

010-107/01

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID - TLEMCEN
FACULTE DE MEDECINE Dr BENAOUA BENZERDJEB - TLEMCEN
DEPARTEMENT DE MEDECINE

Thèse

de

DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

intitulée

ETUDE COMPARATIVE DE PHASE III
ASSOCIATION GEMCITABINE-DOXORUBICINE VERSUS
5 FLUOROURACILE-DOXORUBICINE-CYCLOPHOSPHAMIDE
EN PREMIERE LIGNE
DANS LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE

Présentée et soutenue publiquement
le 15 / 10 / 2012

par

Dr. ROSTANE née BENYELLES Amina
Maître-Assistante en Médecine Interne

Devant le jury :

PROFESSEUR N. BERBER	PRESIDENT	FACULTE DE MEDECINE DE TLEMCEN
PROFESSEUR K. MEGUENNI	MEMBRE	FACULTE DE MEDECINE DE TLEMCEN
PROFESSEUR B. LARBAOUI	MEMBRE	FACULTE DE MEDECINE DE SIDI BELABBES
PROFESSEUR S. GHOMARI	MEMBRE	FACULTE DE MEDECINE DE TLEMCEN
PROFESSEUR F. SEGHIER	MEMBRE	FACULTE DE MEDECINE D'ORAN
PROFESSEUR L. DJELLALI	DIRECTEUR DE THESE	FACULTE DE MEDECINE D'ORAN

Année 2012

Je dédie ce travail

À la mémoire de mon père

Sans qui rien n'aurait pu être possible

À la mémoire de ma mère, qu'elle trouve ici, le témoignage de ma profonde affection et mon entière reconnaissance, pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation.

A mon époux HADJ

Pour son soutien tout le long de ce travail,
Ses encouragements, son aide et sa compréhension

A mes chers enfants : Nabil, Idriss, Rachida-Mina et Dounia-Fatiha.

A mes frères : Samir, Mustapha

A mes sœurs : Leila et Nadia pour leurs encouragements

A mon beau père

A ma belle famille

À mes amis(es).

A mes collègues,

En témoignage de mon affection.

REMERCIEMENTS

A Notre Maitre et Directeur de thèse

Mr le Professeur Louafi DJELLALI

Professeur en Oncologie médicale

Faculté de Médecine d'Oran

Chef de Service d'Oncologie Médicale

CHU - Oran

Vous nous avez inspiré le sujet de cette thèse.

Sans ménager votre temps, vous nous avez guidés et conseillés dans la réalisation de ce travail.

Votre présence à mes côtés et votre dynamisme m'ont fortement soutenu.

Je vous en remercie, et je vous témoigne ma vive reconnaissance et mon profond respect.

A Notre Maître et Président de jury

Monsieur le Professeur Necib BERBER

Professeur en Médecine Nucléaire

Faculté de Médecine de Tlemcen

Chef de Service de Médecine Nucléaire

CHU - Tlemcen

Vous nous faites le grand honneur de présider le jury de cette thèse.

Nous vous remercions d'avoir guidé nos premiers pas dans le chemin de l'oncologie médicale.

Nous vous remercions de l'attention et des encouragements que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

A Notre Maître et membre du jury

Monsieur le Professeur Kaoual MEGUENNI

Professeur en Epidémiologie et Médecine Préventive

Faculté de Médecine de Tlemcen

Chef de Service d'Epidémiologie et Médecine Préventive

CHU - Tlemcen

Nous avons bénéficié de votre
enseignement post-gradué.

Vous nous faites le grand honneur de
juger ce travail.

Veillez trouver en cette thèse,
l'expression de mon profond respect.

A Notre Maître et Membre du jury

Madame le Professeur Soumia GHOMARI

Professeur en Oncologie Médicale

Faculté de Médecine de Tlemcen

Chef de Service d'Oncologie Médicale

CHU - Tlemcen

qui m'a encouragé, guidé tout au long de ce travail, malgré les innombrables tâches qu'elle assume quotidiennement.

Vous avez eu l'amabilité de discuter avec nous certains points clés de notre analyse, vos remarques contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail.

Qu'elle trouve ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance

Vous avez accepté de participer à ce jury et de juger mon travail.

Soyez remercié du grand honneur que vous me faites.

A Notre Maître et membre du jury

Monsieur le Professeur Blaha LARBAOUI

Professeur en Oncologie Médicale

Faculté de Médecine de Sidi Bel Abbès

Chef de Service d'Oncologie Médicale

CHU - Sidi Bel Abbès

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'assurance de notre profonde reconnaissance.

Au membre du jury le Professeur Fatema SEGHIER

Professeur en Oncologie Médicale

Faculté de Médecine d'Oran

Service d'Oncologie Médicale

CHU - Oran

Vous nous faites l'honneur de juger ce
travail.

Veillez trouver ici l'assurance de notre
profonde reconnaissance.

En témoignage de leur disponibilité et leur contribution au perfectionnement du présent travail.

Mes remerciements vont également à, tous mes confrères du service pour leur soutien.

Dr I. Lahfa, Dr A. Belhadj, Dr L. Belbachir, Dr R. Larhballi, Dr W. Oudjdi, Dr K. Benmmamar, Dr A. Saidi.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A tout le personnel du service d'Oncologie Médicale : D. Dahmani, O. Bouguettaya, N. Belarbi, N. Mekaoui, Fatiha, Malika, Samira, Soraya, Hayet.

Je ne peux oublier de rendre un vif hommage à toutes les patientes qui ont participé volontiers à cette étude.

Ce travail est aussi pour moi l'occasion de rendre hommage à tous les enseignants et à tout le personnel médical et paramédical du service d'Oncologie médicale du CHU de Tlemcen.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, et leur demandons d'être indulgents s'ils n'ont pas été cités.

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

ACR	American College of Radiology
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation de santé
BMJ	British Medical Journal
CHIRU	Chirurgie
CIRC	Centre international de Recherche sur le Cancer
CPMC	Centre Pierre Marie Curie
EGTM	European Group on Tumour Markers
FAC	5-Fluorouracile, Adriblastine et Cyclophosphamide
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
GA	Gemzar – Doxorubicine
HCA	Hopital Central de l'Armée
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IARC	Association Internationale des Registres du Cancer
IC	Intervalle de Confiance
IGF	Insulin like growth factor
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSP	Institut National de Santé Publique
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISOBM	International Society Onology Biomarkers
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pRC	Réponse histologique complète
pRP	Réponse histologique partielle
RC	Réponse clinique complète
RE	Récepteurs œstrogènes
RP	Récepteurs progestérone
RP	Réponse clinique partielle
RP	Récepteur progestérone
RR	Risque Relatif
RRC	Réponse radiologique complète
RRP	Réponse radiologique partielle
RT	Radiothérapie
SBR	Scarff Bloom et Richardson
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SG	Survie globale
SOR	Standard Option et Recommandations
SRE	skeletal-related event
SSR	Survie sans récidence
TDM	Tomodensitométrie
TIB	Taux d'incidence brute
TNM	Tumor-node-metastasis
TSA	Taux d'incidence standardisée
TSH	Traitement hormonal substitutif
TTN	Tumeurs triple négatives
TTP	Temps jusqu'à progression. (time to tumour progression)

LISTE DES TABLEAUX

N°	Titre	Page
Tableau I	Incidences ajustées apparaissant sur les registres d'Afrique du Nord	12
Tableau II	Registre des tumeurs Oran 1996-2005	13
Tableau III	Registre des tumeurs Sétif	14
Tableau IV	Facteurs de risque - hormones ovariennes	18
Tableau V	Principaux facteurs de risque du cancer du sein	20
Tableau VI	Critères de positivité en immunohistochimie	27
Tableau VII	Rôle pronostique de l'âge au moment de la découverte des métastases	33
Tableau VIII	Médiane de survie selon la tumeur primitive	34
Tableau IX	Médiane de survie selon le délai de rechute	34
Tableau X	Médiane de survie selon l'envahissement ganglionnaire initial	34
Tableau XI	Médiane de survie selon le grade histologique	35
Tableau XII	Médiane de survie selon les récepteurs d'œstradiol et de progestérone	35
Tableau XIII	Médiane de survie en fonction de la chimiothérapie adjuvante	35
Tableau XIV	Médiane de survie en fonction de l'hormonothérapie	36
Tableau XV	Facteurs pronostiques retenus en analyse multivariée	37
Tableau XVI	Caractéristiques des principaux sous types moléculaires	37
Tableau XVII	Facteurs prédictifs de récurrence locale mammaire après traitement conservateur	39
Tableau XVIII	Facteurs prédictifs de l'évolution métastatique	40
Tableau XIX	Récapitulatif de l'impact de la chirurgie locale sur la survie	53
Tableau XX	Activité globale des cytotoxiques en première ligne métastatique	59
Tableau XXI	Essais de Phase III de 1 ^{ère} ligne métastatique : taxane monothérapie versus anthracycline monothérapie	61
Tableau XXII	Essais de Phase II de la gemcitabine en monothérapie	62
Tableau XXIII	Essais randomisés de phase III étudiant la combinaison anthracycline- taxane versus anthracycline sans taxane en 1 ^{ère} ligne métastatique	64
Tableau XXIV	Essais randomisés de phase II étudiant la combinaison Gemcitabine-anthracyclines	66
Tableau XXV	Protocoles de Phase II de chimiothérapie utilisant la gemcitabine et taxanes	68
Tableau XXVI	Protocoles de Phase III de chimiothérapie utilisant la gemcitabine et taxanes	69
Tableau XXVII	Essais de phase III Gemzar en 2 ^{ème} et 3 ^{ème} ligne métastatique après échec aux anthracyclines	70

LISTE DES TABLEAUX (suite)

N°	Titre	Page
Tableau XXVIII	Résultats du protocole GET ou GAT en première ligne métastatique _____	71
Tableau XXIX	Etude de phase II associant gemcitabine – cisplatine après plusieurs lignes métastatiques _____	71
Tableau XXX	Essais de phase II associant le trastuzumab à la gemcitabine _____	75
Tableau XXXI	Essais de phase II/III avec thérapie ciblée anti-HER2 _____	76
Tableau XXXI	Monothérapie Vs Associations _____	77
Tableau XXXII	Les différentes variables étudiées _____	109
Tableau XXXIII	Origine de la population étudiée _____	116
Tableau XXXIV	IMC de la population étudiée _____	119
Tableau XXXV	Age de la ménarchie des patientes étudiées _____	119
Tableau XXXVI	Parité des patientes _____	121
Tableau XXXVII	Répartition des tumeurs selon la classification TNM _____	123
Tableau XXXVIII	Répartition des images mammographiques selon la classification ACR _____	124
Tableau XXXIX	Répartition de la tumeur selon le quadrant _____	125
Tableau XL	Répartition selon le type de métastases _____	126
Tableau XLI	Répartition selon le site métastatique _____	126
Tableau XLII	Répartition selon le nombre de métastases _____	127
Tableau XLIII	Répartition selon le traitement antérieur des patientes étudiées _____	128
Tableau XLIV	Répartition selon le type histologique _____	128
Tableau XLV	Répartition selon le grade histopronostique _____	129
Tableau XLVI	Répartition selon le statut ganglionnaire _____	129
Tableau XLVII	Répartition selon le profil des récepteurs hormonaux _____	130
Tableau XLVIII	Répartition selon la surexpression des HER2 _____	130
Tableau XLIX	Répartition selon les résultats du CA15.3 _____	131
Tableau L	Répartition selon les résultats de l'ACE _____	131
Tableau LI	Caractéristiques des patientes dans l'association gemcitabine-doxorubicine _____	132
Tableau LII	Evaluation du taux de réponse global _____	134

LISTE DES TABLEAUX (suite)

N°	Titre	Page
Tableau LIII	Taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatiques _____	134
Tableau LIV	Taux de réponse chez les patientes chimionaves et les patientes prétraitées _____	135
Tableau LV	Analyse de la durée de réponse objective en fonction des variables _____	136
Tableau LVI	Toxicités hématologiques _____	137
Tableau LVII	Toxicité non hématologique _____	138
Tableau LVIII	Evaluation du bénéfice clinique _____	139
Tableau LIX	Caractéristiques des décès dans le bras 1 : GA _____	140
Tableau LX	Caractéristiques des patientes de l'association FAC50/Doxorubicine/Cyclophosphamide _____	141
Tableau LXI	Evaluation du taux de réponse global _____	142
Tableau LXII	Taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatiques _____	142
Tableau LXIII	Taux de réponse chez les patientes chimionaves et les patientes prétraitées _____	143
Tableau LXIV	Analyse de la durée de réponse objective en fonction des variables _____	144
Tableau LXV	Toxicité hématologique _____	145
Tableau LXVI	Toxicité non hématologique _____	146
Tableau LXVII	Evaluation du bénéfice clinique _____	147
Tableau LXVIII	Caractéristiques des décès dans le bras FAC50 _____	148
Tableau LXIX	Caractéristiques des patientes des 2 bras de l'étude (GA vs FAC50)	150
Tableau LXX	Taux de réponse aux traitements (GA vs FAC50) _____	151
Tableau LXXI	Taux de réponse objective en fonction des caractéristiques à l'inclusion GA vs FAC50 _____	152
Tableau LXXII	Etude comparative du bénéfice clinique des 2 bras de l'étude GA vs FAC50 _____	155
Tableau LXXIII	Etude comparative des toxicités de haut grade GA vs FAC50 _____	156
Tableau LXXIV	Facteurs cliniques et histologiques prédictifs de l'évolution métastatique dans notre population d'étude _____	162
Tableau LXXV	Essais de phase II et III gemcitabine-anthracycline en 1 ^{ère} ligne métastatique _____	164
Tableau LXXVI	Différents Essais phase II et III de Gemcitabine- taxanes _____	166
Tableau LXXVII	Toxicité de haut grade (grade3 et 4) dans les différentes études de l'association _____	167

LISTE DES FIGURES

N°	Titres	Page
Figure 1	Mécanismes physiopathologiques de la maladie métastatique	9
Figure 2	Répartition des fréquences des 10 premières localisations chez la femme (sauf C44) Registre des cancers de Tlemcen, 2006 – 2010	13
Figure 3	Incidence annuelle du cancer du sein selon le registre des tumeurs d'Alger, INSP	13
Figure 4	Comparaison de la mortalité et de l'incidence estimées (taux standardisés monde) du cancer du sein entre le Canada, les États-Unis, l'Union Européenne, la Martinique, la France métropolitaine en 2008	14
Figure 5	Taux d'incidence standardisé du cancer du sein en Algérie selon l'âge	16
Figure 6	Age de survenue du cancer du sein selon l'INSP-Alger 1993-2003	17
Figure 7	Taux d'incidence spécifique par tranche d'âge du cancer du sein Registre des cancers de Tlemcen, 2006-2010	17
Figure 8	Classification histologique	24
Figure 9	Grade histologique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston (EE)	25
Figure 10	Score d'Allred	26
Figure 11	Taux de récurrence annuelle en fonction de l'atteinte ganglionnaire	31
Figure 12	Analyse de la survie dans les sous-types moléculaires du cancer du sein	38
Figure 13	Vue schématique des quadrants du sein	41
Figure 14	Radiographie du sein	43
Figure 15	Aspect échographique d'un cancer du sein: la masse est hypoéchogène	45
Figure 16	Image de métastases osseuses à la scintigraphie	47
Figure 17	Principaux schémas thérapeutiques (NCCN)	78
Figure 18	Stratégies thérapeutiques de l'hormonothérapie dans le cancer du sein métastatique	83
Figure 19	Stratégies thérapeutiques en 1 ^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique	84
Figure 20	Répartition par tranches d'âge de la population étudiée	115
Figure 21	Répartition selon le lieu de résidence	116
Figure 22	Répartition selon le niveau d'instruction	125
Figure 23	Répartition selon la profession	117
Figure 24	Répartition selon le statut matrimonial	118
Figure 25	Répartition selon le statut socio-économique	118
Figure 26	Répartition selon l'âge au premier mariage	120
Figure 27	Répartition selon l'âge à la ménopause	121
Figure 28	Répartition selon le motif de consultation	122
Figure 29	Répartition selon le siège de la tumeur primitive	125
Figure 30	Comparaison des courbes de temps jusqu'à progression des 2 bras	153
Figure 31	Comparaison des courbes de survie globale GA vs FAC50	154

TABLE DES MATIERES

A. INTRODUCTION PROBLEMATIQUE	3
B. REVUE DE LA LITTERATURE	7
I. DEFINITIONS	9
II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	11
II.1. Epidémiologie descriptive	11
II.1.1. Incidence	11
II.1.2. La mortalité	14
II.1.3. L'âge	16
II.1.4. Sexe	17
II.2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE	18
II.1. les facteurs de risque hormonaux endogènes	18
II.2- Les facteurs de risques génétiques	21
III. LE DEPISTAGE- Prévention et lutte contre la maladie	23
IV. ANATOMOPATHOLOGIE	24
IV.1. Diagnostic de la tumeur	24
IV.2. Diagnostic des métastases	27
V. FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES	33
V.1. Les facteurs pronostiques consensuels retenus par les recommandations :	33
V.2. LES FACTEURS PRONOSTIQUES BIOLOGIQUES	37
V.3. FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AUX TRAITEMENTS	39
V.4. FACTEURS PREDICTIFS DE LA RECIDIVE LOCALE	39
V.5. FACTEURS PREDICTIFS DE L'EVOLUTION METASTATIQUE [118]	40
VI. DIAGNOSTIC	41
VI.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE	41
VI.2. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE	42
VI.3. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	46
VI.4. BILAN D'EXTENSION	46
VI.5. BILAN BIOLOGIQUE	49
VII. METHODES THERAPEUTIQUES	51
VII.1. HISTORIQUE	51
VII.2. SITUATION ACTUELLE	52
VII.3. BUTS DU TRAITEMENT	54
VII.4. TRAITEMENTS LOCOREGIONAUX	54
VII.6. THERAPIES MOLECULAIRES CIBLEES	59
VII.7. INHIBITEURS DE LA POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE	60
VII.8. MODALITES THERAPEUTIQUES	60
VII.9. L'HORMONOTHERAPIE	79
VII.10. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE NON SPECIFIQUE	85

C. PRESENTATION DE L'ETUDE	91
I. PRINCIPES ET REALISATION	92
I.1. Introduction	93
I.2. Protocole de l'étude	95
I.2.1. Objectifs	95
I.2.2. POPULATION ET METHODES	95
I.2.3. METHODOLOGIE	97
II. RESULTATS	115
II.1. RESULTATS DE L'ETUDE DU PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE	115
II.2. RESULTATS DE L'ASSOCIATION GEMCITABINE/ DOXORUBICINE	132
II.2.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES	132
II.2.2. ADMINISTRATION DE LA CHIMIOTHERAPIE	133
II.2.3. EVALUATION DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE	134
II.2.4. EVALUATION DE LA TOLERANCE A LA CHIMIOTHERAPIE	137
II.2.5. EVALUATION DU BENEFICE CLINIQUE	139
II.2.6. SUIVI	139
II.2.7. DECES	140
II.3. RESULTATS DE L'ASSOCIATION 5FLUOROURACILE/ DOXORUBICINE/ CYCLOPHOSPHAMIDE	141
II.3.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES	141
II.3.2. ADMINISTRATION DE LA CHIMIOTHERAPIE	142
II.3.3. EVALUATION DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE	142
II.3.4. DUREE DE REPOSE	144
II.3.5. TEMPS JUSQU'A PROGRESSION	145
II.3.6. SURVIE	145
II.3.7. EVALUATION DE LA TOLERANCE A LA CHIMIOTHERAPIE	145
II.3.8. EVALUATION DU BENEFICE CLINIQUE	147
II.3.9. SUIVI	147
II.3.10. DECES	148
II.4. Etude comparative des deux associations Gemcitabine/doxorubicine versus 5Fluorouracile /Doxorubicine/Cyclophosphamide	149
II.4.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES	149
II.4.2. EXPOSITION AUX TRAITEMENTS	151
II.4.3. ANALYSE COMPARATIVE DE L'EFFICACITE	151
II.4.4. ETUDE COMPARATIVE DU BENEFICE CLINIQUE	155
II.4.5. ETUDE COMPARATIVE DES TOXICITES	156
D. DISCUSSION	159
E. CONCLUSION	169
F. BIBLIOGRAPHIE	173
G. ANNEXES	192

A. INTRODUCTION PROBLEMATIQUE

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 après traitement du cancer du sein localisé, une proportion importante de patientes va manifester une rechute métastatique [1].

Les rechutes à distance en font une maladie incurable avec un pronostic variable d'une situation clinique à l'autre, du fait de l'hétérogénéité de la maladie métastatique et sa réponse aux différents types de traitements [1].

Le cancer du sein constitue un réel problème de santé publique dans le monde, de par sa fréquence (1^{er} cancer féminin) et sa gravité (évolution métastatique) [3, 4, 5] ; d'où l'importance d'intensifier la recherche fondamentale et clinique afin de développer de nouvelles thérapeutiques, sans oublier les approches qui visent à augmenter la qualité de vie des patientes.

Dans le monde, l'incidence semble augmenter régulièrement avec plus de 1,6 million de nouveaux cas en 2010 et 425 000 décès [64].

Le cancer du sein représente la première cause de décès chez la femme algérienne avec 10 000 nouveaux cas/an, cette incidence est en augmentation réelle et régulière, car le nombre de nouveaux cas a été multiplié par 6 entre 1990 et 2011 [34].

En France, le cancer du sein est le premier cancer féminin en termes de fréquence avec plus de 50 000 nouveaux cas estimés en 2008 [253]. Son incidence est en augmentation constante avec 100 cas/10⁵/2010, cependant le taux de mortalité est en diminution progressive avec 16,2/10⁵/2010 [7, 8].

Et ceci témoigne d'une amélioration des techniques à la fois diagnostiques par l'imagerie et thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie, chimiothérapie et thérapie moléculaire ciblée). On estime actuellement qu'une femme sur dix sera exposée au cours de sa vie à cette maladie, et que plus d'une patiente sur cinq présentera une évolution métastatique de sa pathologie néoplasique mammaire initiale.

Les cancers du sein présentent classiquement des métastases dans environ 15 à 20 % des cas, au moment du diagnostic et chez environ 60 % des patientes au moment de l'autopsie [254]. Les métastases du mot grec (metastasis= déplacement) sont des foyers cancéreux secondaires, développés à distance de la tumeur primitive, et dont la croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive [17].

Les objectifs du traitement des cancers du sein métastatiques sont de prolonger la survie, traiter les symptômes et maintenir une qualité de vie [19].

Les traitements sont multiples, relevant de trois mécanismes d'action différents : l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies dites ciblées [19]. Différentes études ont clairement montré qu'en cas de réponse à la chimiothérapie, on assiste à une amélioration de la qualité de vie [20, 21] avec un bénéfice clinique, psychologique, et aussi sur la douleur [22]. De plus, La réalisation de la chimiothérapie à dose optimale n'altère pas la qualité de vie [23].

Selon les différents consensus (European Society of Medical Oncology[24], Breast Commission of the German Gynaecology working group (AGO) [25], National Comprehensive Cancer Center Network, États-Unis [26]), la chimiothérapie doit être proposée en cas de maladie résistante à l'hormonothérapie du fait de la négativité des récepteurs hormonaux ou d'un échappement à plusieurs traitements antihormonaux successifs et en cas d'agressivité tumorale (maladie rapidement progressive, atteinte viscérale [27], mettant en jeu le pronostic vital.

En première ligne, les taux de réponse aux anthracyclines et aux taxanes sont compris entre 30 et 70 % avec une durée de réponse comprise entre 6 et 10 mois [29] et en cas de résistance aux anthracyclines et aux taxanes, quatre séries ont évalué la gemcitabine en monothérapie les taux de réponse varient entre 17 et 20% avec une tolérance acceptable [256], avec plus de toxicité hématologique grade 3 et 4 et asthénie avec le Docetaxel, et plus de neutropénie avec le paclitaxel [188, 189]

En association au paclitaxel 529 patientes présentant une récurrence après traitement adjuvant antérieur à base d'anthracyclines ont été soumises à un traitement consistant soit en une association de gemcitabine et de paclitaxel (1250 mg/m² et 175 mg/m² respectivement), soit en une monothérapie par paclitaxel, le temps jusqu'à progression de la maladie a été de 5,4 mois contre 3,5 mois (Hasard Ratio (HR) 0,734, 0,607-0,889; p= 0,0015), le taux de réponse a été de 39,3% contre 25,6% et la durée médiane de survie a été de 18,6 mois contre 15,8 mois (HR 0,817, 0,667-1,000; p= 0,0489).

B. REVUE DE LA LITTERATURE

I. DEFINITIONS

Le cancer est une maladie génétiquement programmée par l'accumulation de mutations et d'aberrations génétiques comme les duplications, délétions et translocations [38], conférant à la cellule tumorale une capacité à proliférer et à suivre dans un environnement spécifique, le processus précoce de cancérisation, et induisant de ce fait des troubles de la division et de la différenciation cellulaire. Plusieurs gènes sont impliqués dans le processus carcinomateux, ainsi que des facteurs intrinsèques et extrinsèques qui influencent sa naissance et sa dissémination à distance.

