, Non 2	□
Si Oui, quel est le degré : 1 ^{er} Degré 1, 2 ^{ème} Degré 2, 3 ^{ème} Degré 3	□
Si 1 ^{er} Degré, il s'agit de cancer du : Sein 1, Ovaire 2, Colon 3, Autre 4	□
Age a la ménarchie :	□□□
Etat civil : Célibataire 1, Mariée 2, Divorcée 3, Veuve 4	□
Si mariée : Nombre d'enfants	□□
Age au 1 ^{er} mariage :	□□
Age à la première grossesse :	□□
Allaitement maternel : Oui 1, Non 2	□
Si Oui, allaite avec : Sein Droit 1, Sein Gauche 2, Les deux Sein 3	□
Durée d'allaitement moyenne par enfant (en mois)	□□□
Utilisation de la contraception orale : Oui 1, Non 2	□
Si Oui la durée globale de la contraception (en année)	□□□
Statut ménopausique : Activité ovarienne 1, Péri ménopause 2, Ménopause 3	□
IMC (obésité) :	□□,□
Notion Obésité : Oui 1, Non 2	□
Notion de mastopathie bénigne : Oui 1, Non 2,	□
Clinique	
Nodule : Oui 1, Non 2	□
ADP : Oui 1, Non 2	□
Signe inflammatoire : Oui 1, Non 2	□
Anomalie du mamelon : Oui 1, Non 2	□
Anomalie de la peau : Oui 1, Non 2	□
douleur brachiale : Oui 1, Non 2	□
Circonstance de découverte : Autopalpation 1, Visite médicale 2, Dans le cadre de dépistage 3	□
Localisation : Sein Droit 1, Sein Gauche 2, Bilatéral 3	□
Siège de la tumeur : QSE 1, QSI 2, QII 3, QIE 4, Central 5, Tout le sein 6, jonction des deux quadrants 7	□
Taille tumorale clinique (mm)	□□□
Adénopathie clinique : N ₀ 1, N ₁ 2, N ₂ 3, N ₃ 4	□
Date des 1 ^{ers} symptômes	□□□□□□

Date de 1ere consultation	□□□□□□
Date du diagnostic	□□□□□□
Date du traitement	□□□□□□
Date de la récurrence	□□□□□□
Récurrence :	
Hépatique : Oui 1, Non 2	□
Pulmonaire : Oui 1, Non 2	□
Ganglionnaire : Oui 1, Non 2	□
Nodule de Perméation : Oui 1, Non 2	□
Osseuses : Oui 1, Non 2	□
Base Diagnostique	
Mammographie : Oui 1, Non 2	□
Mammographie couplé à l'échographie : Oui 1, Non 2	□
Cytologie : Oui 1, Non 2	□
Microbiopsie : Oui 1, Non 2	□
Bilan d'extension	
Nombre de nodules par site métastatique : Un seul nodule : 1 Deux nodules : 2 trois nodules et plus : 3	□
Classification	
Tumeur : T ₁ 1, T ₂ 2, T ₃ 3, T _{4a} 4, T _{4b} 5, T _{4c} 6, T _{4d} 7	□
Ganglion : N ₀ 1, N ₁ 2, N ₂ 3, N ₃ 4	□
Métastase : hépatique 1, pulmonaire 2, pleurale 3, ganglionnaire 4, cutanée (nodule de perméation) 5, osseuse 6	□
Répartition selon le stade : Stade I 1, Stade II 2, Stade III 3, Stade IV 4	□
Statut de performance	
OMS ₀ 1, OMS ₁ 2, OMS ₂ 3	□
Traitement Antérieur (malade traitée en adjuvant)	
• Chirurgie : Oui 1, Non 2	□
Si Oui (type de chirurgie) : radicale 1, conservateur 2	□
• Anapath : facteurs histopathologique	
Type histologique : Pas de tumeur 1, CCI 2, CLI 3, CCI polymorphe 4, Carcinome intra-lobulaire 5, carcinome intra-canaux 6, CCI avec composante intra-canaux 7, CLI avec composante intra-lobulaire 8	□
Taille tumorale histologique (mm)	□□□□
Limite d'exérèse saine : Oui 1, Non 2	□
Embols vasculaires : Oui 1, Non 2	□
Effractions capsulaires : Oui 1, Non 2	□
Nombre de ganglion prélevé	□□□
Nombre de ganglion envahis	□□□
Grading : G ₁ 1, G ₂ 2, G ₃ 3, Non précisé 4	□
Récepteurs hormonaux : RE(+) 1, RE(-) 2, RE Inconnus 3, RP(+) 1, RP(-) 2, , RP Inconnus 3	□
Herceptest : HER+ 1, HER- 2, HER Inconnus 3	□