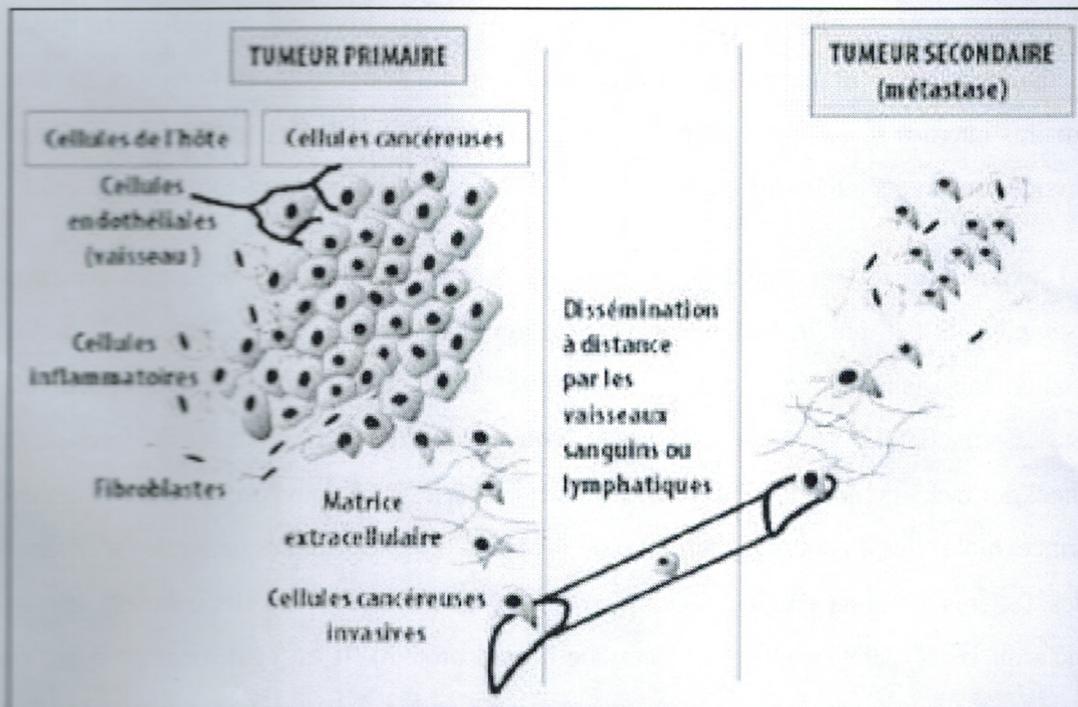


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques de la maladie métastatique

Le processus métastatique est un processus complexe comprenant l'invasion des cellules tumorales à travers la membrane basale, leur passage dans le système vasculaire, la colonisation de la paroi vasculaire et l'extravasation de ces cellules dans les organes cibles et enfin, la croissance tumorale au sein des organes cibles pour former les métastases [17].

Les tumeurs induisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) qui favorisent leur croissance et leur offrent un accès aux vaisseaux par lesquels les cellules tumorales se disséminent à distance pour former des foyers secondaires ou métastases. Au cours de leur périple, les cellules doivent franchir des obstacles notamment un réseau complexe de protéines et la matrice extracellulaire.

I.1. LES DIFFERENTES VOIES DE MIGRATION

I.1.1. L'extension locale : au niveau du sein, l'extension du cancer se fait par infiltration directe du parenchyme glandulaire et graisseux voisin, puis vers le revêtement cutané ou musculaire auxquels il peut se fixer, l'extension le long des canaux galactophores sous la forme in situ. L'extension par voie lymphatique de drainage est source de multifocalité et de dissémination ganglionnaire [87].

I.1.2. L'extension ganglionnaire : c'est à partir des lymphatiques péri-tumoraux qui se rassemblent sous l'aréole mamelonnaire que l'extension ganglionnaire axillaire se fait au niveau de ces différents groupes anatomiques divisés par BERG en trois étages (inférieur, moyen et supérieur), puis vers les ganglions interpectoraux ou de Rotter. L'extension vers les chaînes mammaires internes se fait par contiguïté à partir du niveau I et II de Berg notamment dans les tumeurs des quadrants internes du sein, les ganglions sus-claviculaires sont envahis en dernier.

I.1.3. L'extension par voie sanguine par l'intermédiaire de la veine cave supérieure en suivant le flux sanguin se fait préférentiellement vers le poumon, le foie et le cerveau. Toutefois, la localisation métastatique dépend également d'autres facteurs qui déterminent la spécificité des métastases, en effet les cellules tumorales ne peuvent proliférer dans un site secondaire qu'en présence de facteurs adéquats nécessaires à leur survie et à leur prolifération (facteurs de croissance, molécules d'adhésion, etc.) ainsi au niveau de l'os, les cellules tumorales sont stimulées par des facteurs produits par les cellules osseuses (ostéoblastes et les ostéoclastes) tels que le TGFβ ou la PTH-RP (parathyroid hormone related protein). Il est également probable que le microenvironnement spécifique à chaque tissu soit favorable à la croissance tumorale. Il a été montré également que les cellules tumorales étaient attirées sur sites secondaires par des chimiokines spécifiquement produites au niveau de ces sites tels que le CXCL12 produite par les tissus du poumon, os, ganglion et le foie et qui se lie au niveau des récepteurs CXCR4, CCR7 des cellules cancéreuses du sein [101].

II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

II.1. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

II.1.1. Incidence

II.1.1.1. Dans le monde

Tous les registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de l'incidence du cancer du sein jusqu'à 5% au cours des 20 dernières années.

L'incidence semble augmenter régulièrement avec plus de 1,6 million de nouveaux cas en 2010 [64], cependant variable d'un continent à l'autre puisque le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes.

Aux États-Unis d'Amérique, le taux d'incidence est de $129,1/10^5/\text{an}$ [65, 66], il représente 31% de l'ensemble des cancers avec 212 920 nouveaux cas par année [64].

Au Japon, l'incidence est de $31,4/10^5/\text{an}$ [67].

II.1.1.2. En Europe, l'incidence est de $80/10^5/\text{an}$ dans les pays du nord, et de 40 à $60/10^5/\text{an}$ dans les pays du Sud. En France, l'incidence est de $(100 \text{ cas}/10^5 /2010)$ [7, 8]. Le cancer du sein reste le premier cancer chez la femme avec 53 000 nouveaux cas en 2011 [64]. L'âge médian au diagnostic est de 61 ans. L'incidence du cancer du sein est en augmentation constante avec $(99,8 \text{ cas}/10^5$ attendus en 2009, cependant le taux de mortalité est en diminution progressive ($16,6 \text{ décès}/10^5/\text{attendus en 2009}$) (www.invs.sante.fr).

II.1.1.3. En Afrique du Nord

Les différences d'incidence d'une région à une autre, comme on peut l'observer dans les données des registres marocains ou algériens ou dans les séries publiées en Afrique du Nord, peuvent être expliquées (au moins en partie) par les surestimations liées au traitement d'un très grand nombre de malades dans les régions à forte concentration de moyens pour la prise en charge (comme Alger, Oran ou Constantine), contrastant avec une sous-estimation de l'incidence dans les régions démunies en termes de centres de traitement au moment de l'enregistrement (comme à Sétif). [270]

Chez la femme, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence de nouveaux cas dans les 3 principaux registres algériens. Son ISA est de 21,6 ; 17,03 et 34,49 pour 10^5 femmes pour les registres d'Alger, Sétif et Oran, respectivement. L'évolution entre 1986 et 2005 est marquée par une variation de l'ISA de 10,4 pour 10^5 femmes pour la période 1986-1989, à 17 pour 10^5 femmes pour la période 1993-1997 et à 14,2 pour 10^5 femmes pour la période 2001-2005. [270]

Tableau I : Incidences ajustées apparaissant sur les registres d'Afrique du Nord [270]

Registres	Rabat	Casablanca	Sétif	Alger	Tunis	Sousse	Sfax	Benghazi	Gharbiah	Europe
Pays	Maroc		Algérie		Tunisie			Libye	Égypte	Europe
Incidence*	35,8	35,0	18,8	60,5	29,6	29,8	28,0	23,3	42,5	71,5

* (standardisée/âge/10⁵ h)**II.1.1.4. En Algérie :**

L'incidence du cancer du sein est de 10 000 nouveaux cas/an, elle est en augmentation réelle et régulière, car le nombre de nouveaux cas a été multiplié par 6 entre 1990 et 2011, ainsi et selon l'INSP- registre des tumeurs Alger, l'incidence du cancer du sein est passée de 47 en 2004 à 57,4/100 000 habitants en 2007 [34].

Ainsi que pour le registre des tumeurs d'Oran 1996-2005, l'incidence est de 36,9 classée au premier rang et suivie du cancer du col utérin par 20,2, du cancer colorectal 6,6 et de la thyroïde par 5,2 [35]. L'âge de survenue assez jeune (entre 40 et 49 ans) dans 81% des cas et à un stade tardif dans les 2/3 des cas, car 75% sont au stade IIIB et IV [34, 35]. Et les délais de consultation assez longs imposent aux spécialistes de la santé à intervenir en urgence afin de faire le diagnostic à un stade précoce [31].

Dans 85% des cas, le motif de consultation était représenté par un nodule, les autres motifs de consultation ont été représentés par une mastite, un écoulement, une rétraction mammaire, des mastodynies, des adénopathies ou lors d'un examen de dépistage dans 15% des cas. Les malades étaient métastatiques d'emblée dans 20,3% des cas et dans 59,8% des cas, la tranche d'âge la plus touchée était 30 à 50 ans (28,5%, l'âge de survenue se situe entre 30 et 40 ans et dans 31,3% dans la tranche d'âge entre 40 et 50 ans [2].

Une étude menée au centre Pierre et Marie Curie d'Alger en 2003, l'âge moyen de survenue se situait à 46,6 ans avec 10,7% de cancer familial pour l'année 2000 [32].

Une étude rétrospective menée au centre anticancéreux de Constantine, de 1990 à 2002 a colligé 4 735 cancers du sein (soit 32,1% de l'ensemble des cancers recrutés durant ces années). Le délai moyen de consultation est de 9 mois et l'âge moyen de survenue est de 47 ans. 21% des malades étaient métastatiques d'emblée [33].

D'après le registre des cancers de Tlemcen (Rapport 2006-2010), le taux d'incidence global standardisé des cancers dans la wilaya de Tlemcen est de $114.84 \pm 7,14$; il est de 129.9 ± 10.7 chez les femmes et de 99.8 ± 9.53 chez les hommes.

Chez la femme le cancer du sein est en tête du groupe ; avec une fréquence de 34.5%. Le cancer de la thyroïde occupe la deuxième position avec une fréquence de 10.5% (cette fréquence est anormalement élevée), le cancer du col utérin occupe la troisième position avec une fréquence de 6.4%. [36]

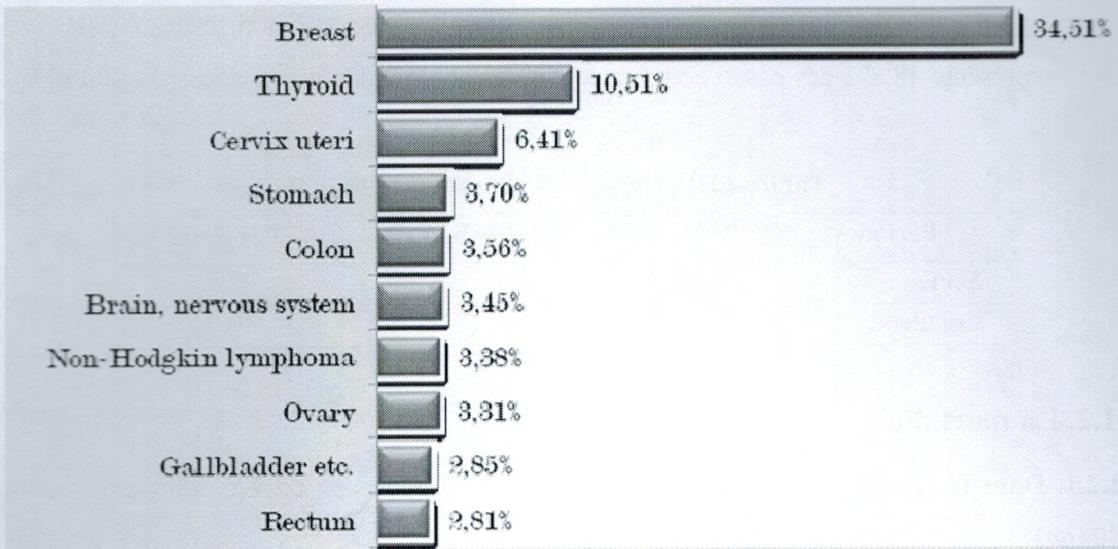


Figure 2 : Répartition des fréquences des 10 premières localisations chez la femme (sauf C44) Registre des cancers de Tlemcen, 2006 – 2010 [36]

De ce fait, l’approche multidisciplinaire, les moyens de dépistage et les campagnes d’informations et de sensibilisation de la population avec la formation des médecins et des sages-femmes doivent être multipliés à tous les niveaux et dans les différentes régions du pays pour améliorer la prise en charge médicale et éradiquer l’évolutivité de ce fléau [31].

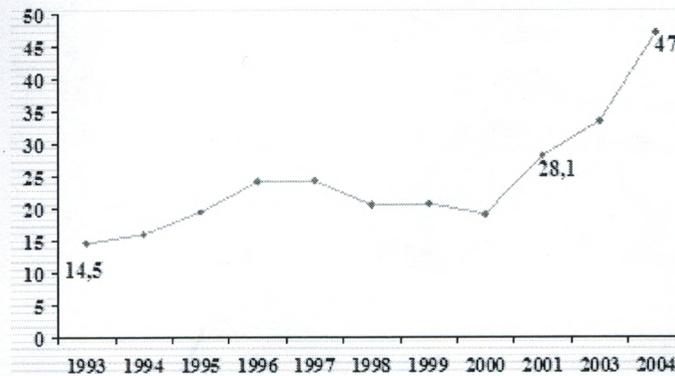


Figure 3 : Incidence annuelle du cancer du sein selon le registre des tumeurs d’Alger, INSP [34]

Ainsi pour le registre des tumeurs Oran 1996-2005, l’incidence du cancer du sein est de 36,9 classée au premier rang [35].

Tableau II : Registre des tumeurs Oran 1996-2005 [35]

Localisation	Incidence
Sein	36,9
Col utérin	20,2
Colo-rectal	6,6
Thyroïde	5,2

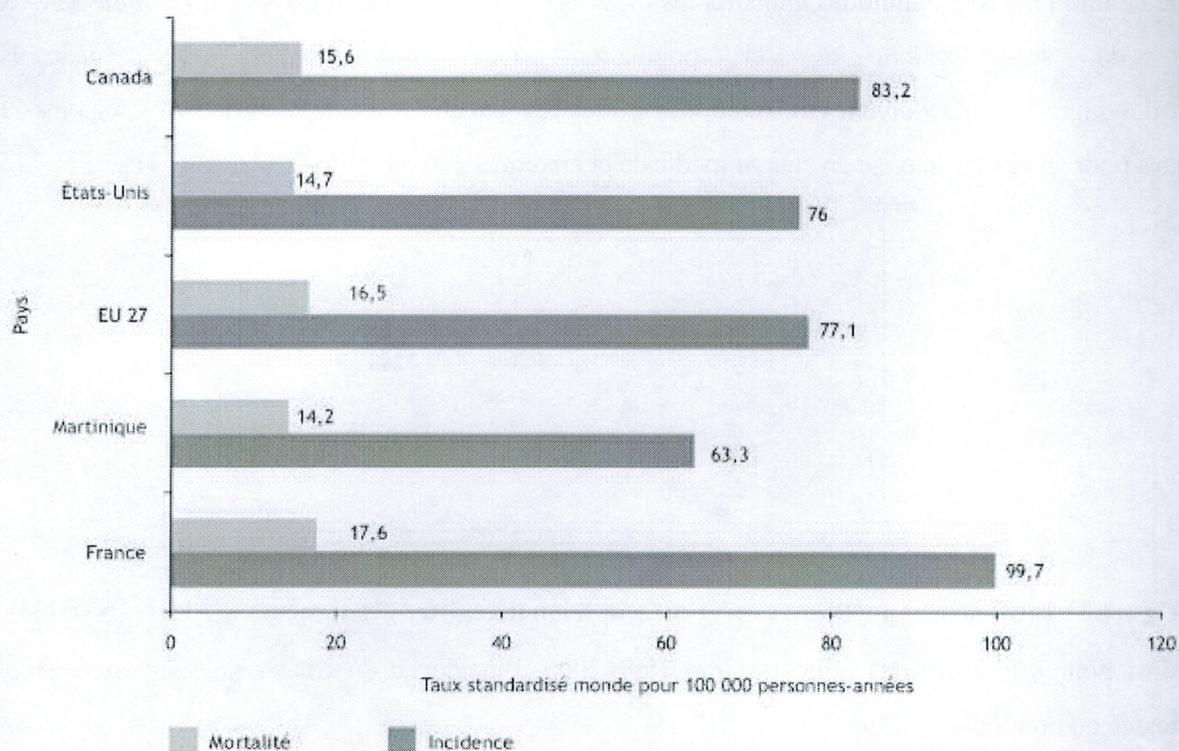
Le registre du cancer de Sétif est le premier registre fondé en Algérie. Selon ses résultats, le cancer du sein représente 18,8% des cas avec un taux d'incidence standardisé de 15,6/100 000 habitants [63].

Tableau III : Registre des tumeurs Sétif [63]

Périodes	1986-1989	1993-1997	2001-2005
Sein	10,3	22,2	22,5
Col utérin	15,1	14,2	10,2

II.1.2. La mortalité

II.1.2.1. Dans le monde, le taux de mortalité par cancer du sein est de 425 000 décès par an en 2010 [64].



Source : Globocan 2008
 Traitement : INCa 2010

Figure 4 : Comparaison de la mortalité et de l'incidence estimées (taux standardisés monde) du cancer du sein entre le Canada, les États-Unis, l'Union Européenne, la Martinique, la France métropolitaine en 2008

Le taux d'incidence standardisée à la population mondiale par cancer du sein estimé en France en 2008 est de 99,7 pour 100 000 femmes, supérieur à celui estimé au sein de l'Union européenne (77,1/100 000), aux Etats-Unis (76,0/100 000) et au Canada (83,2/100 000) [64].

En revanche, peu de variations sont observées entre les pays concernant la mortalité par cancer du sein.

Toutes les femmes européennes ne sont pas égales pour la mortalité associée au cancer du sein.

Une étude, menée par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) et publiée par le *British Medical Journal* (BMJ), met en évidence des variations considérables dans les tendances de la mortalité associée au cancer du sein entre les différents pays européens. Cette étude a examiné les taux de mortalité entre 1989 et 2006 et a constaté que la plupart des pays ont connu une réduction globale de ces taux de mortalité, même si l'ampleur de cette baisse est très variable. La moitié des 30 pays étudiés enregistrent en 2006 une baisse de plus de 20% des taux de décès par rapport à 1989. Seules la Grèce, l'Estonie, la Lettonie et la Roumanie ont connu une augmentation globale au cours de cette même période.

II.1.2.2. En Europe l'incidence varie d'un pays à l'autre.

- En France, le cancer du sein demeure la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec 11 500 décès en 2011 [64].

La baisse de la mortalité associée au cancer du sein, est généralement attribuée à une combinaison de détection précoce, en partie grâce à des programmes de dépistage, et aux progrès thérapeutiques.

II.1.2.3. En Algérie

Le cancer du sein représente la première cause de décès chez la femme algérienne avec 10 000 nouveaux cas/an, cette incidence est en augmentation réelle et régulière, car le nombre de nouveaux cas a été multiplié par 6 entre 1990 et 2011[34].

Très peu de données concernant la mortalité par cancer du sein sont publiées, cela est dû à l'absence de déclaration des causes de décès dans les certificats de constat de décès. (Fig. 5)

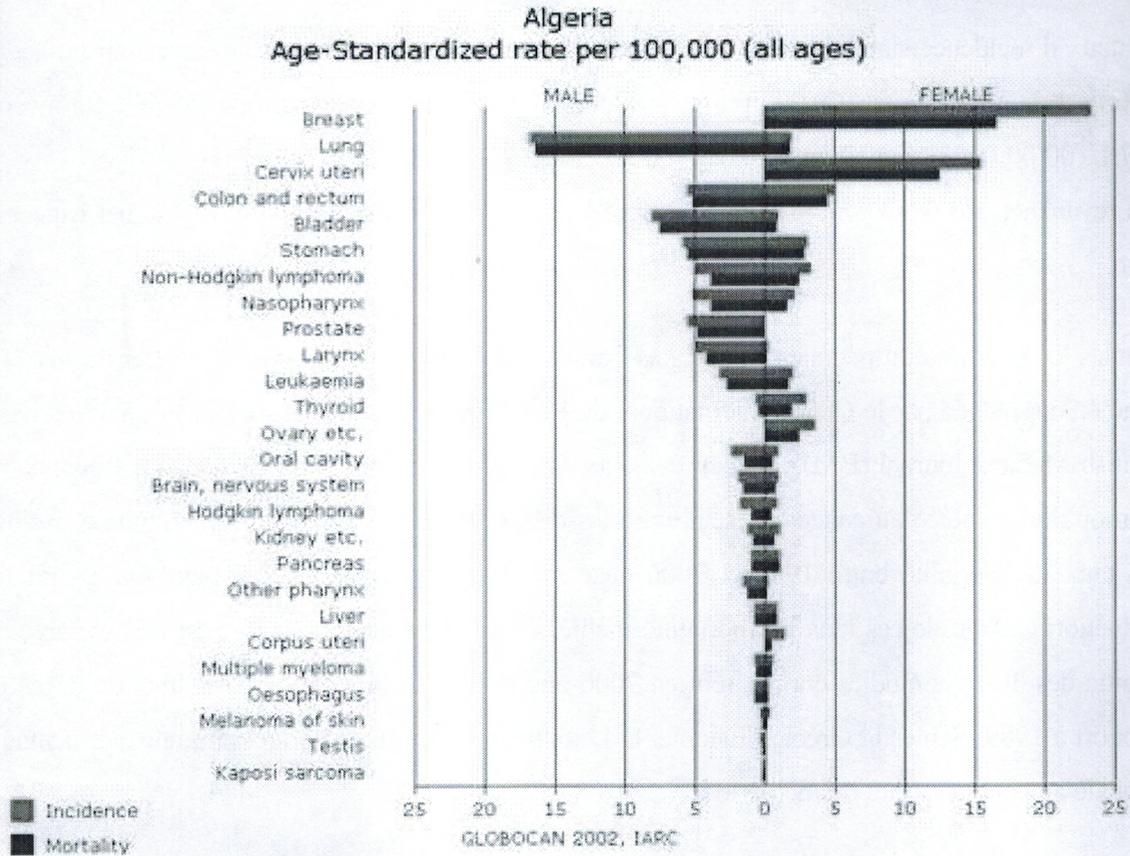


Figure 5 : Incidence standardisée et mortalité du cancer du sein en Algérie selon l'âge.

II.1.3. L'âge

Dans le monde :

Aux États-Unis, SEER Incidence (Surveillance, Epidemiology and End Results) retrouve de 2004 à 2008 un âge médian de 61 ans au diagnostic de cancer du sein avec 1,9% entre 20 et 34 ans ; 10,2% entre 35 et 44 ans ; 22,6% entre 45 et 54 ans ; 24,4% entre 55 et 64 ans ; 19,7% entre 65 et 74 ans 15,5% entre 75 et 84 ans ; et 5,6% à plus de 85 ans. [83]

En France, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, car seulement 15 % des cancers surviennent avant 45 ans, 44% entre 45 et 65 ans, 25% entre 65 et 74 ans et 18 % après 75 ans. [87]

En Algérie, l'âge moyen de survenue d'un cancer du sein est de $48,5 \pm 0,6$ ans chez la femme et de $59,8 \pm 5,9$ ans chez l'homme à Oran [69].

La tranche d'âge la plus touchée est 45- 49 ans selon l'INSP Alger [34].

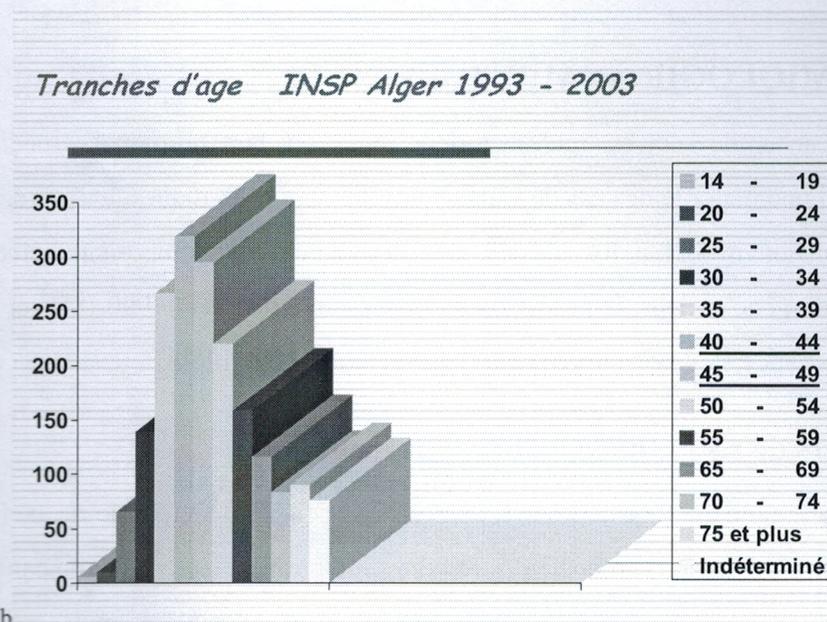


Figure 6 : Age de survenue du cancer du sein selon l'INSP-Alger 1993-2003 [34]

Le taux d'incidence chez les femmes est 41.52 pour 100 000 habitants avec un âge moyen 49 ± 0.7 ans.

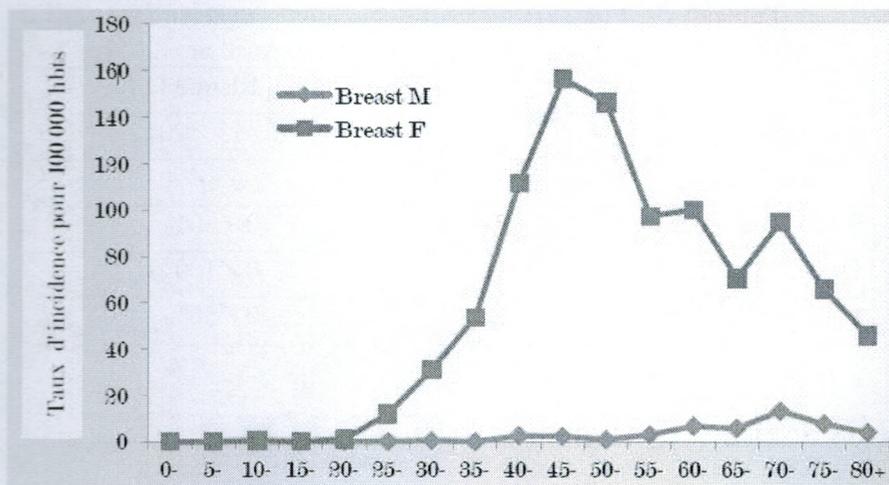


Figure 7 : Taux d'incidence spécifique par tranche d'âge du cancer du sein
Registre des cancers de Tlemcen, 2006-2010 [36]

II.1.4. Sexe

En France, avec 53 000 nouveaux cas en 2011, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme, il se situe en tête de la mortalité, avec 11 500 décès en 2011[64]. Chez l'homme, ce risque est 100 fois moins élevé (200 cas par an environ) même si le pronostic est identique.

Selon les registres des cancers d'Oran et de Tlemcen, le sexe ratio est respectivement de 0,03 [69] et de 0,02 [36].

II.2. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE

La genèse du cancer du sein est multifactorielle, elle peut être hormonale, médicamenteuse et génétique, car si une majorité des cas de cancers du sein sont sporadiques, une agrégation familiale est retrouvée dans environ 20 à 30% des cas [84] la preuve d'une composante héréditaire liée à la transmission d'un gène majeur de prédisposition a été rapportée vers 1990 [85], et il a été estimé que 5 à 10% des cancers du sein survenaient dans un tel contexte [86].

II.2.1. Facteurs de risque hormonaux endogènes

L'exposition mammaire aux hormones ovariennes est le principal facteur de risque [272-273-269]. En fait plus courte est la vie hormonale des femmes, moindre est leur risque de cancer du sein. Le risque relatif est de plus 20% chez les femmes ayant eu leurs premières règles avant 12 ans, par rapport à celles les ayant eues après 14 ans et que les conditions socioéconomiques conditionnent fortement l'âge de la ménarchie. Le RR est de plus 50% chez celles ayant eu leur ménopause à 55 ans ou plus par rapport à celles l'ayant eue avant 45 ans.

Tableau IV: Facteurs de risque- hormones ovariennes
(RR1,1<RR<2,5)(d'après CIRC, Acad Méd, Acad Sc) [265]

	Haut risque	Risque faible
Age premières règles	<12	>13 ↗20%
Ménopause	>55	<45 ↗50%
THS œstrogènes		0 ↗40%
Oestroprogestatifs		0 ↗100%
Contraceptifs oraux		0 ↗30%

II.2.2. Facteurs de risque hormonaux exogènes

a- Les contraceptifs oraux : dans la majorité des études, il n'existe globalement pas d'élévation significative du risque de cancer chez les femmes prenant une contraception orale le risque semble légèrement accru si la contraception :

- débute avant l'âge de 20 ans
- débute avant la première grossesse
- est interrompue depuis moins de 10 ans. [87]

Ce faible effet cancérigène (RR=1%), compensé par la diminution des risques des cancers de l'ovaire. [88]

b- Le traitement hormonal substitutif (TSH) : en France, les TSH semblent être responsables d'environ 2% des cancers féminins et sont incriminés dans environ 9% des cancers du sein. [265-266]. L'incidence du cancer du sein a baissé en France et aux États-Unis après réduction de l'usage des TSH [282-283]. L'association œstrogènes et progestatifs semble induire plus de cancers du sein (RR=100%) que les œstrogènes seuls (RR=+40%) [266-272].

II.2.3. Facteurs liés à la reproduction

II.2.3.1 : La parité et l'âge précoce à la première maternité : la glande mammaire est d'autant plus sensible à l'action des carcinogènes qu'elle est immature, le meilleur moyen d'induire une franche différenciation des cellules galactophoriques est la grossesse qui a des effets protecteurs. Le risque est supérieur chez les nullipares, il est augmenté de 50% si la première grossesse survient après 30 ans et de 100% après 35 ans, le risque diminue de 7% par enfant, à partir du deuxième enfant [266,272].

II.2.3.2 : la durée de l'allaitement maternel : la diminution du risque du cancer s'associe à l'augmentation de la durée de l'allaitement (élimination des cellules mutées) [266, 272].

II.2.3 : Facteurs liés aux troubles métaboliques, aux habitudes de vie et à la nutrition :

II.2.3.1. L'obésité et la prise de poids le surpoids ($25 < \text{IMC} < 30$) augmente l'incidence des cancers post-ménopausiques d'environ 12 %, l'obésité ($\text{IMC} > 30$) de 25% par rapport aux femmes dont l'IMC est inférieur à 25% [263-264-265-266-267]. Ceci serait dû à ce que les cellules stromales du tissu adipeux produisent des œstrogènes (l'aromatase P450 est synthétisée sous l'influence du gène CYP12)[268-269]. Cependant, l'obésité agit également par d'autres voies, car elle augmente le risque de plusieurs autres cancers [265-266].

Obésité et surpoids sont responsables d'environ 5% de la mortalité par cancer du sein post-ménopausique. L'exès poids n'a pas d'influence détectable en ce qui concerne les cancers préménopausiques [268-265-266]. L'obésité et le surpoids pourraient aussi être associés à une sévérité plus marquée des bouffées de chaleur chez les femmes récemment traitées pour cancer du sein, et majorent le lymphœdème postchirurgical [91].

Enfin, il faut souligner que le pronostic des cancers du sein est plus sévère chez les femmes en surpoids du fait qu'on retrouve des différences en termes de chimiosensibilité [92], sous dosage de la chimiothérapie [93], et une efficacité réduite des inhibiteurs de l'aromatase, chez les femmes en surpoids [94]

II.2.3.2. L'inactivité physique : celle-ci augmente les risques de mortalité par cancer du sein d'environ 10% par rapport aux femmes ayant une demi-heure d'activité physique par jour (optimum : 5 heures/semaine) [260-261-262].

II.2.3.3. L'alcool : il existe une association modeste, mais réelle entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein, en France il est responsable d'environ 10% des cancers du sein et la limite conseillée par l'OMS est d'un verre par jour (10 g d'alcool), avec une augmentation des risques de 7% par verre selon une métaanalyse effectuée sur 58000 cas et 95000 témoins [89].

II.2.3.4. La taille

L'incidence de la mortalité est augmentée chez les femmes de grande taille. Ceci suggère le rôle de l'hormone de croissance et des IGF1 et 2, le poids des filles à la naissance influence le risque du cancer du sein préménopausique (risque de 1,5 pour poids supérieur à 3 840g par rapport au poids inférieur ainsi que la taille à la naissance (Vatten) [89].

II.2.3.5. L'âge : l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. [87]

II.2.3.6. Les maladies bénignes du sein

a- Les hyperplasies atypiques épithéliales qui majorent significativement le risque de cancer du sein (risque relatif moyen de 4,4) [90] avec un risque absolu de faire un cancer en 15 ans passe de 2% en l'absence de lésions prolifératives à 8% en cas d'atypies [257]. Cependant, les lésions à risque mineur telles que les kystes mammaires, les adénofibromes sont crédités d'un modeste surrisque (1,5 à 3).

Tableau V : Principaux facteurs de risque du cancer du sein [70]

Principaux facteurs de risque	Risque relatif
Age (>50ans /<50 ans)	6,5
Pays développé	5
Histoire familiale	
-1 ^{er} degré	1,4-13,6
-2 ^{ème} degré	1,5-1,8
Age pubertaire (<12ans />14ans)	1,2-1,5
Age ménopause (>55ans /<55ans)	1,5-2
Age à la 1 ^{ère} grossesse (>30ans /<20ans)	1,3-2,2
Maladies du sein	
- Histologie bénigne	1,5-1,8
- Hyperplasie atypique	4-4,4
- Cancer controlatéral	>4
Hormones exogènes :	
- contraception orale	1,24
- traitement substitutif	1-1,5

b- La densité mammaire : celle-ci reflète, le rapport entre le tissu fibroglandulaire radio-opaque et le tissu graisseux radiotransparent. Cependant, elle est influencée par des facteurs physiologiques et exogènes, notamment hormonaux. La densité mammaire est un facteur du risque de cancer du sein [258]. Une densité mammaire élevée est responsable d'une diminution de la sensibilité de la mammographie (risque de faux négatifs, augmentation des cancers d'intervalle, et de la spécificité (risque de faux positifs, augmentation des explorations complémentaires) cependant dans de nombreuses études, la densité mammaire reste un facteur indépendant du risque de cancer du sein [258]. En présence d'une forte densité mammaire, la mammographie numérisée est un apport important au dépistage, toutefois l'échographie et l'IRM sont parfois nécessaires pour établir un diagnostic.

II.2.3.7. Facteurs incriminés, ou négligeables :

- * Stress : aucune donnée objective.
- * Irradiation : effet détectable pour des doses très supérieures à celles délivrées pendant un examen radiologique. Après de fortes doses et chez les femmes jeunes, l'effet cancérigène de la radiothérapie est très peu marqué [259].
- * Tabagisme actif et passif : aucune donnée fiable.
- * Xéno-œstrogène, pesticides, etc... : aucune donnée fiable.
- * Acides gras transgéniques : une enquête épidémiologique est en faveur de leur rôle, mais il faut attendre confirmation par d'autres études avant d'agir [320].

Les recherches :

- * Rôles des IGF (Insuline Like Growth Factor) pendant la gestation.
- * Rôle de l'alimentation durant la gestation et l'enfance.

II.2.4. Facteurs de risques génétiques

II.2.4.1. Les cancers familiaux : environ 5 à 10% des cancers du sein et des cancers de l'ovaire sont dus à une prédisposition génétique [267-269].

a- Transmission familiale :

Il est reconnu depuis longtemps qu'une femme à un risque de cancer du sein plus que double s'il existe dans sa famille un ou des antécédents de cancer au premier degré (mère, sœur ou fille). Ce risque est d'autant plus élevé que ces cancers se sont développés à un jeune âge (30 à 40% des cancers du sein survenant avant l'âge de 30 ans, ont une transmission héréditaire).

b- Transmission génétique :

La transmission se fait selon un mode autosomique dominant par l'intermédiaire de chacun des deux sexes ainsi que certains membres de la famille peuvent transmettre le gène anormal sans être eux-mêmes atteints du cancer du sein. On identifie deux gènes BRCA1 et BRCA2, situés sur le chromosome 17 et 13 respectivement et dont la mutation constitutionnelle prédispose au cancer du sein [87] ainsi, les estimations du risque cumulé de cancer pour les femmes ayant ces mutations sont de l'ordre de 40 à 80% de développer un cancer du sein à 70 ans comparé à 8% dans la population générale, de 20 à 60% pour le cancer de l'ovaire pour BRCA1 et 6 à 27% pour BRCA2 comparé à 1% dans la population générale [95, 96]. Selon les données d'Antoniou et coll. [97], le risque de développer un cancer précocement, avant l'âge de 45 ans est de 25% pour le sein et de 10% pour les ovaires, en cas d'implication du gène BRCA1.

Pour le gène BRCA2, le risque est estimé à 7% pour le cancer du sein et à 1% pour les cancers des ovaires et des trompes de Fallope et 5% pour le cancer du sein chez l'homme de plus de 70 ans, ainsi que pour le cancer de la prostate.

c- Deux autres gènes identifiés dans les prédispositions majeures :

- le syndrome de Li-Fraumeni lié à une mutation constitutionnelle du gène suppresseur P53 et rend compte de 1% des cancers du sein survenant avant 40 ans.
- la maladie de Cowden, due à une mutation du gène PTEN, associant tumeurs bénignes digestives, tumeurs du sein et hamartomes multiples (0,1% des cancers du sein héréditaires).

Au total, on suspecte une histoire familiale ou de prédisposition de cancer du sein devant :

- * l'âge jeune au diagnostic inférieur à 50 ans.
- * l'atteinte bilatérale.
- * l'association a un cancer de l'ovaire.
- * la présence d'un cancer rare comme le cancer de la trompe ou un cancer du sein chez l'homme.

Ainsi que sur des critères histologiques :

- * le type médullaire dans un contexte de BRCA1.
- * le grade III des tumeurs, la négativité des récepteurs hormonaux et l'amplification de HER2 [98].

CONCLUSION

Le cancer du sein apparait comme une maladie multifactorielle, une identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir et une meilleure connaissance des mécanismes biologiques ainsi que l'identification des mutations génétiques prédisposant à la maladie doivent permettre la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention par des consultations d'oncogénétique et une prise en charge spécifique en fonction du niveau de risque.

III. LE DEPISTAGE- Prévention et lutte contre la maladie

Selon l'OMS les moyens de lutte contre le cancer doivent comprendre la prévention La lutte contre certains facteurs de risque du cancer du sein sur lesquels il est possible d'agir et une prévention intégrée efficace par une alimentation saine, l'exercice physique et la lutte contre la consommation d'alcool, le surpoids et l'obésité pourraient avoir un impact et réduire l'incidence du cancer du sein à long terme.

Le dépistage précoce par La mammographie reste la seule méthode aux résultats tangibles. Elle permet de réduire la mortalité par cancer du sein de 20 à 30% chez les femmes de plus de 50 ans des pays à revenu élevé lorsque le taux de dépistage est supérieur à 70% (IARC, 2008). Le dépistage par mammographie est très complexe et demande d'importantes ressources, et aucune recherche n'a été menée quant à son efficacité dans les pays où les ressources sont limitées. L'auto-examen est recommandé pour sensibiliser les femmes à risque plutôt que comme une méthode de dépistage. Le diagnostic précoce est une importante stratégie pour dépister la maladie aux premiers stades, en particulier dans les pays à revenu faible ou à revenu intermédiaire où les maladies sont généralement diagnostiquées à des stades avancés et où les ressources sont très limitées. [274]

IV. ANATOMOPATHOLOGIE

IV.1. Diagnostic de la tumeur

Le diagnostic de cancer du sein est établi par l'examen anatomopathologique. A ce jour le pathologiste intervient à différentes étapes de la prise en charge des cancers du sein : le diagnostic, l'extension locorégionale et la stratégie thérapeutique en définissant les caractères morphologiques de la tumeur et identifiant les facteurs pronostics et prédictifs de réponse aux traitements.

IV.1.1. Le diagnostic pré opératoire peut se faire soit par:

- la cytologie : qui a une excellente fiabilité pour les tumeurs palpables sa spécificité est de 99% lorsque le triplet diagnostique : clinique, radiologique et cytologique est concordant, sa sensibilité est de 96% environ.
- les microbiopsies pour les lésions palpables et les macrobiopsies pour les tumeurs infracliniques sous repérage échographique ou stéréotaxique permettent une étude histologique plus complète.

IV.1.1.1. L'aspect macroscopique : la tumeur maligne du sein peut se présenter sous forme nodulaire, stellaire, squirrheuse, ou de vermiothes.

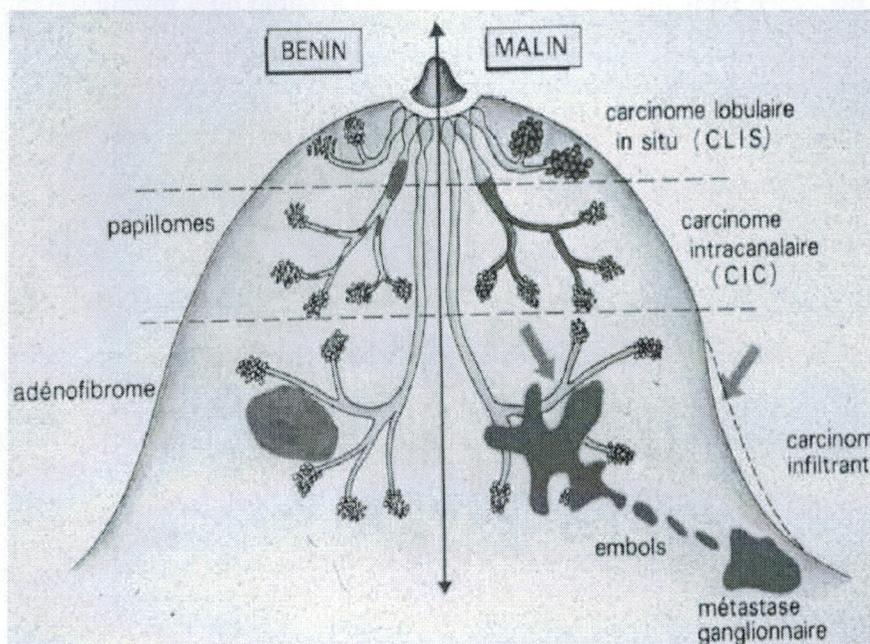


Figure 8 : Classification histologique

IV.1.1.2. Compte rendu histologique : doit comporter les éléments suivants :

- * Diagnostic de malignité
- * Type histologique le plus précis possible (selon la classification OMS 2003), dans la limite du fragment étudié
- * Pour un carcinome infiltrant :
 - Grading histopronostique : SBR modifié par Elston et Ellis, [70]. C'est un **facteur pronostique** important et indépendant dans les cancers du sein.
 - l'index mitotique (nombre de mitoses/mm²)
 - le score **Ki67** ; le résultat est exprimé en pourcentage et le seuil habituellement retenu est de 20%.

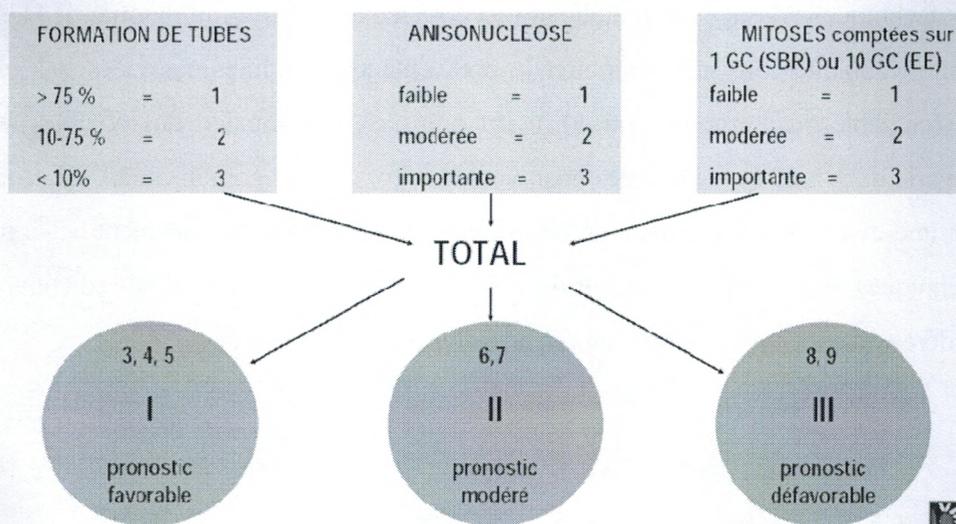


Figure 9 : Grade histologique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston (EE) [70]

IV.1.1.3. Dosage des récepteurs hormonaux d'œstrogène et de progestérone : La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) estrogènes (RE) et progestérone (RP) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux).

Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées (quelle que soit l'intensité du signal). Ce seuil est discuté par certains auteurs.

Il se fait par trois techniques différentes :

- Détermination de l'expression des récepteurs hormonaux par méthode immunohistochimique

Depuis 1993, l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine s'est développée grâce à l'utilisation de techniques de démasquage antigénique. Cette méthode est recommandée par la conférence de consensus du National Institute of Health (NIH) (Novembre 2000)

- Dosage par méthode biochimique

Les dosages des récepteurs stéroïdiens, récepteurs d'oestrogènes (RO) et récepteurs de la progestérone (RP) sont délicats et toutes les étapes (mode de prélèvement, conservation, extraction des récepteurs, analyse biochimique) sont critiqués. Seuls une standardisation et un contrôle de qualité rigoureux autorisent la validation des résultats. Le dosage biochimique peut être effectué selon deux techniques : dosage par radioligand ou dosage par enzymo-immunométrie [118].

La troisième technique consiste à rapporter le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage (en faible ou +, modéré ou ++ et fort ou +++). En fonction des équipes, le seuil de positivité varie de 1 à 10 % de cellules positives. Plusieurs scores combinés ont été proposés afin de donner une évaluation semi-quantitative la plus proche possible de la quantification apportée par les techniques biochimiques. Il s'agit du « quick score » ou du score d'Allred (figure) les RH sont considérés positifs pour un score supérieur ou égal à 3. [321]

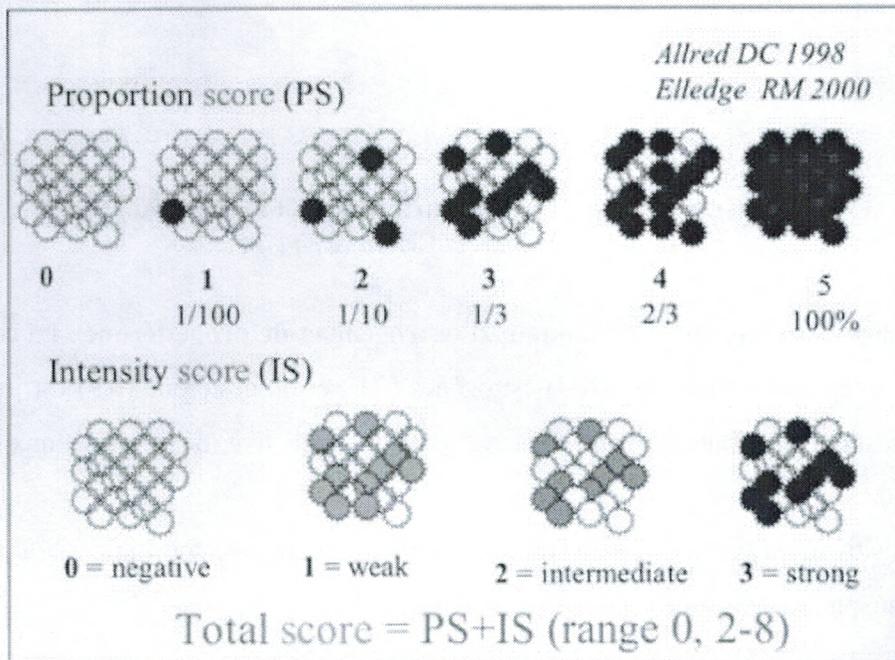


Figure 10 : Score d'Allred [321]

IV.1.1.4. Détermination du statut HER2 (oncogène: Human epidermal Growth Factor Receptor 2 ou c-erb B2)

C'est une glycoprotéine, récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase appartenant à la famille HER comprenant entre autres l'EGFR, son activation par homo ou hétérodimerisation, entraîne la phosphorylation des résidus tyrosines intracytoplasmiques puis déclenche les signaux de transduction intracellulaire. Cette cascade d'activation est impliquée dans les phénomènes de division cellulaire, d'angiogenèse, de diffusion métastatique et d'inhibition de l'apoptose. La surexpression de HER2 est retrouvée dans 20 à 30% des cancers du sein elle correspond à un facteur indépendant de mauvais pronostic [110]. La détermination du statut de HER2 est bien standardisée : une surexpression est retenue devant une positivité à 3+ en IHC (protéine) et/ou une positivité de l'hybridation in situ (FISH/CISH) (gène). [111]

Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour établir le plan thérapeutique de la patiente.

1- la surexpression du gène : La méthode immunohistochimique est considérée comme la première option pour l'évaluation du statut HER2 (faible coût, réalisable en routine).