Ki 67 :	☐ ☐ ☐
• Chimiothérapie :	
Chimiothérapie adjuvante : Oui 1, Non 2	☐
Si Oui, préciser le protocole : FEC 1, TAC 2, AC 3, TC 4, 3FEC-3T 5 4AC-4T 6	☐
Date de la chimiothérapie adjuvante :	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Délais CT-CX (semaine)	☐ ☐ ☐ ☐
Nombre de cures	☐ ☐ ☐ ☐
Nombre de cycles	☐ ☐ ☐ ☐
• Radiothérapie :	
Locoregionale : Oui 1, Non 2	☐
Date de la radiothérapie :	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Délais CX-RT(semaine)	☐ ☐ ☐
Paroi dose :	☐ ☐ ☐
Aires ganglionnaires dose :	☐ ☐ ☐
Antalgique : Oui 1, Non 2	☐
• Immunothérapie : Oui 1, Non 2	☐
Si Oui, durée du traitement (semaine)	☐ ☐ ☐ ☐
Tolérance : Bonne1, Mauvaise 2	☐
Toxicité cardiaque : Oui 1, Non 2	☐
• Hormonothérapie : Oui 1, Non 2	☐
Ovariolyse médicale + Tamoxifene : Oui 1, Non 2	☐
Tamoxifene seul : Oui 1, Non 2	☐
Switch Tamoxifene-AA : Oui 1, Non 2	☐
AA d'emblée : Oui 1, Non 2	☐
Durée :	☐ ☐ ☐ ☐
Situation metastatique	
Biopsie de la métastase : Oui 1, Non 2	☐
Si Oui préciser si :	
HER (+) 1, HER(-) 2	☐
RH(+) 1, RH(-) 2	☐
Dosage CA15-3	
Dosage ACE	
Traitement	
1. chimiothérapie palliative : protocole d'étude	
Délais : CT-Récidive / mois	☐ ☐ ☐ ☐
Date de la chimiothérapie metastatique :	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐
Nombre de cure / cycle :	☐ ☐ ☐ ☐
Nombre de cycle :	☐ ☐ ☐ ☐
Report : Oui 1, Non 2	☐
Si Oui nombre de cures reportées :	☐ ☐ ☐ ☐
Réduction de la dose : Oui 1, Non 2	☐
Durée du traitement (mois)	☐ ☐ ☐
Arrêt pour intolérance : Oui 1, Non 2	☐
Décès toxique : Oui 1, Non 2	☐
2. Evaluation de la tolérance à la chimiothérapie :	

Echelle OMS : OMS₀ 1, OMS₁ 2, OMS₂ 3, OMS₃ 4, OMS₄ 5	☐
Toxicité Hématologique :	
Leucopénie : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Neutropénie : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Anémie : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Thrombopénie : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Toxicité non hématologique :	
Cardiaque : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Diarrhée : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Vomissement : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Stomatite : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Constipation : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Hypersensibilité : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Neuropathie : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Asthénie : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Fièvre : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Anorexie : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Myalgie : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Œdème : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Alopécie : G ₁₋₂ 1 G ₃ 2 G ₄ 3	☐
Iléus paralytique : Oui 1, Non 2	☐
3- Biphosphonate : Oui 1, Non 2	☐
Evaluation de l'efficacité du traitement	
Réponses clinique tumeur : Réponse complète 1, réponse partielle 2, stable 3, progression 4	☐
Réponse clinique Adénopathie : Complète 1, partielle 2, stable 3, progression 4	☐
Réponse clinique cutanée (nodule de perméation) : Complète 1, partielle 2, stable 3, progression 4	☐
Réponse radiologique pulmonaire : Complète 1, partielle 2, stable 3, progression 4	☐
Réponse radiologique hépatique : Complète 1, partielle 2, stable 3, progression 4	☐
Réponse radiologique osseuse : Complète 1, partielle 2, stable 3, progression 4	☐
Suivi en cours (trt en cour) : Oui 1, Non 2	☐
Date de la dernière cure du protocole d'étude :	□□□□□□
Si progression :	
Date de progression :	□□□□□□
passage a un autre traitement systémique : Oui 1, Non 2	☐
Patient perdu de vue : Oui 1, Non 2	☐
Patient décédé : Oui 1, Non 2	☐
Si Oui : date de décès	□□□□□□
Circonstances de décès connues : Oui 1 Non 2	☐
Durée de réponse :	□□□□
Durée de survie :	□□□□
Durée de suivie (en semaines) du Diagnostique au Décès	□□□□

Durée du suivi (en semaine) du Traitement au Décès	
Durée du suivi (en semaine) du début à la dernière consultation	
Date de la dernière consultation :	
Bénéfice clinique :	
3. Evaluation du bénéfice clinique :	
OMS : OMS ₀ 1, OMS ₁ 2, OMS ₂ 3	☐
Poids : stable 1, perte de moins de 5% 2, gain de plus de 5% 3	☐
Consommation du traitement symptomatique : Oui 1, Non 2	☐

ANNEXE XI

EVALUATION DE LA REPONSE GLOBALE (CRITERES RECIST V 1.1)

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions	Réponse globale
RC	RC	Non	RC
RC	Réponse incomplète / MS	Non	RP
RP	Non-progression	Non	RP
MS	Non-progression	Non	MS
MP	Toute éventualité	Oui ou non	MP
Toute éventualité	MP	Oui ou non	MP
Toute éventualité	Toute éventualité	Oui	MP

RESUMES

Résumé

Le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique avec plus de 1,67 million de nouveaux cas.

Malgré les progrès incontestables dans la prise en charge du cancer du sein qui ont abouti à une augmentation de la survie globale et de la survie sans rechute, une proportion de patientes va manifester une rechute métastatique.

En situation métastatique ces cancers ont une survie médiane de l'ordre de 2 à 3 ans avec des taux de réponses entre 20 – 75 % selon les associations de chimiothérapie conventionnelles.

Dans le but de déterminer dans quelle approche thérapeutique il y aurait les meilleurs taux de survie et de réponses, avec meilleure qualité de vie ; une étude observationnelle associant Trastuzumab – Vinorelbine en première ligne métastatique dans le cancer du sein surexprimant HER2 a été menée dans le service d'oncologie médicale de l'Hôpital militaire d'Oran (HMRUO).

Le travail a inclu une série de 60 patientes présentant un cancer du sein métastatique. L'âge moyen au diagnostic est de $53,3 \pm 2,2$ ans (extrême 34 - 73 ans), le type histologique prédominant était le carcinome canalaire infiltrant dans 60 %, 36 patientes étaient chimio naïves. Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 42 % et négatifs chez 51 %. L'envahissement métastatique était unique dans 43,3 % des cas et multiples dans 56,7 %.

Le taux de réponse objective est de l'ordre de 56,7 %, avec une survie sans progression de 8 mois, le temps jusqu'à échec thérapeutique était de 6 mois avec une survie globale de l'ordre de 22 mois.

Tout en notant un profil de toxicité acceptable.

Mots clés: cancer du sein métastatique, chimiothérapie première ligne, HER2, Trastuzumab - Vinorelbine

Auteur : Dr MERAIR Nedjadi
Maitre assistant en Oncologie Médicale
Service d'Oncologie Médicale
HMRU Oran

Directeur de thèse : Pr DJELLALI Louafi
Pr en Oncologie Médicale
CHU Oran

ABSTRACT

Breast cancer stills a major public health problem, with over 1.67 million new cases, despite the undeniable progress of management which increased the overall survival and relapse-free survival, a part of patients will manifest metastatic relapse.,in metastatic cases these cancers have a median survival of about 2 to 3 years with response rates between 20-75% ,according to conventional chemotherapy associations.