2- l'amplification du gène

Tableau VI : Critères de positivité en immunohistochimie [100]

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

IV.2. Diagnostic des métastases

En situation métastatique, il peut exister une discordance entre le statut RH et HER2 de la tumeur primitive et celui des métastases [275], il est recommandé dans la mesure du possible, de réaliser une biopsie d'une métastase pour s'assurer de son statut RH et HER2 et ainsi adapter au mieux le traitement.

Pour HER2, les discordances rapportent des taux autour de 10 %, avec un peu moins de perte d'expression que de gains. Une étude [37] a évalué qu'une moitié des discordances tenait à l'hétérogénéité de la tumeur, c'est-à-dire la présence de populations dont l'expression est différente, non décelée initialement. L'autre moitié tient à des problèmes de seuil du test considéré, ce qui renforce les modifications des critères de positivité proposées par le groupe expert de l'ASCO pour HER2. Lorsqu'on les prend en compte, le taux de discordance ne dépassait pas 5 % [37].

Pour les RH, les discordances sont plus importantes, de l'ordre de 15 % pour les RE et de 35 % pour les RP. L'expression diminue ou disparaît alors que les gains d'expression sont plus rares. L'évolution observée le plus fréquemment est d'abord une disparition des RP puis une diminution des RE. Les gains d'expression sont plus rares. La mise en évidence de différences génotypiques entre la tumeur primitive et ses métastases soulève la question des différences de réponse au traitement de la maladie métastatique et du primitif. Deux études sont en cours en France pour répondre à cette question. Les essais ESOPE : (évolution phénotypique et génotypique des cancers du sein au cours du processus métastatique et optimisation du ciblage thérapeutique) La seconde SAFIR01 (analyse des anomalies génétiques présentes au sein des métastases chez 400 patientes porteuses de cancer du sein métastatiques et traitement ciblé sur l'anomalie génétique) [11] première est un PHRC (ESOPE) qui vise comme ces deux études précédentes à proposer un prélèvement systématique des métastases à distance au moment de leur découverte pour évaluer à nouveau les récepteurs et her2 afin d'en déterminer le taux de modification et les conséquences que la connaissance du résultat de la biopsie apporte sur la thérapeutique.

La seconde (SAFIR) vise à partir de prélèvements de métastases réalisées au cours de la maladie métastatique d'effectuer une analyse biologique extensive afin d'identifier toute anomalie biologique qui permettrait de proposer un traitement ciblé, dans le cadre d'un essai thérapeutique. Ce prélèvement permet également de tester les marqueurs usuels.

IV.2.1. Classification moléculaire et identification des sous catégories de cancer du sein

C'est Pérou qui a proposé la première classification des portraits moléculaires du cancer du sein dans sa publication princeps de Nature en 2000 [113]. Celle-ci est stable dans le temps et se retrouve également dans les métastases, il s'agit donc d'un phénomène biologique fort, significatif et stable.

Quatre grands portraits de cancer du sein invasif y sont décrits :

IV.2.1.1. type luminal A et B : il concerne les patientes présentant une réceptivité importante et exprimant les cytokératines lumineales 8, 18 et 19. Les tumeurs lumineales A se différencient sur le plan morphologique et immunohistochimique des lumineales B par un grade bas, une faible prolifération, des taux de récepteurs hormonaux élevés et une négativité de la P53 et sont de meilleurs pronostics que les lumineales B.

IV.2.1.2. type profil basal : ce sont des tumeurs n'exprimant ni les récepteurs hormonaux (RE et RP) ni HER2 triple négative, mais expriment les cytokératines de haut poids moléculaire et/ou EGFR et/ou c-Kit, elles sont généralement mutées pour P53. Cette classe est de mauvais pronostic.

IV.2.1.3.-- profil HER2 : HER2

Ce groupe est le plus souvent défini comme incluant toutes les tumeurs HER2 + quelle que soit leur expression des récepteurs hormonaux. Un progéniteur luminal serait à l'origine de ces tumeurs. Leur phénotype est HER2+, CK8/18/19+. Ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des canalaire infiltrants de grades II et III. Leur pronostic est défavorable.

L'anatomopathologiste est sollicité lors :

1- Examen extemporané

Celui-ci est indiqué lorsqu'il peut modifier le geste chirurgical soit au niveau du sein (complément d'exérèse voire mastectomie) soit au niveau axillaire en cas de prélèvement du ganglion sentinelle.

2- Examen anatomopathologique d'une pièce opératoire mammaire permet :

- a- l'appréciation macroscopique de la taille de la tumeur,
- b- le diagnostic de malignité, en précisant le type histologique
- c- le grade histologique :

Le grade SBR modifié qui prend en compte trois critères histologiques : la différenciation, le pléiomorphisme nucléaire, les mitoses.

- une activité mitotique élevée est un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie.

d- les embolus tumoraux vasculaires : la présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins est un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire, c'est un facteur pronostique défavorable.

e- la composante intracanaire : le pourcentage du carcinome intracanaire en périphérie de la tumeur doit être évalué, s'il est élevé ou extensif il est associé à une augmentation du taux de rechutes locales.

f- les limites d'exérèses doivent être déterminées de manière précise pour les limites profondes et superficielles et seront considérées comme satisfaisantes.

g- le statut ganglionnaire axillaire : la présence de métastases axillaires est le facteur pronostique le plus important, sa recherche peut se faire soit par un curage axillaire, nécessitant alors l'exérèse d'au moins 7 ganglions pour être représentative soit sur le ganglion sentinelle. Le nombre de ganglions envahis et la présence de rupture capsulaire doivent être précisés.

Conclusion :

Au vu des publications, il est certain qu'il existe des variations entre tumeur initiale et métastases à distance et que leur connaissance peut conduire à modifier la thérapeutique. Toutefois, de par la rareté des prélèvements de métastases et leur hétérogénéité il est très difficile d'en évaluer l'importance précise ni l'implication potentielle sur le choix du traitement et d'apprécier son impact sur l'évolution. Les études en cours apporteront une réponse plus précise de façon globale mais aussi selon les caractéristiques tumorales initiales et le type de traitement et peut être ainsi de mieux identifier parmi l'ensemble des tumeurs celles ayant ces capacités d'évoluer et qui pourraient bénéficier d'une prise en charge différente.

IV.2.3. Types histologiques des Tumeurs du Sein [99] Genève-OMS : Organisation mondiale de la Santé. 1981) (Annexe 1)

IV.3. La rechute à distance

Le risque de rechute à distance dépend du profil biologique de la tumeur : de l'index mitotique, du statut ganglionnaire et de la taille tumorale [39,40]. Plusieurs études publiées récemment, rapportent que les patientes ayant une tumeur triple négative (RH-, HER-) en immunohistochimie ou tumeur de type basal-like, sont les plus à risque de rechute à distance [40,41,42,43,44,45], cependant une meilleure définition en sous- groupe de ce type de tumeur nous permettra d'affiner le risque individuel de rechute comme l'ont démontrés deux études rétrospectives [46,47], qui suggèrent que parmi les TTN celles qui expriment en plus L'EGF1-R ont un pronostic plus défavorable ; ainsi dans une série de 284 patientes traitées pour TTN par chirurgie et radio/chimiothérapie, le taux de survie sans récurrence (SSR) et de survie globale (SG) en analyse multivariée ; significativement réduits en cas d'expression de l'EGF1-R dans plus de 50% des cellules (HR 22,39; p=0,004 et HR 2,34; p=0,01 respectivement pour la SSR et la SG [45].

Concernant les tumeurs RH+ et HER-, leur pronostic est très hétérogène et le risque de rechute à distance peut varier d'un facteur important. En analyse multivariée, le grade histologique et l'index de prolifération majorent le risque de rechute à distance d'un 2 au minimum HR=2,68 (2.02-3.55) $p < 0,001$ et HR=2 (1.18-3.37) $p = 0,01$ respectivement [49].

Concernant les tumeurs HER2+, le risque de rechute à distance était important selon la publication de T SORLIE [41]. Cependant la prescription du Trastuzumab en adjuvant, a considérablement amélioré ce taux.

Dans les publications, la distinction entre la récurrence locorégionale et ses différentes modalités, ainsi que la récurrence à distance n'est pas très clairement faite. Globalement, on a longtemps dit que le risque de rechute est plus important les premières années et qu'il diminue avec le temps sans jamais complètement disparaître [48].

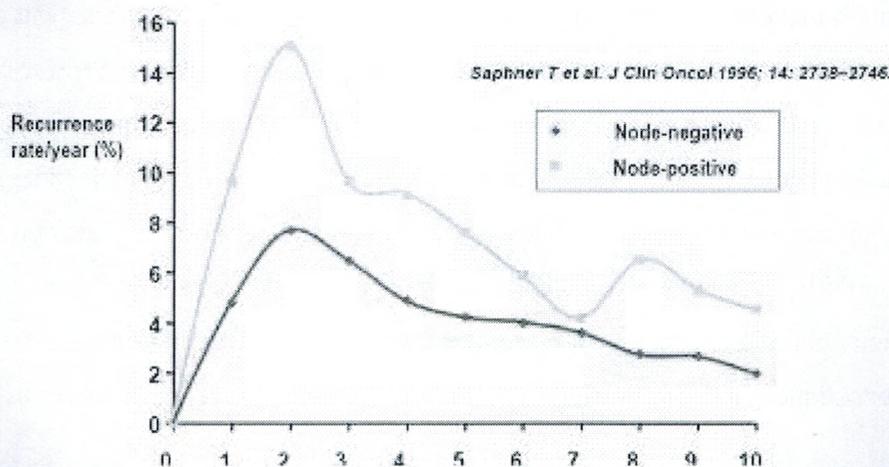


Figure 11 : Taux de récurrence annuelle en fonction de l'atteinte ganglionnaire

IV.3.1. Les sites à distance selon le profil biologique de la tumeur du sein :

Les tumeurs de bas grade et qui sont le plus souvent RH+, donnent volontiers des métastases pleurales et osseuses [50].

Les carcinomes lobulaires infiltrants, plus souvent que les canaux donnent des métastases au niveau des séreuses [51].

Les tumeurs RH+, sont très fréquemment à l'origine des métastases osseuses, et ce indépendamment du grade [52].

Les tumeurs de type basal (RH-, HER-) et CK14+ sont plus à risque de rechute au niveau pulmonaire et cérébral [53], comme l'a prouvé l'étude de FULFORD et col. [54] qui rapporte un risque accru de métastases cérébrales dans les tumeurs de grade 3 et RH-, HER-, CK14+. Selon SLIMANE et col. [55], dans les RH-, les localisations pulmonaires métastatiques sont fréquentes et prédictives de la survenue de métastases cérébrales.

Les patientes mutées pour BRCA1 et qui présentent dans environ 80% des cas des TTN ont un risque majeur de développer des métastases cérébrales [56].

La surexpression des HER2, génère un risque relatif important de survenue de métastases cérébrales [57, 58, 59,60].

IV.4. Les marqueurs de prolifération cellulaire

Le pourcentage de cellule en phase S en cytométrie de flux qui mesure la capacité proliférative de la tumeur

Autres marqueurs :

La dissémination métastatique constitue un des problèmes majeurs dans le traitement du cancer du sein d'où l'importance de la recherche des marqueurs du potentiel d'invasivité (protéases, enzymes protéolytiques), et d'adhésion (cadherine E, Integrines), [116] ainsi que les activateurs du plasminogène qui sont l'UPA et PAI-1 sont deux protéines impliquées dans les interactions entre la tumeur et son microenvironnement. Elles jouent un rôle important dans l'invasion tumorale via la dégradation de la matrice extracellulaire d'une part, la prolifération, l'adhésion et la migration cellulaire d'autre part. Elles sont associées au développement de la néoangiogenèse tumorale.

La valeur pronostique d'UPA/PAI-1 est acquise avec un niveau de preuve élevé (LOE I).

V. FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES

Depuis les années 2000, de nombreuses équipes ont contribué à décrypter le génome des cancers du sein et permis de caractériser différents profils génétiques. La prédiction du risque métastatique dans le cancer du sein se base sur des paramètres non spécifiques comme les éléments classiques du pronostic : TNM, grade, type histopathologique, âge, emboles et statut des récepteurs hormonaux et de HER2.

Le but de ces techniques de profiling génomique est de mieux définir le risque de rechute (signature génomique pronostique de la rechute) en fonction de l'expression par la tumeur primitive de certains gènes, afin de faire bénéficier de façon plus sélective les patientes à risque génomique élevé de rechute d'un traitement adjuvant plus approprié [3]. D'autre part, le profiling génomique de la tumeur peut aussi être utile sur le plan de sa réponse au traitement (signature génomique prédictive de la réponse) [3].

Il existe également des marqueurs plus spécifiques du risque métastatique (signature des métastases pulmonaires ou marqueurs du risque osseux par exemple).

V.1. Facteurs pronostiques consensuels retenus par les recommandations

V.1.1. Age au diagnostic : le cancer du sein des femmes jeunes moins de 35 ans est le plus souvent associé à des formes histologiques graves ayant un moindre degré d'hormonodépendance et une prolifération plus importante [102] contrairement au cancer des femmes âgées [103]. Cependant dans la majorité des études, les femmes de moins que 50 ans ont une meilleure survie que les femmes plus âgées.

Tableau VII : Rôle pronostique de l'âge au moment de la découverte des métastases [1]

Etudes	Population	Médiane de survie en mois		p
		Inf. à 50ans	Sup. à 50 ans	
Chang	348	22,1	15,3	0,003
Largillier	1038	30,9	21,1	0,0047

V.1.2. Taille tumorale : il existe une corrélation entre la taille tumorale qu'elle soit clinique ou histologique et le risque de rechute .le taux de survie à 5 ans passe de 65% pour les tumeurs de moins de 5 cm à 36% pour les tumeurs comprises entre 5 et 10 cm et de 16% pour les tumeurs de plus de 10cm [105].

Tableau VIII : Médiane de survie selon la tumeur primitive [1]

Etudes	T1	T2	T3	T4	p
Clarck	29	21	14	0,0001	
Insa	30	26	20	18	0,0006
CFB	18	17	15	13	0,0001

V.1.3. Liés à la métastase :

- le délai de rechute : les métastases qui surviennent précocement ont une médiane de survie plus courte que les métastases d'apparition tardive ; selon les auteurs suivants (Tableau IX)

Tableau IX : Médiane de survie selon le délai de rechute [1]

Auteurs	<12 ou 24 mois	12-24 à 60 mois	60 mois	p
Chang*	14	18	36	0,001
Largillier**	12	24	34	<0,0001
CFB*	12	14	28	<0,0001

* Délai < 12 mois ; ** Délai < 24 mois.

- le siège des métastases : les métastases non viscérales (os, tissus mous) sont de meilleur pronostic que les métastases viscérales et par ordre de gravité décroissante le cerveau, le foie et le poumon (selon les études de Chang, Insa, Largillier).

V.1.4. Atteinte ganglionnaire : reste le paramètre pronostique le plus discriminant en dehors de la maladie métastatique à distance, le recueil des données peut se faire soit par un curage axillaire, soit par la technique du ganglion sentinelle, il faut au moins dix ganglions examinés ou un ganglion sentinelle bien repéré pour que l'absence d'envahissement puisse être retenue. La médiane de survie est meilleure en l'absence d'envahissement ganglionnaire cependant plus l'envahissement est important plus la médiane de survie diminue.

Tableau X : Médiane de survie selon l'envahissement ganglionnaire initial [1]

Auteurs	N-	N+1-3	N+4-9	N+10+	p
Clark	30	26	16	<0,0001	
INSA	32	24	18	14	<0,00001
CFB	19	19	14	10	<0,0001

V.1.5. Grade histopronostique : la tumeur est classée en 3 catégories d'agressivité croissante : SBRI, SBRII et SBRIII [106]. Il est retrouvé comme facteur indépendant dans toutes les études qui l'ont inclus. La médiane de survie au grade histologique III est de 11 mois, alors qu'elle est à 24 mois au grade I.

Tableau XI: Médiane de survie selon le grade histologique [1]

Auteurs	Grade I	Grade 2	Grade 3	p
Largillier	35	22		<0,0001
CFB	24	20	11	<0,0001

V.1.6. Les récepteurs hormonaux (RE/RP)

Ce sont des facteurs prédictifs de survie et d'hormonosensibilité. Les patientes RE/RP positifs sont de bon pronostic. En effet la différence de survie entre les patientes RE/RP (+) et le récepteur RE/RP(-) est de 15% [106]. Selon certains auteurs les RP pourraient avoir une valeur pronostique plus forte que les RE sur la survie sans métastase et/ ou la survie globale [107, 108].

Tableau XII : Médiane de survie selon les récepteurs d'œstradiol et de progestérone [1]

Auteurs	RE+	RE-	p	RP+	RP-	p
Chang	21	12	0,0007	25	13	<0,0001
INSA	28	13	<0,0001	34	18	<0,00001

V.1.7. Les signes inflammatoires, l'embolie vasculaire, et l'envahissement des marges d'exérèse. Ces paramètres sont liés à un risque de récurrence locale et à distance.

V.1.8. Les traitements antérieurs :

En situation métastatique, les patientes qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante ont une espérance de vie plus courte que celles qui n'en avaient pas reçu selon l'étude de Clark la médiane de survie est de 26 mois sans chimiothérapie et de 17 mois avec chimiothérapie adjuvante.

Tableau XIII : Médiane de survie en fonction de la chimiothérapie adjuvante [1]

Auteurs	Pas de chimiothérapie	Chimiothérapie	p
Clark	26	17	< 0,0001
Largillier	31	18	< 0,0001

L'hormonothérapie adjuvante chez des patientes RH+ réduit l'espérance de vie, 19 mois contre 26 mois en situation métastatique. (Tableau XIV)

Tableau XIV : Médiane de survie en fonction de l'hormonothérapie [1]

Auteurs	Pas d'hormonothérapie	Hormonothérapie	p
Largillier	24	22	0,13
CFB RH+	26	19	0,0001

Ainsi, les facteurs pronostics dans les cancers du sein métastasés sont : la localisation de la métastase, délai de rechute, récepteurs hormonaux (RE ou RP) et le grade histologique.

Les marqueurs de risque de décès précoce sont : la localisation de la métastase, le grade et l'intervalle libre justifiant un traitement rapidement efficace.

Les facteurs prédictifs de réponse aux traitements sont les récepteurs hormonaux, les données sur les traitements adjuvants et l'intervalle libre, ainsi que des facteurs pronostiques qui font partie intégrante de la stratégie thérapeutique [18], et sont liés :

- à la patiente (âge physiologique, la ménopause)
- à la tumeur primitive (l'extension tumorale et ganglionnaire), car plus l'envahissement ganglionnaire est élevé plus la survie en phase métastatique est courte ainsi que pour la taille [12, 13].
- Aux métastases (localisation, et nombre, car plus le nombre de sites ou le nombre de métastases dans un site est grand, plus le pronostic est aggravé [14] ; récepteurs hormonaux (RE ou RP) et le grade histologique.
- Aux délais de rechute, car plus l'intervalle libre entre la tumeur initiale est la survenue de la maladie métastatique est long, meilleur sera le pronostic [15, 16]
- ainsi que les traitements antérieurs reçus, l'hormonothérapie et chimiothérapie.

Les variations individuelles des marqueurs biologiques au cours de l'évolution tumorale sont peu documentées, et ceci, en raison de la difficulté à biopsier les sites métastatiques.

Conclusion : malgré l'amélioration des moyens de diagnostic à un stade précoce des métastases et des moyens thérapeutiques, les courbes de survies montrent une amélioration de la survie de ces patientes dans le temps, mais qui reste modeste et la maladie métastatique reste encore fatale. [120]

Tableau XV : Facteurs pronostiques retenus en analyse multivariée selon les études [120]

<i>Facteurs/Auteurs</i>	<i>André</i>	<i>Chang</i>	<i>Chia</i>	<i>Clark</i>	<i>Dawood</i>	<i>Gennari</i>	<i>Giordano</i>	<i>Insa</i>	<i>Largillier</i>	<i>CFB</i>
Age		+	+	NSu	+	+		NSu	+	+
Métastase	+	+	NSm	+		+	+	+	+	+
Intervalle libre		+		+		+		+	NSm	+
Tumeur primitive		NSu		NSm			+	NSm	+	NSm
Envahissement ganglionnaire	NSm	NSu		+		NSm	+	+		NSm
Grade			+						+	+
RE ou RP	+	+	+	+	+	NSm	NSm	+	+	NSm
Chimio. adjuv		NSu	NSm	NSm		NSm		NSm		+
Hormono. adjuv		NSu	NSm	NSu		NSm				NSm
Période de traitement	+	NSu	+		+	NSm	NSm		NSm	+

NSu : non significatif en analyse univariée ; NSm : non significatif en analyse multivariée ; + : significatif en analyse multivariée

V.2. Facteurs pronostiques biologiques

V.2.1. HER2 (oncogène: Human epidermal Growth Factor Receptor 2 ou c-erb B2

Selon la métaanalyse de Laurentis et al en 2005 à partir de 12 données disponibles (2379 patientes), a évalué la réponse au traitement hormonal en fonction de la surexpression ou non de HER2 en situation métastatique. Ainsi quel que soit le traitement hormonal reçu, les patientes HER2+ ont un risque plus important de moins bonne réponse aux traitements hormonaux que les patientes HER- (HR=1,42 ; IC [1,32-1,52] ; $p < 0,00001$) [112].

Actuellement, la détermination du statut de HER2 est indispensable pour la prescription d'une thérapie ciblée anti HER2. La surexpression de HER2 est un facteur prédictif de moins bonne réponse au traitement hormonal, mais l'ajout d'un anti-HER2 pourrait contrecarrer cette résistance.

Tableau XVI : Caractéristiques des principaux sous types moléculaires [134]

Sous type	Origine	Phénotype	Type histologique du carcinome	Pronostic
Basal	cellules myoépithéliales	RE-HER-CK5/6+ ; EGFR+	canalaire de grade III médullaire, métaplasique	défavorable
HER2	non connu	HER2+CK8/18+ ; CK19+	apocrine, canalaire de grade II et III	défavorable
Luminal	celules luminales	RE+ CK8/18+ ; Ck19+	canalaire de grade I	favorable

Le phénotype luminal B (hazard ratio : 2,9 ; p= 0,007) et le phénotype basal (hazard ratio : 2,3 ; p= 0,035) étaient des paramètres indépendants pour la rechute métastatique.

Les études de Pérou et Sorlie les classent en différentes catégories et restent de mauvais pronostic. Ces sous-types biologiques ont également des taux de récurrence locale et de récurrence métastatique différents (Nguyen et al, 2008). Ainsi dans une étude portant sur 793 patientes, dans l'ère pré-trastuzumab, le phénotype HER2+ et le phénotype triple négatif étaient associés à un risque de rechute locale respectivement multiplié par 9,2 et 7,1.

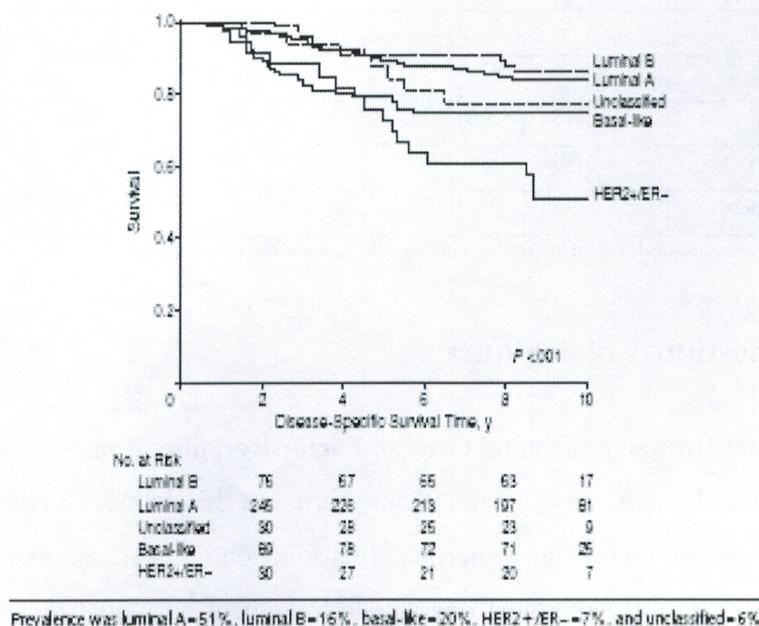


Figure 12 : Analyse de la survie dans les sous-types moléculaires du cancer du sein [285]

V.2-2. Les marqueurs de prolifération cellulaire

La plupart des études ont montré un pourcentage de cellules en phase S élevé est corrélé à une augmentation du risque de récurrence et à une survie globale plus courte [114, 115].

La prolifération peut aussi être étudiée par la détection immuno histochimique de certaines protéines impliquées dans le cycle cellulaire (KI67), ainsi que le nombre de mitoses. Ces marqueurs sont des facteurs péjoratifs, mais non indépendants utilisés comme discrimination dans les lésions intermédiaires (grade II, RH+).

V.3. Facteurs prédictifs de réponse aux traitements

V.3.1. Les biomarqueurs tissulaires : le profil génomique dans la prédiction du risque de rechutes du cancer du sein est en passe de devenir un outil indispensable à une prise en charge optimale car individualisée en situation adjuvante, peu de données sont disponibles en situation métastatique.

V.3.2. Les facteurs en cours d'évaluation

a - L'anti oncogène p53

Des mutations sont identifiées dans les 2/3 des carcinomes mammaires et se traduisant par des anomalies de l'expression protéiques la recherche d'une mutation n'est pas applicable en routine et il n'existe pas de consensus sur les techniques d'utilisation [116].

b - le récepteur pour L'EGF (facteur de croissance épidermique), dans les cancers mammaires des taux élevés de R-EGF sont associés à un mauvais pronostic et à l'absence de réponse à l'hormonothérapie. Les patientes avec RO-/R-EGF+ ont un pronostic plus défavorable que celles RO-/R-EGF- [117].

V.4. Facteurs prédictifs de la récurrence locale

Les facteurs prédictifs de récurrence mammaire après traitement conservateur peuvent être présentés de façon schématique avec un poids pronostique variable (Tableau XVII).

Tableau XVII : Facteurs prédictifs de récurrence locale mammaire après traitement conservateur [118]

Type	« Poids pronostique »
<i>Facteurs cliniques</i>	
Age jeune*	+++
Préménopause	++
Taille tumorale	±
Volume du sein	±
<i>Facteurs histologiques</i>	
Grade élevé	+++
Embolie vasculaire	+++
Marges envahies + CCIS	+++
Marges d'exérèse 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)

V.5. Facteurs prédictifs de l'évolution métastatique [118]

Les facteurs de risque métastatique, et par conséquent de décès lié au cancer, sont bien connus et ont été identifiés dans de nombreuses études, certaines assez anciennes. L'évaluation de nouveaux facteurs biologiques potentiellement pronostiques nécessite de les confronter aux facteurs plus classiques, histologiques et cliniques, constamment retrouvés dans les analyses multifactorielles. 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 XVIII).

Tableau XVIII Facteurs prédictifs de l'évolution métastatique [118]

Type	« Poids pronostique »
<i>Facteurs cliniques</i>	
Age jeune	+++
Préménopause	++
Age > 70 ans	++
Taille tumorale	+++
Atteinte ganglionnaire axillaire	+++
<i>Facteurs histologiques et biologiques</i>	
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	++
<i>Marqueurs de prolifération élevés</i>	+++

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.

VI. DIAGNOSTIC

Le diagnostic du cancer du sein repose sur trois éléments convergents, l'examen clinique, l'imagerie (mammographie et échographie) et sur l'examen anatomopathologique. Ce dernier étant l'élément le plus probant notamment sur le plan médico-légal.

VI.1. Diagnostic clinique

VI.1.1. Interrogatoire : c'est une étape importante dans la démarche diagnostique, elle permettra de déterminer l'âge, les antécédents personnels (gynécobstétricaux, médico-chirurgicaux) ainsi que la ménarche ou la ménopause, la chronologie des grossesses et des allaitements. Ainsi, que les traitements hormonaux, la contraception et les antécédents familiaux de cancer ou de mastopathies bénignes.

VI.1.2. Circonstances de découverte et/ou motif de consultation :

Dans 90%des cas il s'agit de tuméfaction de découverte fortuite (toilette autopalpation); plus rarement une modification de la peau, rétraction du mamelon, écoulement, chaleur, adénopathies surtout axillaires, mastodynie... [121].

Cependant la découverte d'une métastase à l'occasion d'une symptomatologie d'appel (douleur, dyspnée.) n'est pas rare, faisant rechercher la tumeur primitive

VI.1.3. Examen clinique : est un temps fondamental, car il permet une phase de contact avec la patiente et il doit être rigoureux, car il peut déceler des lésions non retrouvées à la radiologie.

Il se fait en position demi-assise et couchée, et comporte l'examen des deux seins de manière comparative ainsi que des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires.

--l'inspection : se fait alors que la patiente est en position assise et en lui faisant lever les bras à la verticale, permettant ainsi aux différents plans tissulaires du sein de se déplacer, mettant en reliefs les anomalies (une zone mammaire rouge œdématisée, un méplat cutané, ou une rétraction du mamelon, une ulcération ou une lésion cutanée eczématiforme (maladie de Paget).

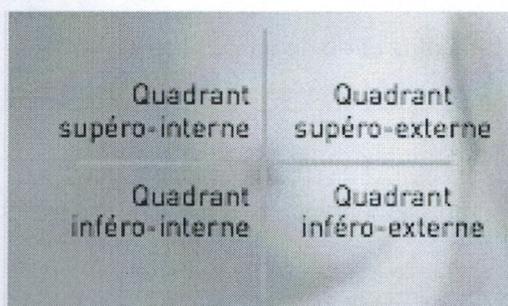


Figure 13 : Vue schématique des quadrants du sein

–La palpation :

C'est en position couchée que la palpation est la plus fiable à la recherche d'une masse en comprimant la glande contre le grill costal à l'aide de la face palmaire des doigts en pressant de petits mouvements circulaires explorant quadrant par quadrant les deux seins pendant qu'une main effectue la palpation, l'autre mobilise le bras avec des mouvements de rotation en avant et en dedans permettant de distinguer entre masse pathologique et structure anatomique (muscle pectoral renforcé).

La recherche d'un écoulement mammelonnaire qui peut être signalé par la patiente doit être vérifié par la pression de la zone péri mammelonnaire et il faut noter si l'écoulement est solitaire, uniorificiel ou pluriorificiel et même bilatéral.

L'examen des zones de drainage ganglionnaire (axillaires et sus claviculaire) se fait en position assise dont il faudra déterminer les caractères et tous les éléments retrouvés seront reportés sur un schéma daté comportant les dimensions des différentes anomalies.

L'examen clinique sera complété par l'examen des autres appareils (digestif, pulmonaire, neurologique, etc..) à la recherche de lésions témoignant de l'extension métastatique de la tumeur.

VI.2. Diagnostic radiologique**VI.2.1. La mammographie standard**

La mammographie standard bilatérale comporte deux incidences : cranio-podale (face) et oblique externe. Parfois, complétée par des clichés de profil et des clichés complémentaires (incidence localisée, agrandissement localisé pour déterminer la topographie de la lésion, des microcalcifications ou de petites anomalies).

C'est un examen essentiel dans le dépistage du cancer du sein.

La mammographie bilatérale est le complément indispensable de la clinique pour le diagnostic ; son efficacité dans le diagnostic des lésions palpables est de l'ordre de 97 % [61]. Elle est utile au bilan d'extension locorégional en cherchant des signes de multifocalité et/ou de bilatéralité [62]. La mammographie bilatérale est également utile au bilan locorégional pré thérapeutique en recherchant des signes de multifocalité et/ou de bilatéralité [65].

Lorsqu'une anomalie est découverte, des clichés complémentaires peuvent être effectués :

- incidence de profil strict pour déterminer sa topographie,
- incidence localisée, agrandissement localisé en cas de microcalcifications [88].

La mammographie est la seule méthode permettant une détection fiable et reproductible d'un nombre significatif de cancers non palpables. Sa sensibilité dans les tissus graisseux est excellente,

mais sa performance est dépendante de la densité mammaire, car pour un sein dense (densité 3 et 4) la sensibilité de la mammographie est de 60%, alors que pour un sein de densité 1 ses performances sont supérieurs 90%. La Classification de l'ACR (BIRADS) de densité étant la plus utilisée, car elle permet l'analyse de la densité de la glande et les caractères homogène ou hétérogène de la répartition du tissu glandulaire, classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion - correspondance avec le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR)proposé par l'ANAES, les résultats mamographiques de type ACR4 et ACR5 sont hautement suggestives de malignité et à prendre en charge. (Annexe 5)

1. Microcalcifications la valeur prédictive positive (VPP) varie entre 16% et 42%. Cette VPP varie en fonction de l'âge, et de l'aspect radiologique portant sur leur morphologie, leur nombre, leur distribution et leur association à d'autres images.

2. Masses opaques rondes Les masses opaques rondes sont fréquentes.

3-Masses opaques spiculaires Elles représentent 20 à 30 % des cancers infra cliniques. La VPP est estimée par de nombreux auteurs, supérieure à 90 %.

4-Les images spiculées sans centre dense. Ces images représentent 10 à 20 % des découvertes de cancers infracliniques et sont la traduction la plus fréquente des carcinomes tubuleux La VPP est estimée par de nombreux auteurs à 60 %.

5. Distorsions de l'architecture Les incidences complémentaires sont surtout effectuées pour affirmer leur existence et l'échographie doit être faite, car si elle montre un syndrome de masse, elle peut confirmer la réalité de l'image. La VPP est estimée entre 10 % et 40 %

6. Asymétries et densités focalisées des incidences complémentaires sont souvent nécessaires pour dissocier les superpositions. L'échographie focalisée doit être faite.

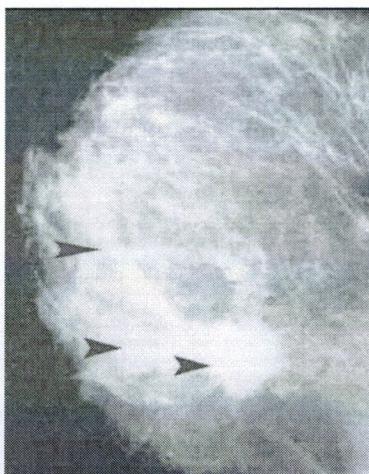


Figure 14 : Radiographie du sein
(montrant des anomalies : flèches) [319]

VI.2.2. Mammographie numérique

Selon l'étude de DMIST : [122] incluant 42760 femmes entre 40 et 74 ans, a comparé les performances de l'ensemble du système numérique par rapport au système analogique sans retrouver de différence significative entre les deux systèmes, cependant avec plus d'avantages d'ordre techniques à savoir :

- La diminution des doses des rayons
- un logiciel de traitement de l'image avec une meilleure qualité
- Aide au diagnostic par ordinateur
- Archivage des données
- Efficacité pour l'étude des prothèses mammaires internes

Le compte rendu du radiologiste doit comporter l'aspect du sein (adipeux, fibroglandulaire, glandulaire dense et hétérogène ou glandulaire très dense) et les anomalies mammographiques qui seront classées selon la classification de BIRADS (ACR)

- BIRADS4 : anomalies suspectes nécessitant une biopsie (microcalcifications poudreuses, opacités de contours flous...)
- BIRADS 5 : haute probabilité de malignité \Rightarrow biopsie ou chirurgie impératives
- BIRADS 6 anomalie maligne prouvée.

VI.2.3. L'échographie

C'est un examen qui vient utilement compléter la mammographie, c'est un examen non irradiant et peut être utilisé chez la femme enceinte, il permet dans plus de 90 % des cas la distinction entre lésions liquidiennes (kyste) et lésions solides ainsi que les éléments de leur caractérisation. Un nodule malin apparaît le plus souvent comme une zone hyperéchogène, irrégulière avec atténuation du faisceau sonore postérieur.

L'échographie permet de retrouver les microcalcifications et la réalisation de cytoponction et de microbiopsies.

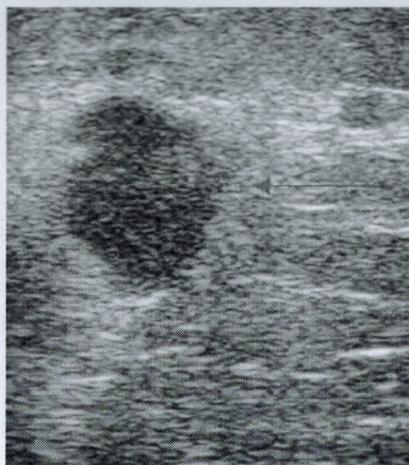


Figure 15 : Aspect échographique d'un cancer du sein: la masse est hypoéchogène [319]

VI.2.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) : l'IRM détient une place de plus en plus importante en sénologie du fait de son excellente sensibilité, mais de spécificité relativement faible. L'IRM permet la découverte et l'analyse des lésions mammaires du point de vue morphologique par ses 2 types de séquences T1 et T2, et après injection de produit de contraste (sels de gadolinium) va permettre la mise en évidence de la vascularisation tissulaire et donc d'identifier les modifications de vascularisation du tissu mammaire lié à l'angiogenèse tumorale.

Ses indications sont :

- la recherche de récidives sur traitement conservateur après cancer du sein.
- bilan d'extension d'un cancer du sein à la recherche de multifocalité ou de multiplicité (notamment dans le carcinome lobulaire infiltrant).
- la recherche de résidus tumoraux après traitement chirurgical, en cas de berges non saines.
- la recherche de primitif en cas d'adénopathie axillaire métastatique de carcinomes (0,4% des cancers).
- la surveillance des cancers localement avancés ou inflammatoires traités par chimiothérapie néoadjuvante.
- dépistage du cancer du sein chez les patientes jeunes en présence de facteurs de risque familiaux (présence de mutations du gène BRCA1, BRCA2).

Ses contre-indications sont : le port de pacemaker, matériel métallique intra cérébral et la claustrophobie.

VI.3. Diagnostic histologique

VI.3.1. La ponction cytologique à l'aiguille fine

Reste un examen simple et rapide peut se faire au décours de l'échographie, cependant dans le diagnostic de malignité, il a une valeur d'orientation et non de certitude avec une sensibilité de 53 à 99%, et une spécificité de 96 à 100% [123] avec cependant un problème majeur concernant un taux important de résultats faussement négatifs, et les prélèvements inadéquats.

La ponction des ganglions satellites palpables et de l'écoulement mammaire avec étude cytologique sont également utiles.

En situation métastatique, les ponctions échoguidées ou scannoguidées au niveau des sites métastatiques accessibles permet en cas de positivité de poser le diagnostic de cancer du sein métastatique.

Microbiopsies stéréotaxiques

Les microbiopsies du sein sont destinées aux lésions non palpables, visibles radiologiquement (microcalcifications).

La sensibilité des microbiopsies va de 85 à 97% avec une spécificité proche de 100% [124].

V.3.3. Les macrobiopsies par mamotome sont utiles pour les foyers de microcalcifications suspectes. Ces techniques ont été évaluées sur de larges séries et sont approuvées quant à leurs fiabilités équivalentes à celle de la biopsie chirurgicale.

Les biopsies sous guidage TDM et IRM sont réservées aux lésions visibles uniquement en TDM ou IRM non retrouvées à la mammographie ni à l'échographie, et chez les femmes à haut risque.

VI.4. Bilan d'extension

La recherche de la maladie métastatique sera donc fonction :

- du risque de diffusion métastatique ; qui dépend de l'importance de l'extension locale et régionale de la tumeur.
- de la sensibilité et spécificité des moyens d'investigation ;
- des possibilités thérapeutiques disponibles.

En situation métastatique, il se discute en termes d'impact sur la prise en charge thérapeutique, la qualité de suivi et l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie.

VI.4.1. Exploration du squelette : l'os constitue le site métastatique le plus fréquent, retrouvé chez près de la moitié des patientes métastatiques [125]. Les métastases osseuses du cancer du sein sont le plus souvent ostéolytiques ou mixtes, plus rarement ostéocondensantes.

VI.4.1.1. La scintigraphie osseuse aux diphosphonates marqués au technicium 99 : constitue l'examen le plus employé dans la détection des métastases osseuses, sa spécificité est moyenne avec des faux positifs en rapport avec les processus traumatiques et inflammatoires donc le pourcentage de détection peut aller jusqu'à 30 à 40% pour les tumeurs évoluées, cependant son suivi de la réponse tumorale sous traitement est difficile à apprécier.

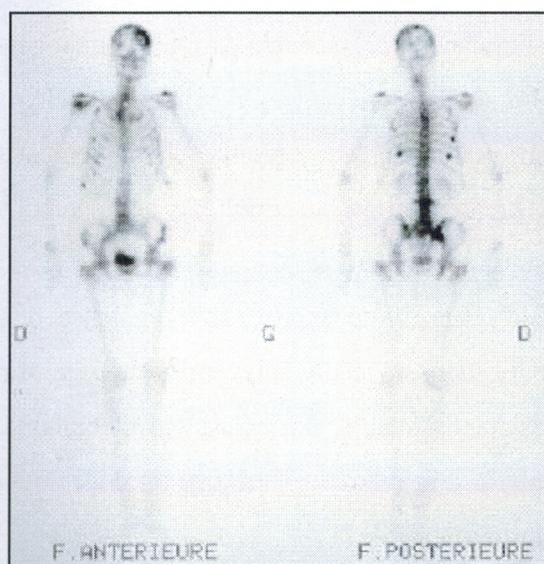


Figure 16 : Image de métastases osseuses à la scintigraphie [319]

VI.4.1.2. La radiologie conventionnelle : les radiographies du squelette peuvent comprendre des clichés (crâne, le rachis cervico-dorso-lombaire, le bassin, le grill costal et les diaphyses) qui sont orientés par la symptomatologie, ou par la scintigraphie .seules les lésions ostéolytiques sont bien limitées et la réponse tumorale est difficile à évaluer.

VI.4.1.3. La tomodensitométrie (TDM) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) osseuse.

- La TDM est nettement supérieure aux autres examens dans l'étude du rachis, sa sensibilité est supérieure à 80%, et permet une évaluation fiable de la réponse tumorale dans les lésions lytiques bien limitées.

- L'IRM est la plus sensible pour détecter l'infiltration tumorale de la moelle osseuse et l'injection de produit de contraste permet de différencier une tumeur viable d'un tissu nécrotique, des métastases osseuses d'un cancer du sein.

VI.4.2. Exploration du foie

Les métastases hépatiques du cancer du sein sont le plus souvent métachrones, et le couple écho-scanner est le plus performant en termes de coût/efficacité ; leur aspect est le plus souvent hypoéchogène sous forme de nodules multiples ou de plages infiltrantes mais exceptionnellement hyperéchogène ; celles-ci varient dans le temps et sous l'influence des traitements. [126, 127, 128, 129, 130].

VI.4.3. Exploration pulmonaire

Les métastases pulmonaires des cancers surviennent par voie hématogène et lymphatique, pouvant prendre plusieurs aspects radiologiques touchant aussi bien le parenchyme pulmonaire le médiastin que la plèvre. Les métastases pulmonaires se présentent typiquement sous la forme de nodules parenchymateux, multiples, prédominant à la périphérie des parenchymes, parfois excavés en particulier chez les patients sous chimiothérapie.

La deuxième forme est celle d'une lymphangite carcinomateuse qui, bien que classiquement bilatérale, peut être unilatérale dans le cadre du cancer du sein. En dehors du parenchyme pulmonaire et des ganglions médiastinaux, les métastases pleurales associant un épanchement pleural et un épaississement de la plèvre pariétale ou viscérale, ou au péricarde et de façon beaucoup plus exceptionnelle au myocarde [1].

Le scanner thoracique est indispensable en cas de suspicion clinique et dans l'évaluation thérapeutique.

VI.4.4. Exploration cérébrale

Le cancer du sein constitue la deuxième cause de métastases cérébrales, elles sont uniques dans un quart des cas et multiples dans les trois quarts des cas ; et constitue un facteur péjoratif

En cas de suspicion clinique de métastases cérébrales ou méningées, l'IRM reste plus performante que la tomodensitométrie [131].

VI.4.5. La tomographie par émission de positrons ou TEP au 18 Fluorodésoxyglucose

Celle-ci utilise du glucose marqué qui permet de mettre en évidence les flux sanguins et les réactions métaboliques visualisant les tumeurs ou les métastases, dont les cellules consomment beaucoup de glucides.

Elle est considérée comme :

- un véritable biomarqueur tumoral reflétant la biologie tumorale et son agressivité
- un facteur pronostic aussi bien lors du diagnostic initial et de la stadification, que lors de la rechute et de l'évaluation du traitement des formes métastatiques
- un examen performant dans le bilan d'extension des formes localement avancées des cancers du sein et lors des récives.
- n'est pas indiquée pour le diagnostic de malignité des tumeurs mammaires, mais est capable de détecter les cancers in situ mammaires.

C'est l'examen le plus performant en terme de compromis/sensibilité /spécificité, car il évite les faux négatifs de la scintigraphie osseuse dans les lésions lytiques et les faux positifs dans toutes les lésions bénignes avec reconstruction [132].

Au total, les recommandations émises en 2007 par la national Comprehensive Cancer Network en fonction du stade au diagnostic sont les suivantes (annexe 7) :

- Radiographie du thorax pour les stades I
- Radiographie du thorax + scintigraphie osseuse pour les stades 2N+ avec TDM thoracique +échographie ou TDM abdominal en option.
- TDM abdominopelvien + scintigraphie osseuse pour les stades 3 et 4
- PET scann en option.

VI.5. Marqueurs tumoraux

Le CA15.3 est le marqueur sérique spécifique le plus utilisé dans le cancer du sein.

En situation métastatique, selon les études, la sensibilité du CA15.3 varie selon la nature du site d'évolution métastatique, élevée dans les localisations osseuses jusqu'à 81%, hépatiques75% cependant elle est faible en cas de localisation cutanée, ganglionnaire 20% ; ou cérébrale. Dans les localisations multiples, la sensibilité du CA15.3 peut atteindre 91%.

La place de ce marqueur dans le suivi thérapeutique d'une métastase a été définie par le Working Group in Tumour Markers Criteria (ISOBM) ; qui a défini les critères d'évolution biologique qui sont :

- hors traitement : augmentation régulière sur trois dosages successifs
- sous traitement : progression en cas d'augmentation de plus de 25% ; rémission partielle en cas de diminution de plus de 50% de ce fait le CA15.3 est reconnu par l'ANAES et le SOR comme étant un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique en phase métastatique.

L'ANAES recommande de ne pas doser l'ACE sauf chez les patientes métastatiques qui n'expriment pas le CA15.3.

Au total, la concentration initiale de CA15.3 sert de valeur de référence individuelle et son interprétation doit tenir compte de son profil évolutif et du contexte clinique et radiologique et un taux supérieur au seuil de dissémination métastatique conditionne la recherche de métastases même sans signe d'appel évident. [133]

CONCLUSION

Au stade métastatique, l'imagerie interventionnelle est d'un grand apport tant sur le plan diagnostique que thérapeutique et le PET scann tient une place importante tant sur le plan dépistage et la stadification et extension de la maladie.

VII. METHODES THERAPEUTIQUES

Le traitement des stades métastatiques est complexe et multiple, il repose sur un traitement général, relevant de trois mécanismes d'action différents : l'hormonothérapie (en présence de récepteurs hormonaux) et/ou chimiothérapie (associées ou non à une thérapie ciblée), permettant une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années.

VII.1. Historique [47]

Le cancer existe aussi bien chez les plantes que chez les animaux : 1 000 000 d'années avant l'ère chrétienne : on a trouvé des tumeurs osseuses sur les squelettes d'animaux préhistoriques.

Pour Hippocrate, le "carcinome" était une tumeur envahissante conduisant à une mort inéluctable.

Le mot "carcinos" qui signifie crabe en Grec évoque le crabe dévorant les tissus.

En 1802, Xavier Bichat, puis Laennec sont à l'origine de la théorie cellulaire moderne du cancer.

Si le cancer est moins apparent dans notre histoire, ceci s'explique, car, d'une part, le diagnostic de cancer était méconnu dans de nombreux cas, et d'autre part, la moitié des cancers est diagnostiquée après 65 ans.

La population de plus de 60 ans était estimée à 30% en 1850, aujourd'hui, elle est de 80%, et la mortalité par cancer apparaît plus "lourde", parce que la longévité a augmenté.

Le traitement du cancer du sein n'a cessé d'évoluer depuis :

- Jean-Louis Petit (1674-1750) et Benjamin (1749-1806) ont pratiqué la première intervention chirurgicale du sein avec curage ganglionnaire sus-claviculaire et jugulocarotidien emportant le muscle.
- William Stewart Halsted (1852-1922) a établi un standard : mastectomie sans curage sus-claviculaire et jugulocarotidien avec une survie à 5 ans de 13 à 20%.
- Patey (1948) a défini une technique moins mutilante : une mastectomie radicale modifiée conservant le muscle pectoral avec un curage axillaire des deux étages de Berg.

Depuis, les progrès scientifiques ont permis une meilleure approche dans la stratification, le traitement par l'avènement de la chimiothérapie et l'hormonothérapie depuis les années 1966, ainsi que la pluridisciplinarité (radiothérapeute, anatomopathologiste et radiologue) [47].

VII.2. Situation actuelle

Lors du diagnostic d'évolution métastatique, la médiane de survie des patientes est de 24 à 36 mois avec des variations importantes puisque certaines patientes meurent en quelques mois quand d'autres survivent plus de 10 ans. Des études rétrospectives ont mis en valeur une amélioration de la survie en phase métastatique lors des trente dernières années.

- L'étude du MD Anderson Cancer Center qui porte sur 834 patientes traitées en phase métastatique traitées entre 1974 et 2000 [276] le suivi médian était de 9,3 ans les patientes étaient partagées en cinq groupes selon leur période de traitement (1974 à 1979, 1980 à 1984, 1985 à 1989, 1990 à 1994, 1995 à 2000) les taux de survie globale à 5 ans étaient respectivement de 10%, 14%, 22%, 29%, 44% les auteurs concluent que la mise à disposition de nouvelles chimiothérapies avait permis cette amélioration.