In order to determine what therapeutic approach there would be the best survival rate responses with a better quality of life; an observational study combining : Trastuzumab-Vinorelbine in metastatic first-line therapy for HER2 over expressing breast cancer was established, at the medical oncology department of the Military Hospital (HMRUO). / Oran, Algeria.

Our study has included 60 patients with metastatic breast cancer ; The mean age at diagnosis was 53.3 ± 2.2 years (range 34-73 years), the predominant histological type was invasive ductal carcinoma in 60%; 36 patients were chemotherapy naïve; Hormone receptors were positive in 42% and negative in 51%.

Only one metastasis site in 43.3% of cases and 56.7% are multiples.

The objective response rate is around 56.7%, with an 8-month progression-free survival; time to treatment failure was 6 months, with an overall survival of around 22 months; while noting an acceptable toxicity profile.

Keywords: metastatic breast cancer, first line chemotherapy, HER2
Trastuzumab-Vinorelbine

ملخص

سرطان الثدي هو مشكلة صحية عمومية رئيسية، مع تسجيل أكثر من 1,67 مليون حالة جديدة.

على الرغم من التقدم الحاصل و الذي لا يمكن إنكاره في علاج سرطان الثدي مما أدى إلى زيادة في نسبة فرص البقاء على قيد الحياة و نقص نسبة حصول انتكاسة مرضية، فإن نسبة مهمة من العدد الإجمالي للمرضى تحدث لهم حالة انتكاسة مع انتشار للمرض في أنحاء الجسم.

في مرحلة السرطان المنتشر لدينا متوسط بقاء على قيد الحياة حوالي 2-3 سنوات مع معدلات الاستجابة بين 20-75٪ وفقا لنتائج جمعيات العلاج الكيميائي المعروفة عالميا.

من أجل تمكنا من تحديد المقاربة العلاجية المثلى التي تعطي أفضل معدلات البقاء على قيد الحياة والاستجابة العلاجية مع تحسين نوعية الحياة؛ أجرينا دراسة مراقبة في قسم علم الأورام الطبية في المستشفى العسكري وهران- وهذه المراقبة تعتمد على الجمع بين دواءين : فينوغيلبين- تراستوزوماب، يقدمان كخط علاجي أولي لمرضى سرطان الثدي المتقدم مع خاصية أساسية هي أن يكون الفحص المناعي للأنسجة فيما يخص المستقبلات السيتوبلازمية الخلوية المسماة HER2-: إيجابيا.

وقد شمل العمل سلسلة من 60 مريضا يعانون من سرطان الثدي المنتشر. وكان متوسط العمر عند التشخيص 53.3 ± 2.2 سنة (المدى 34-73 سنة)، ونوع النسيجي السائد هو سرطان الأبنية- carcinome canalaire infiltrant- في 60٪، وكان 36 مريضا حديثي العهد بالعلاج الكيميائي. و كان فحص مستقبلات الهرمونات إيجابية في 42٪ وسلبية في 51٪. و كان نوع الورم الخبيث متنقل مع إصابة وحيدة لعضو ما في 43.3٪ من الحالات و 56.7٪ هناك إصابة متعددة من الأعضاء.

معدل الاستجابة الموضوعية حوالي 56.7٪، مع بقاء على قيد الحياة من دون تطور في الحالة المرضية لمدة تصل لـ 8 أشهر، وسجلنا مدة فشل العلاج : 6 أشهر ، مع مدة بقاء على قيد الحياة كلية تقدر بـ حوالي 22 شهرا.

بينما لاحظنا أنه من ناحية السمية و المضاعفات فالنتائج كانت كانت مقبولة جدا.

كلمات مفتاحية: سرطان الثدي المتقدم المنتشر، الخط الأول للعلاج الكيماوي ، م س خ 2 فينوغيلبين- تراستوزوماب.