- L'étude rétrospective menée à l'institut Gustave Roussy qui a regroupé 724 patientes a montré une amélioration de la survie médiane à partir du diagnostic de la maladie métastatique de 23 mois pour les patientes traitées entre 1987 et 1994 et de 29 mois entre 1994 et 2000 ($p < 0,001$) [277] et avec une analyse plus fine cette amélioration n'existe que pour les patientes avec des tumeurs hormonosensibles, ou la survie médiane est passée de 28 à 45 mois ($p < 0,001$), la survie à 3 ans passait de 33 à 60%, la survie à 5 ans de 14 à 38% et quand la tumeur n'exprime pas les récepteurs hormonaux, la survie restait médiocre quelque soit la période de traitement.

- l'apport du trastuzumab en phase métastatique face aux tumeurs avec surexpression ou amplification de l'HER2 a été mis en valeur par les chercheurs du MD Anderson Cancer Center par une étude portant sur 2091 patientes entre 1997 et 2005 [278], et concluant que les patientes avec une tumeur exprimant HER2+ et traitées par le trastuzumab ont bénéficié d'une réduction de risque de décès de 44% par rapport aux patientes HER2- ($p < 0,0001$) ainsi le pronostic a été transformé grâce à une thérapie ciblée proposée à une population sélectionnée.

VII.2.1. La place de la chirurgie reste limitée aux situations palliatives locales (mastectomie de propreté qui peut être radicale ou partielle). Plusieurs études ont évalué l'impact positif de la chirurgie locale sur la survie globale ainsi que sur la survie sans progression métastatique dans l'étude de MD Anderson [135].

Tableau XIX : Récapitulatif de l'impact de la chirurgie locale sur la survie [1]

Auteurs	Période	N	% de Chirurgie mammaire	Survie		p
				Avec chirurgie	Sans chirurgie	
Khan 2002	1990-1993	16 023	57	27,7 - 31,8 %	17,3 %	<0,0001
Rapiti 2006	1977-1996	300	42	27 % à 5 ans	12 % à 5 ans	0,0002
Gnerlich 2007	1988-2003	9 734	47	36 mois (méd.)	21 mois (méd.)	<0,001
Fields 2007	1996-2005	409	46	26,8 mois (méd.)	12,6 mois (méd.)	0,0005
Babiera 2008	1997-2002	224	37	95 % à 3 ans	79 % à 3 ans	0,091
Blanchard 2008	1973-1991	395	61	27,1 mois (méd.)	16,8 mois (méd.)	<0,0001
Cady 2008	1970-2002	622	38	44 % à 3 ans	24 % à 3 ans	<0,0001
Hazard 2008	1995-2005	111	42	43 % à 3 ans	37 % à 3 ans	NS
Bafford 2009	1998-2005	147	41	4,1 ans (ajusté)	2,4 ans (ajusté)	0,003
Shien 2009	1962-2007	344	47	27 mois (méd.)	22 mois (méd.)	0,049
Ruiterkamp 2009	1993-2004	728	40	24,5 % à 5 ans	13,1 % à 5 ans	<0,0001
Leung 2009	1999-2000	157	33	25 mois (méd.)	13 mois (méd.)	NS

VII.2.2. La place de la chimiothérapie

Le choix du traitement systémique dépend des facteurs pronostiques qui font partie intégrante de la stratégie thérapeutique qui sont :

- les caractéristiques moléculaires tumorales : statut des RH et statut HER2.
- extension de la maladie : nombre de sites métastatiques et volume tumoral
- profil évolutif de la maladie témoignant de l'agressivité de la maladie; cinétique d'évolutivité tumorale, nature des sites métastatiques (viscérale ou non viscérale), durée de l'intervalle libre avant la rechute
- expositions thérapeutiques antérieures
- caractéristiques de la patiente (âge, PS, comorbidités, préférences).

VII.3. Buts du traitement

- prolonger la survie sans progression et la survie globale
- retarder la progression tumorale
- maintenir la qualité de vie
- pallier aux symptômes

Les traitements possibles sont multiples, relevant de trois mécanismes d'action différents : l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies dites ciblées.

Comme l'ont souligné les études de biologie moléculaire, le cancer du sein regroupe des affections très différentes dans leur expression et leur évolutivité, pouvant toucher des femmes de tout âge. Les attentes des patientes doivent également être intégrées dans un processus de décision qui tient compte de multiples paramètres.

Toutes ces considérations amènent à conclure qu'il ne peut y avoir de stratégie thérapeutique univoque pour tous les cancers du sein métastatiques.

VII.4. Traitements locorégionaux

VII.4.1. De la tumeur

L'analyse de la littérature permet de constater que la survie de ces patientes est prolongée lorsque celle-ci ne présente qu'un seul site métastatique, plutôt osseux et que le geste chirurgical peut être radical ou partiel à condition que les berges soient saines.

Chez des patientes en état de rémission de leur maladie métastatique, un traitement locorégional du sein doit être envisagé par chirurgie et/ou radiothérapie.

VII.4.1.1. Indications de la chirurgie et de l'irradiation locorégionale des cancers du sein métastatiques

L'incidence des cancers du sein avec métastases synchrones au diagnostic (stade IV) est rare, représentant moins de 5% de l'ensemble des cancers du sein [147,148].leur pronostic est redoutable avec une survie médiane de 18-24 mois [149-150].

Chirurgie

Le traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) selon les nouvelles publications a donné un impact positif des traitements locorégionaux sur la survie métastatique sans progression et sur la survie globale [151-148,152-153] et cela en diminuant le nombre de cellules tumorales et leur essaimage [154-155]. Selon les données épidémiologiques du programme national cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) montre un intérêt certain de la chirurgie de la tumeur primitive dans les cancers du sein stade IV [148] avec une survie médiane de 36 mois pour les malades opérés contre 21 mois pour les malades non opérés ($p < 0,001$).

La radiothérapie

Selon Scodan et al. [156], le traitement locorégional des cancers du sein de stade IV par radiothérapie exclusive améliore significativement la survie sans récurrence et la survie globale à 3 ans de 43,4% contre 26,7% en l'absence de traitement locorégional, ainsi que l'étude de l'institut Gustave Roussy qui a comparé l'efficacité de la radiothérapie exclusive locorégionale à la chirurgie mammaire locorégionale [157] et a montré une équivalence entre les deux techniques en terme de survie sans récurrence et en survie globale et en conclusion les traitements locorégionaux ,chirurgie suivie d'une irradiation mammaire ou irradiation exclusive ont un impact positif sur la survie sans progression métastatique.

VII.4.2. De métastases

A côté de la chirurgie, l'imagerie interventionnelle peut être utilisée dans certaines localisations métastatiques du cancer du sein ; notamment, la radiofréquence qui a été la plus évaluée depuis 2001 [136,137] et qui actuellement est la plus utilisée. Le niveau de preuve disponible dans la littérature reste faible, néanmoins les résultats de ce type de traitement semblent se comparer favorablement à la chirurgie, car la médiane de survie après chirurgie selon la revue de littérature réalisée par Meloni et coll. [138], varie entre 15 et 63 mois avec une survie à 5 ans comprise entre 25 et 38% [139] et les travaux ayant utilisé la radiofréquence font état de médianes de survie entre 42 et 60 mois [138,140,141] avec une survie à 5 ans à 32% [138,141].

Il existe cependant d'autres techniques interventionnelles (traitements artériels hépatiques par chimiothérapie ou embolisation ou l'embolisation portale préopératoire : ces techniques ont donné des résultats [142,143], encourageants avec une tolérance de la procédure excellente et des complications exceptionnelles.

Dans les métastases osseuses : la radiofréquence est utilisée en palliative dans un but antalgique pour réduire le volume des tumeurs mal contrôlées par les traitements de radiothérapie, chimiothérapie et non accessibles à la chirurgie.

VII.4.2.1. La chirurgie des métastases hépatiques est associée à une survie de 41% à 5 ans avec une médiane de survie de 45 mois nettement supérieure à celle de la chimiothérapie seule. Elle se justifie dans les situations où la maladie tumorale est bien contrôlée par la chimiothérapie et que l'exérèse est macroscopiquement complète, surtout lorsque l'intervalle libre après le traitement de la tumeur primitive est de plus d'un an et qu'il n'existe pas d'autre localisation extrahépatique. Le risque opératoire très faible et les chances de survie prolongée doivent faire discuter ce type de chirurgie en concertation multidisciplinaire, dans tous les cas de métastases hépatiques isolées et non évolutives sous l'effet de la chimiothérapie [283].

VII.4.2.2. Le traitement des métastases cérébrales fait appel à la chirurgie, la radiothérapie cérébrale, la radio chirurgie stéréotaxique et à la chimiothérapie qui peuvent être associées et bien sûr aux soins palliatifs.

-- la chirurgie est intéressante dans les métastases cérébrales uniques ou contiguës clivables non infiltrantes, elle permet de supprimer la lésion œdémateuses et la cause de l'hypertension intracrânienne et obtenir une amélioration fonctionnelle rapide tout en préservant l'état fonctionnel du malade avec une exérèse carcinologique de la lésion .et cela même en présence de métastases contrôlées ou contrôlables.

-- la radio chirurgie stéréotaxique est plus intéressante pour traiter les lésions profondes en zone fonctionnelle et chez les patientes altérées.

-- la radiothérapie encéphalique selon Patchell [144] a montré que l'association de la chirurgie à la radiothérapie postopératoire était supérieure à la radiothérapie seule dans le traitement des métastases uniques.

VII.4.2.3. En présence de métastases osseuses douloureuses, une irradiation à visée antalgique osseuse est indiquée. Une chirurgie palliative (métastase osseuse) a pour but de décompresser le fourreau dural et de stabiliser le rachis et antalgique ; la chirurgie curative ou carcinologique reste difficile à réaliser et doit prendre en compte plusieurs facteurs tels que les scores définis par Tokuhashi [145,146], et qui sont fonction du nombre de métastases, et de leurs localisations sur le rachis, la présence de signes neurologiques et de l'état général de la malade.

VII.4.2.4. Les métastases cutanées [158] : sont traitées le plus souvent par exérèse chirurgicale complète voire exclusivement par une électrothérapie de la zone pathologique.

VII.4.2.5. Les métastases pleurales [158] : exceptionnelle, la pleurectomie est efficace dans 80% des cas, mais grevée de 30% de complications postopératoires, et de 10% de mortalité.

VII.5. La chimiothérapie

Dans le cancer du sein métastatique, la chimiothérapie doit être débutée devant une maladie [59,160] rapidement progressif et/ou symptomatique et/ou avec un volume tumoral important mettant en jeu le pronostic vital, résistante au traitement hormonal et avec des RH négatifs.

De nombreuses molécules ont démontré leur activité antitumorale et efficacité et sont actuellement disponibles dans le traitement par chimiothérapie du cancer du sein métastatique.

VII.5.1. Agents cytotoxiques :

VII.5.1.1. Anthracyclines : inhibiteurs de la topoisomérase II .elles tiennent une place majeure encor a l'heure actuelle dans la prise en charge des patientes aussi bien en phase métastatique qu'adjuvante [161], les principales molécules utilisées sont : doxorubicine, épirubicine et doxorubicine liposomale pégylée (DLP). L'emploi de doxorubicine et d'éperubine est limité par leur toxicité cardiaque cumulative pouvant entraîner des insuffisances cardiaques chroniques.

La DLP est moins cardiotoxique et tout aussi efficace en situation métastatique [162-163].

VII.5.1.2. Taxanes : inhibiteurs de la dépolymérisation des microtubules, leur découverte a modifié la prise en charge du cancer du sein en situation métastatique, mais aussi adjuvante [164].les deux molécules les plus utilisées sont le paclitaxel (schéma hebdomadaire recommandé [165-166]) et le docetaxel schéma toutes les 3 semaines recommandé [167]. Les taxanes ne présentent pas de résistance croisée avec les anthracyclines, et seulement une résistance croisée partielle entre eux [168].

Les effets secondaires des taxanes les plus fréquents sont les neutropénies, la neutropénie fébrile et les réactions allergiques ainsi que la neurotoxicité.

VII.5.1.3. Les agents alkylants :

-Cyclophosphamide :

C'est un cytostatique qui agit en empêchant la séparation et la réplication de l'ADN en formant des ponts entre ces deux chaînes, administré par voie veineuse son élimination est essentiellement urinaire ; il est donc contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

Les principaux effets secondaires : thrombopénie, nausées vomissements et alopecie.

VII.5.1.4. Les antimétabolites

VII.5.1.4.1. Le 5 fluoro-uracile : c'est un antagoniste pyrimidique, il nécessite une activation intracellulaire pour devenir cytotoxique. Une fois transformé en 5 dUMP-5FUTP-5FdUTP, le 5dUMP bloque la synthèse d'ADN via l'inhibition de la thymidilate synthétase, alors que le 5FUTP et le 5 Fd UTP, s'incorporent directement dans l'ADN ou l'ARN nucléaire, son métabolisme est hépatique et son élimination est biliofécale .sa toxicité est hématologique et digestive (mucite, diarrhée, nausées, vomissements).

VII.5.1.4.2. la gemcitabine : (Annexe 16)

Les renseignements thérapeutiques : le Gemzar a obtenu l'AMM :

- *dans le traitement du cancer de la vessie localement avancé ou métastatique en association avec du cisplatine.*
- *dans le traitement des patients atteints d'adénocarcinomes du pancréas localement avancés ou métastatiques.*
- *La gemcitabine, en association avec le cisplatine, est indiquée comme traitement de première intention des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique.*
- *La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée pour le traitement des patients présentant un cancer du sein localement récurrent ou métastatique non opérable, ayant rechuté suite à une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie précédente aurait dû inclure une anthracycline, sauf en cas de contre-indication clinique.*

VII.5.1.5. Autres molécules :

a- La Capecitabine [169]

La capecitabine est une prodrogue du 5 FU, elle est transformée dans le foie par une carboxyesterase S Desoxyfluorocytidine qui est convertie en 5 Fluorouracile. Son métabolisme est hépatique, et tissulaire tumoral, donnant le 5 fluorouracile, et ses métabolites qui exercent leur action cytotoxique.

La demi-vie est de 45 mn, et l'élimination est urinaire.

La capecitabine est administrée par voie orale en deux prises matin et soir, sa toxicité est digestive (nausées, vomissement, diarrhée, syndrome main pied).

b- Vinorelbine [169]: agent inhibiteur des microtubules, elle est utilisée de façon hebdomadaire à la dose de 30mg/m² IV en première intention ou 60mg/m² par voie orale.

□ En situation métastatique (monothérapie et associations avec autres cytotoxiques)

c- Les sels de platine (carboplatine, cisplatine)

Le chef de file est le cisplatine, il agit en formant des ponts intra et inter brin d'ADN.

Les mécanismes de résistance au cisplatine sont multifactoriels soit par diminution de l'incorporation intracellulaire, augmentation de la détoxification, augmentation des phénomènes de réparation de l'ADN. Après administration intraveineuse, l'élimination du cisplatine est triphasique avec une demi-vie α de 20 à 30 mn, β de 48 à 67 mn et γ de 24 heures. Son élimination est essentiellement urinaire. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques. Le cisplatine a un taux de réponse de près de 50%. La toxicité majeure est rénale ce qui nécessite des précautions d'emploi avec réhydratation. Les autres toxicités sont digestives (nausées, vomissements) neurologique et auditive. [176, 177]

Tableau XX : Activité globale des cytotoxiques en première ligne métastatique [167,182, 284]

Médicaments	n	RO(%)
Doxorubicine	182	43
Cyclophosphamide	594	36
5 Fluorouracile	667	28
Capecitabine	176	27
Gemcitabine	20	37,1
Docetaxel	326	48
Paclitaxel	449	25

VII.6. Thérapies moléculaires ciblées : les principales thérapies cibles utilisées en pratique courante dans la prise en charge du cancer du sein métastatique sont :

* **Antiangiogéniques** : le bévacicumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor [171]). En première ligne en association aux taxanes, il a été étudié dans plusieurs essais thérapeutiques récents modifiant la prise en charge du cancer du sein métastatique [172].

*** Thérapies ciblées anti-HER2, devant une surexpression de HER2 :**

-Trastuzumab : anticorps monoclonal humanise dirige contre le domaine extracellulaire de HER2 et bloquant ainsi son activation [173].

-Lapatinib : inhibiteur de tyrosine kinase, bloquant l'activation de la portion intracellulaire de HER2 et de EGFR (HER1) [174].

VII.7. Inhibiteurs de la poly(adp-ribose) polymérase

La famille des poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) a émergé récemment comme une cible thérapeutique d'intérêt dans différentes néoplasies et notamment dans les cancers du sein. Ces enzymes jouent un rôle clef dans diverses fonctions cellulaires et notamment dans les processus de réparation de l'ADN. Il s'agit d'une classe thérapeutique de fort potentiel avec différents avènements possibles, mais dont la réalisation nécessite la réponse à plusieurs questions toujours en suspens.

VII.8. Modalités thérapeutiques

VII.8.1. Monochimiothérapie

VII.8.1.1. Taxanes ou anthracyclines en première ligne de chimiothérapie métastatique

Les anthracyclines ont démontré, à la fin des années 1980, leur efficacité dans le traitement du cancer du sein métastatique [175]. Elles étaient jusqu'au milieu des années 90 considérées comme la molécule la plus efficace avec des taux de RO de 35 à 50%. Une amélioration de la SSP et un bénéfice en termes de SG sont constatés dans la métaanalyse de Fossati et al [176,177].

Les taxanes : paclitaxel et docetaxel ont été introduits dans le début des années 90 avec des taux de RO de 30 à 60% dans des essais de phase II après échec des anthracyclines [178,179].

Même si certaines chimiothérapies avec taxane apportent un bénéfice en SG par rapport à d'autres chimiothérapies sans taxane, ceci ne signifie pas que toutes les chimiothérapies avec taxanes sont supérieures à celle sans taxane, notamment aux chimiothérapies avec une anthracycline. On peut supposer que le taxanes sont aussi efficaces que les anthracyclines.

Trois essais de phase III ont comparé ces deux classes thérapeutiques en monothérapie en 1^{ère} ligne métastatique avec des molécules et des schémas d'administration différents (Tableau XXI)

La place des taxanes par rapport aux anthracyclines est ainsi soulevée par la méta-analyse de Gherzi, comportant ces trois essais qui ne constate pas de différence significative ni en survie TJP (HR=1,10 ; IC95% [0,97-1,26] ; p=0,12) ni en SG (HR=1,00. IC95% [0,88-1,15] ; p=0,94) entre une monothérapie par taxane ou par anthracycline [183]. Par ailleurs, Jones et al, ont décrit un avantage en SG de 2,7 mois (p=0,03) chez des patientes exposées antérieurement aux anthracyclines recevant du docétaxel seul à la dose de 100mg/m²/3 semaines par rapport au paclitaxel seul à la dose de 175mg/m²[167]. De plus, une administration hebdomadaire de paclitaxel est plus efficace en terme de SG par rapport à une administration toutes les 3 semaines en situation métastatique [166].

Tableau XXI : Essais de Phase III de 1^{ère} ligne métastatique : taxane monothérapie versus anthracycline monothérapie

Auteurs, année	Type d'essai	Bras de traitement (dose en mg/m ²)	Nombre de patientes /bras	Taux de RO(RC+RP)	SSP Ou TJP	SG	Toxicités, crossovers, remarques
Sledje et al, 2003 [180]	Phase III(E1193)DOX vs PTX vsDOX +PTX crossover à progression	-DOX 60	245	36%	5,8mois	18,9mois	-plus de NF dans DOX6PTX -QV ns -taux de RO similaires après CO
		-PTX 175 sur 24h	242	34%	6,0mois	22,2mois	
		DOX50+PTX150 sur 24h	244	47%	8,0mois	22mois	
				p=0,007 0,004	p=0,003 0,009	ns	
Pariedens et al, 2000[181]	phase III (EORTC10923) PTXvs DOX Crossover a progression	-PTX 200	166	25%	3,9mois	15,6mois	-20% NFavec DOXvs7% avec PTX -CO :55% DOX_PT X et 46%PTX_DOX :taux de RO de 30%et 16%.
		-DOX 75	165	41%	7,5mois	18,3mois	
				p=0,003	P<0,001	ns	
Chan et al, 1999[182]	Phase III(303SG) DOX vs DTX	-DOX75	165	33,3%	5,3mois	14mois	-DTX plus efficace si M+viscérales et si résistance chimiothérapie adjuvante avec anthracyclines QVns CO : 26% DOX Et 28% pourDTX
		-DTX100	161	47,8%	6,5mois	15mois	
				p=0,008	Ns	ns	

*Essais à 3 bras de traitement

SSP : survie médiane sans progression ou TJP : temps médian jusqu'à progression ; SG : survie médiane globale

RO : réponse objective ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle

DTX : docetaxel ; CPM : cyclophosphamide ; DOX : doxorubicine ; PTX : paclitaxel

Ns : non significatif ; NF : neutropénie fébrile ; QV : qualité de vie ; CO : crossover ; M+ : métastases

VII.8.1.2. Gemcitabine seul

VII.8.1.2.1. Etude de phase II

Le traitement des cancers du sein métastatiques en monothérapie par gemcitabine après anthracyclines et taxanes, a montré dans des études de phases II des taux de réponse aux alentours de 20 % avec une tolérance acceptable.

Tableau XXII : Essais de Phase II de la gemcitabine en monothérapie

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
Rha SY 2005 [184]	Phase II N=38 Prétraitées plusieurs lignes	Gemcitabine 850 mg/m ² J1 J8 J15 q 4 sem.	RO= 20 % Durée médiane réponses : 9 mois Survie globale : 11 mois	Bien tolérée
Modi S. 2004 [185]	Phase II N=22 Après 2 à 4 lignes de chimio	Gemcitabine 600 à 1600 mg/m ² hebdo	RO = 17 %	Bien tolérée
Carmichael J. 1995 [308]	Phase II N=40	Gemcitabine 800mg/m ² /semaine pendant 3 s toutes les 4 s	RO=25% Durée médiane réponses : 2,1 mois Survie globale : 11,5 mois	Bien tolérée Neutropénie 2,1%
Possinger K. 1999 [309]	Phase II N=42	Gemcitabine 1000mg/m ² J1, J8 et J15 / 28 j	RO=14,3% Durée médiane réponses : 3,8 mois Survie globale : 15 mois	Bien tolérée Neutropénie 19%
Spielman 2001 [191]	Phase II en 2 ^e ligne N=43	Gemcitabine 1200mg/m ² , 3 s	RO=29% Survie globale : 19,4 mois	Bien tolérée Neutropénie 30%

VII.8.2. Polychimiothérapie

Les résultats de plusieurs métaanalyses nous aident dans nos choix thérapeutiques en phase métastatique :

La Cochrane Collaboration en 2005 en recueillant les résultats de 37 études incluant 5707 patientes [280] l'amélioration de la survie globale était confirmée pour les polychimiothérapies par rapport aux monochimiothérapies (HR =0,88 :0,83-0,94 ; p<0,0001) en 1^{ère} ligne, de même que la survie sans progression était améliorée (HR=0,78 : 0,73-0,83 ; p<0,00001) ainsi que pour le taux de réponse (OR=1,28 :1,15-1,42 ; p<0,00001). Ce bénéfice était acquis au prix d'une toxicité importante avec la polychimiothérapie.

Ainsi, le nombre de substances nécessaires dans une polychimiothérapie a été étudié par une autre métaanalyse de la Cochrane Collaboration [281] comparant une association comportant deux substances à la même association plus une ou plusieurs autres substances, le taux de réponse

augmentait avec le nombre de substances mais il n'existait aucune différence en terme de survie sans progression et de survie globale, une augmentation de la toxicité était constatée avec l'augmentation du nombre de substances dans la polychimiothérapie.

La méta-analyse remise à jour (2009) par Carrick et al, a étudié le bénéfice potentiel d'une polychimiothérapie par rapport à une monochimiothérapie [186], quarante-trois essais ont été identifiés, comportant 9742 patientes dont 55% recevaient une 1^{ère} ligne de chimiothérapie métastatique. L'analyse globale des résultats montre un avantage en faveur de la combinaison de cytotoxiques par rapport un cytotoxique seul en TJP (HR=0,78 ; IC95% [0,74-0,82] ; p<0,00001) et taux de RO (HR=1,29 ; IC 95% [1,14-1,45] ; p<0,0001) mais aussi en SG (HR=0,88 ; IC 95% [0,83-0,93] ; p<0,00001)

VII.8.2.1. Anthracyclines –Taxanes versus anthracyclines

Les taxanes, en première ligne métastatique, semblent donc aussi efficaces que les anthracyclines ainsi l'association taxane- anthracycline permet d'obtenir plus de réponses objectives, élément important à considérer devant une maladie rapidement progressive.

Le docetaxel en association avec l'épirubicine (Farmorubicine®)

Il existe quelques études de phases I pour lesquelles l'association docetaxel-épirubicine a été évaluée chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique, notamment en 1^{ère} ligne de traitement. Ces essais ont montré qu'il y avait une toxicité dose-limitante représentée principalement par la neutropénie fébrile. Les taux de réponse objective allaient de 50 % à 66 % [310, 311, 312, 313, 314].

L'étude de phase II de Bonnetterre et al, a été menée chez 142 patientes afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association docetaxel-épirubicine en 1^{ère} ligne de traitement d'un cancer du sein métastatique [315].

Dans cet essai était comparé un schéma associant docetaxel à 75 mg/m² et épirubicine à 75 mg/m² (protocole ET) avec un schéma associant 5-FU (500 mg/m²), épirubicine (75 mg/m²) et cyclophosphamide à 500 mg/m² (protocole FEC), administrés toutes les 3 semaines.

Après un suivi médian de respectivement 7 et 6 cycles, les taux de réponse étaient de 59 % (IC 95%; 47-70 %) dans le bras traité par le protocole ET et de 32 % (IC 95%; 21-43 %) dans le bras traité par FEC. La durée de réponse médiane était de 8,6 mois dans le groupe ET (95 % CI ; 7,2-9,6 mois) et de 7,8 mois (IC 95%; 6,5- 10,4 mois) dans le groupe FEC. Le temps médian jusqu'à progression était de 7,8 mois pour le bras traité par ET (IC 95%, 5,8-9,6 mois) et de 5,9 mois (IC 95%; 4,6- 7,8mois).

Après un suivi médian de 23,8 mois, la survie médiane était de 34 mois pour le groupe ET et de 28 mois pour le groupe FEC. Les toxicités hématologiques étaient plus fréquentes dans le groupe ET avec des épisodes de neutropénie fébrile rapportés chez 13 patientes (18,6 %).

Tableau XXIII : Essais randomisés de phase III étudiant la combinaison anthracycline-taxane versus anthracycline sans taxane en 1^{ère} ligne métastatique [307]

Auteurs, année	Type d'essai	Bras de traitement	Nombre de patientes	Taux de RO (RC+RP)	SSP ou TJP	SG	Toxicités, crossover, remarques
Mavroudis et al. 2010 [307]	Phase III DTX+EPI vs DTX+CAP	-DTX 75+EPI 75 -DTX 75 + CAP1900	136 136	51,4% 53,0% ns	10,6 mois 11,0 mois ns	37,6 mois 35,6 mois ns	-Profils de toxicités différents acceptables. NF de 8 à 11% -Plus de ↓doses dans DTX-CAP
Sparano et al. 2009 [307]	Phase III DTX±DLP Exposition aux anthracyclines	-DTX 60+ DLP 30 -DTX 75	378 373	35 % 26% p=0,0085	9,8 mois 7,0 mois p=0,000001	20,6 mois 20,5 mois Ns	-SMP 24% DTX-DLP vs 0% et MUC 12% DTX-DLP vs 1% -Toxicité cardiaque 5%vs 4% -Plus de ↓doses dans DTX-DLP -CO : NR
Cassier et al. 2008 [307]	Phase III (ERASME 3) DOX+DTX vs DOX+PTX	-DOX50+DTX75*4 PUIS DTX75 *4 -DOX50+PTX175 *4 PUIS PTX175 *4	107 103	36,9% 41,8% ns	8,7 mois 8,0 mois ns	21,4 mois 27,3 mois ns	-Plus de toxicités hémato GIII-IV et asthénies avec DTX -Plus de NP avec PTX -QV : NR
Bontenbal et al. 2005 [318]	Phase II/III DOX+DTX vs FAC	-DOX50+DTX75 -FAC : DOX 50+ 5FU 500 + CPM 500	109 107	58% 37 % p=0,003	8,0 mois 6,6 mois p=0,004	22,6 mois 16,2 mois p=0,019	-DTX +efficace si M+viscérale -NF33% avec DTX vs 9% dans FAC ; 2 décès toxiques avecDTX -CO : 67% FAC → taxanes
Langley et al. 2005 [307]	Phase III (AB01) EP vs EC	-EP : EPI75 +PTX 200 -EC : EPI 75+CPM 600	353 352	65% 55% p=0,015	7,0 mois 7,1 mois ns	13 mois 14 mois	-Plus de MUC et NP dans EP mais profil acceptable -CO : 20% de EC → taxanes
Zienlinski et al. 2005 [307]	Phase III GEP vs FEC	-GEP : GMZ 1000 J1 J4 + EPI90+ PTX175 -FEC : 5FU500+ EPI90+ CPM 500	124 135	62,3% 51,2% Ns	9,1 mois 9,0 mois ns	29,5mois 24,9mois ns	-Plus de toxicités GIII-IV (héματο, MUC, NP) dans bras GEP
Lueck et al. 2006 [307]	Phase III (AGO study) EP vs XP	-ET : EPI60+ PTX175 -XP : CAP2000 J1J4 + PTX 175	170 170	41% 41,5% Ns	11,8mois 12,3mois ns	NR NR	-Profil de toxicités acceptable

* Publications sous forme d'abstracts

SSP : survie médiane sans progression ou TJP : temps médian jusqu'à progression si SSP non rapportée dans l'essai ; SG : survie médiane globale
ns : non significatif ; NR : non renseigné ; TTF : temps jusqu'à échec du traitement ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RO : réponse objective ;
DLP : doxorubicine liposomale pégylée ; DTX : docétaxel ; CPM : cyclophosphamide ; DOX : doxorubicine, PTX : paclitaxel ; EPI : épirubicine, CO :
crossover ; NP : neuropathie ; NF : neutropénie fébrile ; SMP : syndrome main-pieds ; MUC : mucite ; QV : qualité de vie ; G : grade ; M+ : métastase

La métaanalyse publiée par PICCART- Gebhart et al , avait pour objectif de rechercher un bénéfice potentiel de la combinaison taxane- anthracycline par rapport a une combinaison anthracycline sans taxane et a permet d'obtenir un taux de RO (75% contre 46% ,p<0,0001) et une SSP meilleure (HR=0,92% ; IC95% [0,85-0,99] ;p=0,031), mais sans différence en SG (HR=0,95 ;IC95%[0,88-1,03] ;p=0,24)[190].

VII.8.2.2. ASSOCIATIONS A BASE DE GEMCITABINE

VII.8.2.2.1. Gemcitabine- anthracyclines

L'association des deux antimétabolites, a été étudiée en phase I et II, en première ligne métastatique. Ces deux produits appartiennent à des classes thérapeutiques différentes, leur association suppose donc une potentialisation de leur effet thérapeutique. Leur métabolisme étant différent notamment sur la toxicité cardiaque des anthracyclines ne risque pas d'être majoré par la gemcitabine.

Dans les cancers du sein métastatiques, les associations avec la gemcitabine

Deux études phase II, ont associé Caelyx® et Gemzar® (gemcitabine) en première ligne métastatique.

l'étude de Fabi et al [192], la combinaison de Caelyx® (25mg/m², J1) et de gemcitabine (800 mg/m², J1 et J8) toutes les 3 semaines a été évaluée chez 50 patientes atteintes de cancer du sein métastatique dont 23 déjà prétraitées en phase métastatique. La combinaison est bien tolérée sans aplasie fébrile. Une patiente a présenté une baisse transitoire de la FEVG. Le taux de réponse est de 47,8 %, indépendant d'un traitement préalable par anthracycline. La durée de réponse est de 7 mois.

Dans l'étude de Rivera et al [193], la combinaison de Caelyx® (24mg/m², J1) et de gemcitabine (800 mg/m², J1 et J8) toutes les 3 semaines a été étudiée en première ligne chez 49 patientes atteintes de cancer du sein métastatique. La toxicité est surtout hématologique, mais sans aplasie fébrile.

Les toxicités non-hématologiques les plus fréquentes sont les nausées-vomissements, la fatigue, la mucite et le syndrome main-pied. Une patiente a présenté une baisse transitoire de la FEVG. Le taux de réponse est de 52 % dont 6 % de réponse complète. Le temps jusqu'à progression est de 4,5 mois. La survie globale est de 16,1 mois.

L'étude de Levin et al. [194], a évalué l'association cyclophosphamide-doxorubicine-gemcitabine chez des patientes (n=20) atteintes de cancer du sein métastatique ou localement avancé. Ce traitement a été bien toléré (bien que nécessitant l'apport de G-CSF) et le taux de réponse a été de 89 %. Cependant, il s'agit d'une étude ne portant que sur 20 patientes.

Dans l'étude de Sanchez-Rovira et al (phase II) [195], incluant 41 patientes atteintes de cancer du sein métastatique, a été évaluée l'efficacité d'un traitement de 1^{ère} ligne associant doxorubicine (30mg/m² administré à J1) avec paclitaxel (135 mg/m²) et gemcitabine (2500 mg/m²) administrés à J2, tous les 14 jours. Le taux de réponse a été de 80,4 % avec 36,6 % de patientes présentant une réponse complète.

La survie médiane a été de 27 mois avec une médiane de temps jusqu'à progression de 15 mois. 17 patientes ont présenté une neutropénie de grade 3/4, avec un cas de neutropénie fébrile. Deux patientes ont présenté une diminution de 10 à 20 % de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une patiente a eu une FEVG diminuée de plus de 20 %.

Tableau XXIV : Essais randomisés de phase II étudiant la combinaison Gemcitabine-anthracyclines

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
Fabi A. 2006 [192]	Phase II N=50 Prétraitées	Caelyx® 25mg/m ² J1 + Gemcitabine 800 mg/m ² J1 et J8 q 3s.	RO= 47,8 % Durée médiane réponses : 7 mois TTP : 7 mois Taux de survie à 1 an : 79,4 %	Bien tolérée
Rivera E. 2003 [193]	Phase II N=49 1 ^{ère} ligne M+	Caelyx® (24mg/m ² J1) + Gemcitabine (800 mg/m ² J1 et J8 q 3s).	RO = 52 % Durée médiane réponses : 5,6 mois TTP : 4,5 mois Survie globale : 16,1 mois	Bien tolérée
Levin et al. 2002 [194]	Phase II N=49 1 ^{ère} ligne	cyclophosphamide- doxorubicine- gemcitabine	RO = 89 %	Bien tolérée Apport de G-CSF
Sanchez-Rovira et al [195]	Phase II N=41 1 ^{ère} ligne	Doxorubicine (30 mg/m ² à J1) Paclitaxel (135 mg/m ²) et Gemcitabine (2500 mg/m ²) J2, / 14 jours.	Taux de réponse 80,4 % Survie médiane : 27 mois TTP : 15 mois	Importante : Neutropénie grade 3,4. et une neutropénie fébrile ↓ FEVG de 10 à + 20 %
Adamo 2008 [316]	Phase II N= 71 1 ^{ère} ligne métastatique	Caelyx ® 25 mg/m ² à J1 suivi par gemcitabine 800 mg/m ² à J1 et J8 toutes les 3 semaines 64 patientes évaluable	Réponse globale : 39,1 % Réponse complète : 12,5 % Réponse partielle : 26,6 % Maladie stable : 46,9 % Bénéfice clinique 85,9% Temps médian jusqu'à progression : 11 mois Survie globale : non atteinte ; taux à 1 an : 79 % ; taux à 2 ans : 61 %	Neutropénie grade 3 et 4 : 24,6 % Syndrome mains-pieds grade 3-4 8,6 % Mucites grade 3-4 : 11,6 % Toxicité cardiaque grade 2 : 1 cas
Ulrich-pur 2007 [317]	Phase II N= 34 27 patientes ont reçu les traitements de l'étude en 2 ^{ème} ligne, 5 en 3 ^{ème} ligne, et 2 patientes en 4 ^{ème} ligne.	Caelyx® : 24 mg/m ² à J1 plus gemcitabine 800 mg/m ² à J1 et J8, plus G-CSF. La chimiothérapie a été administrée toutes les 3 semaines	Réponse globale : 26 % Réponse partielle : 9 patients/34 Maladie stable : 41 % Progression de la maladie : 24 % Temps médian jusqu'à progression : 7,5 mois Survie globale médiane : 15 mois	3 patients non évaluable pour la réponse en raison d'une réaction anaphylactique après le 1er cycle de traitement et une thrombocytopenie prolongée Toxicité la plus fréquente : myélotoxicité toxicités non hématologiques modérées

VII.8.2.2.2. En association avec la vinorelbine

L'association à la vinorelbine a montré également son intérêt non seulement avec la capecitabine mais aussi avec la gemcitabine. Dans l'essai de Martin et al., cette combinaison thérapeutique permet d'obtenir une augmentation de 10% du taux de RO et un allongement significatif du TJP de 2 mois, mais sans répercussion sur la SG par rapport à la vinorelbine seule (34% des patientes du bras vinorelbine seule ont reçu de la gemcitabine en association à la progression)[199].

Plusieurs études de phases II ont été publiées sans comparaison à la monothérapie et avec une amélioration du taux de réponse non évident.

Une étude de phase III [196], randomisée, multicentrique, incluant 252 patientes, Martin et al. (Etude GEICAM) 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.

VII.8.2.2.3. En association aux taxanes

a-Association à base de taxotère

De nombreuses études de phase II [8, 14] ont montré un bénéfice apparent quant à l'association du docetaxel à la gemcitabine avec des taux de réponse globalement supérieurs à 50 %. (Tableau XXVI)

Une étude récente de phase III [197] comparant gemcitabine-docetaxel (GD) avec capecitabine docetaxel (CD) pour le cancer du sein métastatique ayant progressé sous anthracyclines, montre une survie sans progression comparable, avec une toxicité moindre pour les patientes sous GD, en termes d'arrêts de traitement pour effets secondaires (p=0,0014)

En association avec la Capecitabine, des taux de RO jusqu'à 60% et un allongement du TJP de 4,8 mois après anthracyclines sont décrits [198] et après anthracyclines et taxanes, les taux de RO en association avec la capecitabine atteint 41% dans des essais de phase II, avec un profil de toxicité restant acceptable [202].

Tableau XXV : Protocoles de Phase II de chimiothérapie utilisant la gemcitabine et taxanes

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
Palmeri 2005 [288]	Phase II N=58 1 ^{ère} ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 800 mg/m ² J1, J8 et J15 Docetaxel 35 mg/m ² J1, J8 et J15.	Taux de réponse = 64,3% dont 16,1 % de réponse complète et 48,2% de réponse partielle Durée médiane de survie = 10 mois	48,3% de neutropénie, dont 14 % de grade 3-4 34,5% d'alopécie.
Brandi 2004 [289]	Phase II	Gemcitabine 1000 mg/m ² J1, J8 Docetaxel 80 mg/m ² J8 Reprise J21	Taux de réponse = 52,8% de réponse complète et 43,4 % de réponse partielle Durée médiane de réponse = 6 mois Durée médiane de survie = 16,5 mois Temps médian jusqu'à progression = 7,5 mois	
Mavroudis [290]	Phase II N=52 1 ^{ère} ligne M+ après anthracyclines	Gemcitabine 1500 mg/m ² J1, J14 Docetaxel 65 mg/m ² J1 et J14 Reprise J28	Taux de réponse = 59% dont 13% de réponse complète et 46 % de réponse partielle	
Pelegri 2004 [291]	Phase II N=51 dont 35 patientes évaluées pour la toxicité et 32 pour l'efficacité 1 ^{ère} ligne M+	Gemcitabine 2500 mg/m ² J1, J14 Docetaxel 65 mg/m ² J1 et J14 Reprise J28	Taux de réponse = 66% dont 13% de réponse complète et 53 % de réponse partielle	46% de neutropénie de grade 3
Laufman 2001 [292]	Phase II N=39 1 ^{ère} /2 ^{ème} ligne M+ après anthracyclines pour 88% des patientes	Gemcitabine 800 mg/m ² J1, J8 et J15 Docetaxel 100 mg/m ² J1 Reprise J28	Taux de réponse = 79% dont 5% de réponse complète et 73 % de réponse partielle Durée médiane de survie = 24,5 mois	
Fountzilias 2000 [293]	Phase II N=39 Cancer avancé après anthracyclines	Gemcitabine 1000 mg/m ² J1, J8 Docetaxel 75 mg/m ² J1 Reprise J21	Taux de réponse = 36% dont 7,5% de réponse complète Durée médiane de réponse = 10,3 mois Durée médiane de survie = 12,7 mois Temps médian jusqu'à progression=7 mois	49% de neutropénie 77% d'alopécie

Tableau XXVI : Protocoles de Phase III de chimiothérapie utilisant la gemcitabine et taxanes

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
Chan S. 2005 [286]	Phase III N=305 1 ^{ère} /2 ^{ème} ligne Après anth.	Gemcitabine 1000 mg/m ² J1 et J8 Docetaxel 75 mg/m ² q3s Vs Capécitabine 2500 mg/m ² J1 à J14 Docetaxel 75 mg/m ² J1 s3s	RO : 32 % GD et CD PFS : 8 mois GD et CD	Arrêt pour EIG 13 % GD vs 28 % CD (p=0,0014)
Mavroudis D 1999 [287]	Phase III N=52 Après anthracyclines	Gemcitabine 90 mg/m ² J1 et J8 D 100mg/m ² J8. Reprise à J21.	RO=54% Durée médiane de réponse : 3,6 mois. Temps médian jusqu'à progression (TTP) : 8 mois.	Bien tolérée

b- En association avec le paclitaxel

Etude de phase III

Une étude multicentrique de phase III a été menée par Albain KS et al [200] et a comparé la combinaison Gemcitabine-paclitaxel versus paclitaxel, chez des patientes en première ligne métastatique, ayant été traitées par les anthracyclines en néoadjuvant, et en adjuvant ou présentant des contre-indications aux anthracyclines. Une amélioration statistiquement significative en faveur du bras d'association a été observée. En terme de taux de réponse objective 40,8% (IC95% 33,5-45,2%) versus 22,1% (IC95% 20,3- 30,9), de temps médian jusqu'à progression 5,2 mois (IC95% 4,2- 8,6 mois) vs 2,9mois (IC95% 2,6-3,7), et de médiane de survie de 18,5 mois versus 15,8 mois.

Dans l'étude de Fountzilias et al. (2009), nous retrouvons un taux de réponse, et TJP similaires dans les 3 bras avec une meilleure SG pour le paclitaxel hebdomadaire seul.

L'étude Chan et al ; 2009, retrouve un même taux de réponse dans le bras gemcitabine docetaxel versus capécitabine-docetaxel ainsi que sur le taux de réponse et la SG, cependant avec plus de toxicité hématologique grade 3 et 4 (78% GD vs 66% CD) par contre des diarrhées, mucite, syndrome main-pied et deux décès toxiques dans le bras capécitabine-docetaxel. (Tableau XXVII)

Tableau XXVII : Essais de phase III Gemzar en 2^{ème} et 3^{ème} ligne métastatique après échec aux anthracyclines.

Auteurs, année	Type essai	Ligne de traitement et/ou traitement antérieur	Bras de traitement (dose en mg/m ²)	Nombre de patientes/ bras	Taux de RO (RC+RP)	SSP ou TJP	SG	Toxicités, crossover, remarques
Fountzilias et al ; 2009 [294]	Phase III carboPTX vs DTX+GMZ vs PTX Heβδο (trastuzumab si HER2+)	1 ^{ère} ligne 32% exposition anthracyclines	-CarboPTX+PTX175+6 -GMZ1000J1J8+DTX75J8*6 -PTX 80 hebdo*12	136 144 136	38% 46% 49%	11,5 mois 10,4 mois 11,4 mois ns	29,9 mois 26,9 mois 41,0 mois p=0,037 PTX hebdo	-Plus de MUC et toxicités hémato dans DTX, plus de NP dans PTX, QV ns -HT après chimiothérapie -Meilleur PS dans bras PTX
Chan et al, 2009 [295]	Phase III GMZ+DTX vs CAP+DTX	65% 1 ^{ère} ou 35% 2 ^{ème} ligne Echec anthracyclines	-GD : GMZ1000J1J8+DTX75 -CD : CAP2500+DTX75	305 305	32% 32% ns	8,05 mois 7,98 mois p=0,121	19,29 mois 21,45 mois ns	-Toxicités hémato GIII-V : 78 % GD vs 66% CD ; -Diarrhées, MUC, SMP, 2 décès toxiques dans CD
Albain et al., 2008 [296]	Phase III PTX± GMZ	1 ^{ère} ligne Exposition anthracyclines	-GMZ1250J1J8+PTX175 -PTX 175	266 263	41,4% 26,2% p=0,0002	6,14mois 3,98mois p=0,0002	18,6mois 15,8mois p=0,0489	-5% NF dans bras GMZ+PTX vs 1,2%, QV ns -CO 16,6 % ptx →GMZ
Jones et al. 2005 [167]	Phase III DTX vs PTX	45% 1 ^{ère} ou 55% 2 ^{ème} ligne Echec ou exposition anthracyclines	-DTX 100 -PTX 175	225 224	32% 25% p=0,1	5,7 mois 3,6 mois p<0,0001	15,4mois 12,7 mois p=0,03	-15% de NF pour DTX -4 décès toxiques dans DTX -CO : 20% DTX et 19% PAC.
O'Shaughnessy et al. 2002 [297]	Phase III DTX ± CAP	33% 1 ^{ère} , 50,5 % 2 ^{ème} ou 16,5 % 3 ^{ème} ligne Echec anthracyclines	-CAP 2500+DTX 75 -DTX 100	255 256	42% 30% p=0,006	6,1 mois 4,2 mois p=0,0001	14,5 mois 11,5 mois p=0,0126	-dans DTX-CAP : plus de troubles digestifs, SMP : 25 % GIV et 71 % GIII -Dans DTX100 : plus de NP, myalgies, arthralgies et NF. -QV ns -CO : 27% DTX →CAP

- **L'association Gemcitabine épirubicine paclitaxel (GET) ou Gemcitabine doxorubicine paclitaxel [201]**

Plusieurs essais, ont étudié cette triple association .la gemcitabine 1000 mr/m² J1, J4, -epirubicine 90mg/m² J1-paclitaxel 175mg/m² en J1, cycle de 21 jours ; ou la gemcitabine 2500 mg/m² J2 doxorubicine 30mg/m² J1-paclitaxel 175 mg/m²J2 ; avec des facteurs de croissance cycle de 15 jours. Les taux de réponses objectives étaient importants, avec plus de 10% de réponses complètes. Mais les toxicités hématologiques étaient aussi importantes avec plus de 80% de neutropénie, contre -indiquant ainsi ce protocole. (Tableau XXVIII)

Tableau XXVIII : Résultats du protocole GET ou GAT en première ligne métastatique [201]

Patientes N	RO%	RC%	TTP médian (mois)	Neutropénies Grade3,4(%)
36	92	31	21	62
31	58	10	nr	62

VII.8.2.2.4. En association Gemcitabine-cisplatine :

Le cisplatine est utilisé dans le traitement du cancer du sein. Des études de phase II ont été menées, chez des patientes traitées par plusieurs lignes antérieures. Les taux de réponse varient entre 39 % et 80 % et les médianes de survie sans rechute de 5 à 10 mois. (Tableau XXIX)

Tableau XXIX: Etude de phase II associant gemcitabine- cisplatine après plusieurs lignes métastatiques [203]

Etude	Protocole mg/m ²	RO (%)	TTP (mois)	Neutropénie grade 3,4 (%)
Caderillo et al (n=31)	G1200-CCDP75	81%	-	20
Nagourneys et al (n=30)	G750-CCDP30	50%	3,5	10

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication des sels de platine en 1^{ère} ligne métastatique, l'utilisation d'une anthracycline et/ou d'un taxane est à privilégier chez les patientes HER2 négatifs. C'est la metaanalyse de la Cochrane Collaboration publiée en 2004 incluant 13 essais et 2138 patientes, a comparé les chimiothérapies à base de sels de platines à celles qui en sont dépourvues. La présence de sels de platine n'apporte pas de bénéfice en SG par rapport à une chimiothérapie sans HR=1,00 ; IC95% [0,88- 1,15] ; p=0,96) et avec un meilleur taux de RO p=0,0001), mais sans amélioration du TJP(p=0,31)[208] le taux de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 est plus important avec les sels de platine mis sans majoration de décès toxique. Les données sur la qualité de vie ne sont disponibles que pour un essai.

Des analyses en sous-groupes ne retrouvent pas non plus de bénéfice en SG des sels de platine ni chez les patientes en 1^{ère} ligne métastatique (87% des patientes), ni en association avec une anthracycline, ni par rapport à une chimiothérapie à base d'anthracycline ou de taxane [208].

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication des sels de platine en première ligne métastatique, l'utilisation d'une anthracycline et/ou d'un taxane est à privilégier [307].

VII.8.3. Modalités d'administration de la chimiothérapie

a- Traitements longs versus traitements courts

La question de la durée optimale du traitement cytotoxique en présence d'un bénéfice clinique et l'absence de toxicité n'est à l'heure actuelle pas résolue. Plusieurs essais randomisés se sont intéressés à la poursuite de la chimiothérapie après obtention d'un bénéfice clinique optimal : CMF [224-225], paclitaxel [226]. Ces essais retrouvent un TJP augmente en cas de traitement prolongé, mais avec peu d'impact sur la SG. Une méta-analyse remise à jour par Gennari et al, publiée sous forme d'abstract en 2008, comprenant 1942 patientes randomisées

De 8 essais, décrit une tendance en faveur de la poursuite de la chimiothérapie avec réduction du risque de décès de 8% (IC95% ;[0,84-1,00] ; p=0,07)[227]. Il faut souligner que la poursuite de la chimiothérapie dépend du type de cytotoxique et de ses effets secondaires.

Conclusion : Il n'y a pas de standard concernant la durée de la chimiothérapie cytotoxique métastatique. Une poursuite du traitement jusqu'à progression en cas de bonne tolérance peut être envisagée. L'arrêt après obtention d'un bénéfice clinique optimal (4 à 6 mois de traitement) suivi d'une reprise du traitement en cas de progression est une bonne alternative.

b- Intensité et densité dose

L'addition de cytotoxiques aux protocoles de chimiothérapie comportant au moins déjà deux cytotoxiques en 1^{ère} ligne, n'apporte ni de bénéfice en SG (HR 0,96 : IC95% [0,87-1,07] ; p=0,47), ni en TJP (HR=0,93 : IC 95% [0,81-1,07] ; p=0,31) dans une métaanalyse de la cochrane collaboration de 2006. On observe certes un taux de réponse plus important (p=0,04), mais au prix d'une toxicité augmentée [204].

En 2005, Farquhar et al, ont comparé une chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches hématopoïétiques versus une chimiothérapie conventionnelle chez des patientes en situation métastatique [205]. A cinq ans de suivi avec 438 patientes, on constate un bénéfice en survie sans événements (HR=2,84 : IC95% [1,07-7,50] en faveur du groupe chimiothérapie haute dose, mais sans amélioration de la SG. Le risque relatif de décès toxique est plus important dans le

bras intensifié (HR =4,08 :IC95% [1,39-11,91]) et est associé à une toxicité accrue (hématologique, infectieuse, digestive, cardiopulmonaire et rénale) et une moindre qualité de vie (p=0,03).

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 [206-207].

VII.8.4. THERAPIE CIBLEE ET CHIMIOOTHERAPIE

Le développement des thérapies ciblées anti HER2 a modifié la prise en charge des patientes avec surexpression de HER2. HER2 est un facteur indépendant de mauvais pronostic de rechute et de survie [209]. Deux thérapies moléculaires ont à ce jour l'AMM : le trastuzumab et le lapatinib. De nombreuses autres molécules sont en développement ou en essais cliniques de phase I –II ou III [210-211]. La détermination du statut HER2 au diagnostic de cancer du sein est indispensable chez toutes les patientes quelque soit leur stade clinique à la fois en tant que marqueur pronostique, mais surtout comme marqueur prédictif aux anti-HER2. À partir de 2001, sont apparus les premiers grands essais cliniques dédiés à la prise en charge des patientes avec surexpression de HER2.

a- Le trastuzumab :

En situation métastatique, son efficacité antitumorale a largement été démontrée chez les patientes HER2+ en monothérapie, en association avec une hormothérapie et avec une (des) molécule(s) cytotoxique(s). Il a donc modifié le pronostic à long terme des patientes HER2+ [212].

a-1 : Trastuzumab seul

En 1^{ère} ligne métastatique, le trastuzumab seul est efficace chez les patientes HER2+ avec un taux de RO de 26% et un TJP de 3,5 mois dans l'essai de Vogel et al. Il a comparé deux schémas de doses pour le trastuzumab : soit 4 mg/kg/semaine soit 2 mg/kg /semaine après une dose de charge, aucune différence entre les deux n'a été observée même en terme d'événements cardiaques [213]. Cet essai confirme l'activité antitumorale en monothérapie du trastuzumab, retrouvés également chez les patientes métastatiques antérieurement traitées par cytotoxiques avec un taux de RO de 15% [214]. L'administration précoce du trastuzumab doit être recommandée devant un taux de RO moins important en 2^{ème} ligne.

a-2 : Trastuzumab en association avec un (des) cytostatique(s)

- Taxanes : En association avec une chimiothérapie de 1^{ère} ligne, Slamon et al, ont démontré une augmentation significative du taux de RO, du TJP et de la SG, et ceci, quel que soit le traitement cytotoxique associé (anthracycline-cyclophosphamide ou paclitaxel) et malgré un crossover dans 2/3 des cas dans le bras trastuzumab [215]. 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.

L'utilisation concomitante de ces deux molécules n'est donc pas recommandée [216].

L'association docetaxel –trastuzumab en 1^{ère} ligne a été évaluée dans un essai randomisé de phase II. L'addition de trastuzumab au docetaxel augmente la SG de plus de 8mois [217].

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 [166-167]. 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 [218].

La persistance d'une SG plus haute avec l'addition de trastuzumab malgré les crossovers à progression dans les essais de Salmon et Marty, suggère un bénéfice de la prescription précoce du trastuzumab dans la prise en charge des patientes HER2+ [217-219].

- Autres cytotoxiques : capecitabine, navelbine, gemcitabine, doxorubicine liposomale

L'essai de phase III de Burstein et al, a été interrompu du fait d'un faible recrutement. Cet essai a comparé en 1^{ère} ligne le trastuzumab associé soit à un taxane soit à la vinorelbine.

Sur les 81 patientes incluses, on constate des taux de RO satisfaisants et similaires entre les deux bras de traitement [220].

L'association capecitabine-trastuzumab permet un bénéfice clinique de 70% chez les patientes après progression sous trastuzumab-taxane ou vinorelbine [221].

L'association trastuzumab-gemcitabine chez les patientes lourdement prétraitées permet encore un bénéfice de 46% avec un TJP de 3 mois [222].

Plusieurs essais de phase II décrivent des taux de RO de 40% à 58% avec une association trastuzumab-doxorubicine liposomale pégylée sans insuffisance cardiaque symptomatique ; mais aucune donnée d'essai de phase III n'est actuellement disponible pour recommander cette association en pratique courante [223].

Deux études de phase II ont montré que l'addition du trastuzumab à une chimiothérapie comportant de la gemcitabine est associée à un taux de réponse (RR) plus élevé et à un allongement du temps jusqu'à progression (TTP) ainsi qu'une amélioration de la survie globale (OS) chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+. Cependant, il s'agit d'études portant sur peu de patientes (64 patientes incluses dans chaque étude).

Tableau XXX : Essais de phase II associant le trastuzumab à la gemcitabine

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
Brufsky 2006 [298]	Phase II N=64 HER2+.	Gemcitabine 1250 mg/m ² J1 et J8 q 3s	RO= 53 % [40 ; 66] Durée médiane réponses : 7 mois TTP : 7 mois	Bien tolérée
O'Shaughnessy 2004 [299]	Phase II N=64 HER2+ 2 ^{ème} ligne	Gemcitabine 1000 mg/m ² J1 et J8 q 3sem. + trastuzumab hebdo	RO = 38 % [40 ; 66] Durée médiane réponses : 5,8 mois TTP : 5,8 mois Survie globale : 14,7 mois	Bien tolérée

Conclusion : En première ligne de chimiothérapie métastatique chez les patientes HER2+, l'addition précoce du trastuzumab à une mono chimiothérapie cytotoxique est recommandée. Le docetaxel ou paclitaxel sont les cytotoxiques les plus retenus. D'autres molécules comme la vinorelbine, capecitabine ou gemcitabine peuvent être utilisées à la progression.

L'association trastuzumab-anthracycline classique est déconseillée du fait du risque important de cardiotoxicité.

Tableau XXXI : Essais de phase II/III avec thérapie ciblée anti-HER2

Auteurs, année	Type essai	Ligne de traitement et/ou traitement antérieur	Bras de traitement (dose en mg/m ²)	Nombre de patientes/ bras	Taux de RO (RC+RP)	SSP ou TJP	SG	Toxicités, crossover, remarques
Von Minckwitz et al. 2009 [300]	Phase III (0305) Poursuite trastuzumab après progression	2 ^{ème} ligne Progression sous trastuzumab	-CAP 2500+Tx/3sem -CAP 2500	78 78	48,1 % 27 % p=0,0115	8,2 mois 5,6 mois p=0,038	25,5 mois 20,4 mois ns	-Profil de toxicités acceptable
Inoue et al., 2009 [301]	Phase III Trastuzumab ± DTX à progression	1 ^{ère} ligne	-Tx → Tx + DTX 60 -Tx + DTX 60	56 55	14,0 % 67,9 % NR	3,7 mois 14,6 mois p<0,01	HR=2,72 p=0,04	-Arrêt prématuré avec 112 patientes au lieu de 160
Bontedal et al., 2008 [302]	Phase NR Trastuzumab ± DTX à progression	1 ^{ère} ligne	-Tx → Tx + DTX 100 -Tx + DTX 100	101	34 % 57 % p=0,03	3,9 mois 9,1 mois p=0,0001	NR NR ns	-SG médiane ns mais inférieure de 10 mois dans bras séquentiel
Wardley et al., 2009 [303]	Phase II, randomisé Trastuzumab + DTX ± CAP	1 ^{ère} ligne	-Tx/3sem+DTX75+CAP 1900 -Tx/3sem + DTX 100	113 112	72,7 % 70,5 % ns	17,9 mois 12,8 mois p=0,045	NR NR	-NF 27% dans doublet vs 15% dans triplet ; -SMP GIII 17% dans triplet vs <1% et diarrhées GIII-IV 11% -Arrêt prématuré (recrutement) -Profil de toxicité acceptable
Burstein et al., 2007 [304]	Phase III Trastuzumab +NVB vs trastuzumab+taxane	1 ^{ère} ligne	-Tx + NVB /1sem -Tx + taxane /1sem	40 41	51 % 40 % ns	8,5 mois 6,0 mois ns	NR NR	-Plus de diarrhées GI-II pour association, pas de toxicité cardiaque surajoutée CO à l'analyse intermédiaire
Geyer et al., 2006 [305]	Phase III CAP ± lapatinib	Progression sous trastuzumab, taxane et trastuzumab	-CAP 2000 + lapa 1250 -CAP 2500	163 161	22 % 14 % ns	8,4 mois 4,4 mois p<0,001	HR=0,78 [0.55-1.12] ns	-Pas de diarrhées GI-II pour association, pas de toxicité cardiaque surajoutée CO à l'analyse intermédiaire
Vogel et al., 2002 [306]	Phase III Trastuzumab : schémas hebdomadaires	1 ^{ère} ligne	-Tx 2mg/kg/sem -Tx 4mg/kg/sem	58 52	24 % 28 % Ns	3,5 mois 3,8 mois Ns	22,9 mois 25,8 mois Ns	Pas de problème de tolérance

* Publications sous forme d'abstracts
 SSP : survie médiane sans progression ou TJP : temps médian jusqu'à progression si SSP non rapportée dans l'essai ; SG : survie médiane globale
 ns : non significatif ; NR : non renseigné ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; RO : réponse objective ; sem : semaine ; DTX : docétaxel ; CPM : cyclophosphamide ; DOX : doxorubicine, PTX : paclitaxel ; EPI : épirubicine, NVB : navelbine ; Tx : Trastuzumab ; Lapa : lapatinib ; Carbo : carboplatine
 CO : crossover ; NP : neuropathie ; NF : neutropénie fébrile ; SMP : syndrome main-nicots ; G : grade

Conclusion : Pour le trastuzumab, sa poursuite en monothérapie après obtention d'une bonne réponse clinique est conseillée après traitement combinant trastuzumab-cytotoxique, bien que le bénéfice clinique de cette maintenance ne soit pas connu. Une surveillance cardiaque est nécessaire durant le traitement par trastuzumab, qui est responsable d'une augmentation modérée du risque d'insuffisance cardiaque le plus souvent asymptomatique et réversible à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas.

Pour le Bévacicumab, sa poursuite en monothérapie après obtention d'une réponse satisfaisante en association avec un taxane. Dans les essais E2100 et AVADO, le bévacizumab était maintenu en monothérapie jusqu'à progression ou apparition de toxicités dans le bras taxane-bevacuzumab.

VII.8.4. Stratégie thérapeutique en première ligne métastatique

Les propositions thérapeutiques sont en fonction de différentes situations cliniques qui elles sont déterminées à partir de facteurs discriminants, qui sont le statut HER2, l'agressivité de la maladie et les traitements antérieurement reçus. Tableau XXXII.

2^{ème} et 3^{ème} ligne métastatique :

A la progression, plusieurs schémas thérapeutiques pour les lignes ultérieures sont possibles. Leurs prescriptions dépendront des molécules antérieurement administrées, de l'« agressivité » de la maladie, de l'état général de la patiente et de ses préférences (toxicités résiduelles, voie orale...). Une mono chimiothérapie moins toxique reste à privilégier en l'absence de facteur d'agressivité ; la reprise d'une anthracycline sous forme liposomale chez les patientes sensibles est possible ainsi que les taxanes en fonction de l'intervalle de la rechute.

Tableau XXXII : Monothérapie Vs Associations

Monothérapie	Associations
Mauvais état général	Etat général conservé
Patientes plus âgées	Patientes plus jeunes
Co-morbidités (maladie cardiaque)	
> 2 ^{ème} ligne	1 ^{ère} ligne
Maladie à croissance lente	Maladie à croissance rapide
Intervalle libre long	Intervalle libre court
Métastase osseuse seulement	Métastases hépatiques
Un seul site métastatique	Plusieurs sites métastatiques
	Phénotype moléculaire agressif
	Progression sous monothérapie
	Volume tumoral rapidement progressif

Statut HER2 négatif	Statut HER2 positif
<p><u>Monochimiothérapies « préférées »</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anthracyclines : doxorubicine, épirubicine, doxorubicine liposomale pégylée - Taxanes : paclitaxel, docétaxel, albumin-boud paclitaxel - Anti-métabolites : capécitabine, gemcitabine - Autres inhibiteurs microtubules : vinorelbine 	<p><u>Premières lignes « préférées »</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab+ - Paclitaxel ± carboplatine - Docétaxel - Vinorelbine - Capécitabine
<p><u>Polychimiothérapies « préférées »</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - FAC (5FU, doxorubicine, cyclophosphamide) - FEC (5FU, épirubicine, cyclophosphamide) - AC (doxorubicine, cyclophosphamide) - ET (épirubicine, cyclophosphamide) - AT (doxorubicine, paclitaxel OU docétaxel) - CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5FU) - Capécitabine + docétaxel - Gemcitabine + paclitaxel 	<p><u>Après évolution au trastuzumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lapatinib + capécitabine - Trastuzumab + un autre agent de 1^{ère} ligne - Trastuzumab + capécitabine - Trastuzumab + Lapatinib
<p><u>En association avec bévacizumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Paclitaxel 	

Figure 17 : Principaux schémas thérapeutiques (NCCN) [26]
D'après www.nccn.org

Conclusion : la stratégie thérapeutique aux stades métastatiques doit être réfléchi dès l'instauration du traitement initial d'une progression métastatique, cela amène à privilégier les associations à deux plutôt que trois ou plus, et à ne codifier un traitement que pour des raisons d'efficacité ou de tolérance établies et dont le rapport bénéfice/risque est bien établi.

VII.9. L'hormonothérapie

L'hormonothérapie représente un des moyens thérapeutiques non négligeables dans le cancer du sein en cas de tumeurs hormonosensibles. L'hormonothérapie est basée soit sur la privation en estrogènes des cellules tumorales soit sur le blocage des récepteurs d'oestradiol.

Tout a commencé en 1896 par le chirurgien écossais Georges Thomas BEATSON qui a réalisé une castration sur une femme non ménopausée (ovariectomie) souffrant d'un cancer du sein inopérable et obtint une rémission clinique et c'était la première fois qu'un traitement systémique était effectué pour traiter un cancer, l'Oncologie Médicale est née et plus précisément l'hormonothérapie.

VII.9.1. Indications de l'hormonothérapie

La présence d'une expression des RH (œstrogènes (RO) et/ou progestérone (RP)) en plus d'être un marqueur pronostic indépendant de survie, est le facteur prédictif de réponse au traitement hormonal [228].

Cette réponse est croissante avec leur niveau d'expression et plus importante en présence d'une double positivité des RE et des RP

Environ 70% des cancers du sein expriment les RH, l'hormonothérapie est le traitement de choix en 1^{ère} intention dans le cancer du sein métastatique en cas de positivité des RH et en l'absence de facteur d'agressivité de la maladie et d'atteinte viscérale métastatique rapidement progressive. C'est la métaanalyse de la Cochrane Collaboration, remise à jour en 2006, ne constate pas de différence significative en terme de SG chez 692 patientes métastatiques initialement traitées soit par hormonothérapie soit par chimiothérapie (HR=0,94 : IC95% [0,79-1,12] ; p=0,5). Le taux de RO était meilleur en cas de chimiothérapie première (HR=1,25/IC95% [1,01-1,54] ; p=0,04).mais avec plus de toxicités. Les données de cette métaanalyse (statut hormonal souvent non connu, variabilité du traitement hormonal (progestérone ou androgènes), les auteurs recommandent une hormonothérapie primaire chez les patientes RH+ sauf face à une maladie métastatique rapidement progressive [229].

Il n'y a pas à l'heure actuelle, de preuves suffisantes pour recommander l'association d'une chimiothérapie et d'une hormonothérapie en situation métastatique [230]

En maintenance après une chimiothérapie, une hormonothérapie prescrite chez les patientes RH+ est une approche raisonnable même en l'absence d'essai randomisé. En effet il semble que la prescription d'une hormonothérapie à la suite d'une chimiothérapie, diminue en analyse multivariée, le risque de décès chez les patientes RH+ dans l'essai de phase III de Fountzillas et al [231].

VII.9.2. Les principaux traitements hormonaux

VII.9.2.1. La suppression ovarienne.

La suppression ovarienne peut être obtenue par chirurgie, radiothérapie ou par analogues de LH-RH (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.

VII.9.2.2. Les SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) : antioestrogènes par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs avec effet oestrogénique sur certains tissus (endomètre, os, lipides sanguins) donc un effet antagoniste-agoniste partiel) : Tamoxifène (Nolvadex®).

VII.9.2.3. Les SERDs (Selective estrogen Receptor -Down regulator): Anti-œstrogènes par inhibition compétitive de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs sans effet œstrogénique (antagoniste pur) : Fluvestrant (Faslodex®).

VII.9.2.4. Inhibiteurs de l'aromatase (IA) de 3^{ème} génération : inhibiteurs sélectifs de l'aromatase, soit non stéroïdiens avec anastrozole (Arimidex®) et letrozol (Femara®), soit stéroïdiens, avec exémestane (Aromazine®)

VII.9.2.5. Progestatifs : hormones de synthèse : médroxyprogestérone (Farlutal®), mégestrol (Megacer)

La prescription d'une hormonothérapie doit tenir compte de :

- de la positivité des RH
- du statut ménopausique ou non de la patiente
- d'une éventuelle hormonothérapie adjuvante, ainsi que des délais entre son arrêt et la rechute métastatique.
- des effets secondaires propres à chaque classe thérapeutique.

VII.9.3. PRISE EN CHARGE DES PATIENTES NON MENOPAUSEES

VII.9.3.1. Hormonothérapie de première ligne métastatique sans traitement adjuvant antérieur :

Chez ces patientes, la source principale de production des oestrogènes est ovarienne, de ce fait la castration ovarienne a été le traitement hormonal historique [232]. Trois méthodes peuvent être utilisées pour détruire la synthèse ovarienne d'oestrogènes : l'ovariectomie chirurgicale bilatérale, la radiothérapie ovarienne ou les analogues de la LH-RH.

En situation métastatique, des taux de RO de 30% à 75% avec la castration seule sont observés.

Une métaanalyse sur données individuelles de 220 patientes non ménopausées, publiée en 1997 par Crummet al, a comparé tamoxifene versus castration ovarienne (chirurgie ou radiothérapie) en 1^{ère} ligne métastatique : pas de différence en termes de RO et de SG malgré une tendance en faveur du tamoxifene [233].

Concernant la comparaison entre traitement combiné et tamoxifene seul, l'essai de l'EORTC publié en 2000 par Klijn et al, manque de puissance du fait d'un faible effectif, cet essai était randomisé à 3 bras avec 161 patientes incluses, et a évalué agoniste de LH-RH –tamoxifene versus agoniste de LH-RH seul versus tamoxifene seul : on observe une tendance à une SG à 5 ans meilleure dans le bras combiné par rapport au tamoxifene seul (HR=1,63 ; IC95% [1,03- 2,59]) [234].

VII.9.3.2. Hormonothérapie de 1^{ère} ligne métastatique après traitement adjuvant par tamoxifene :

Il n'y a pas de standards et les différents consensus recommandent :

En cas de rechute précoce par rapport au traitement adjuvant par tamoxifene 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 soit d'emblée soit à la progression après suppression ovarienne seule. Peu de données dans la littérature décrivent l'utilisation des AI chez les patientes non ménopausées cependant, des taux sanguins d'oestrogènes chez ces patientes sont plus bas avec le traitement LH-RH-IA par rapport à un agoniste seul [235], et sont à des taux similaires à ceux observés sous agonistes LH-RH- tamoxifene [236].

VII.9.4. PRISE EN CHARGE DES PATIENTES MENOPAUSEES

-- Hormonothérapie de 1^{ère} ligne métastatique sans traitement hormonal adjuvant

Après avoir démontré leur bénéfice dans le cancer du sein en adjuvant chez les femmes ménopausées [237], les AI de 3^{ème} génération ont prouvées leur efficacité antitumorale en 3^{ème} puis en 2^{ème} ligne d'hormonothérapie chez les patientes métastatiques après progression sous tamoxifène [238-239]. A ce jour seul 5 essais de phase III publiés ont évalué un AI de 3^{ème} génération par rapport au tamoxifène en 1^{ère} ligne métastatique [240-241].

Parmi ceux-ci un seul a mis en évidence, un bénéfice en SG avec anastrozole (par rapport au tamoxifène à 40 mg /jour)[242]. Trois essais sur les cinq constatent une amélioration de la SSP et deux, un taux de RO plus important dans le bras AI

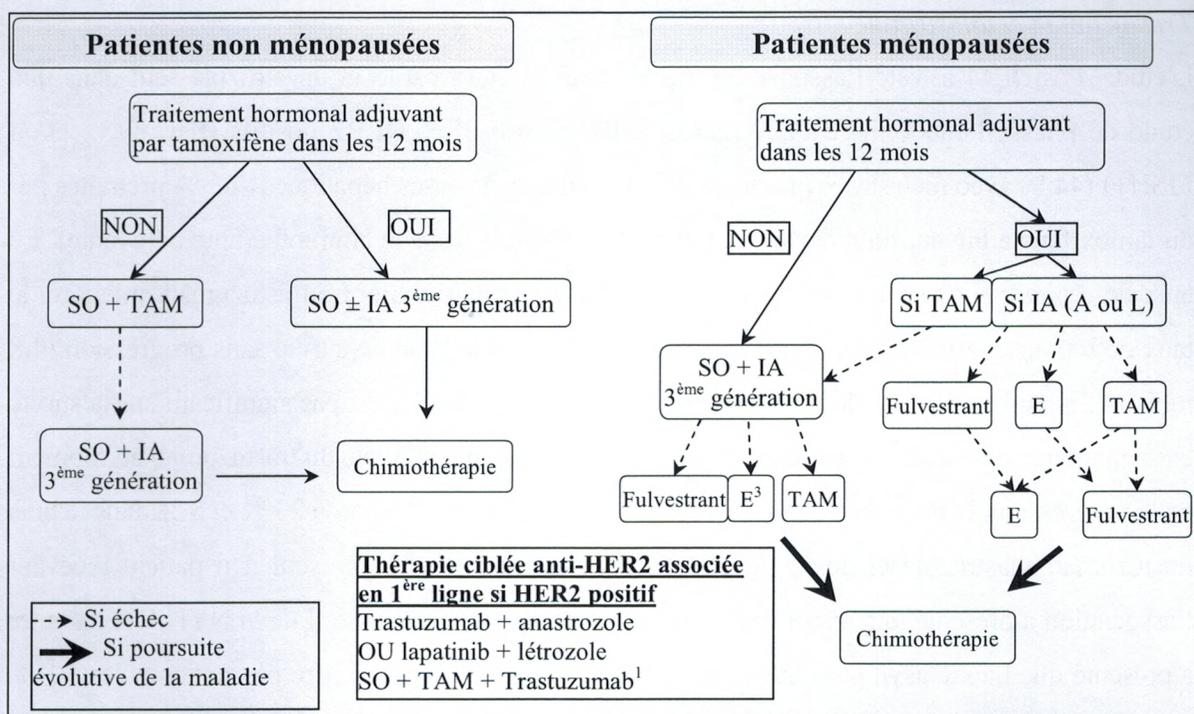
En conclusion

Les AI de 3^{ème} génération soit non stéroïdien (Letrozole ou Anastrozole) soit stéroïdien (exemestane) en monothérapie, est le traitement de choix en première ligne d'hormonothérapie métastatique chez les patientes ménopausées.

--Hormonothérapie de 1^{ère} ligne métastatique après traitement hormonal adjuvant :

* en cas de traitement adjuvant par tamoxifène sur les données des études en 1^{ère} ligne métastatique, les AI de 3^{ème} génération sont indiquées.

* en cas de traitement en adjuvant par les AI de 3^{ème} génération il n'y a pas de standard prédéfini un traitement par Fluvestrant, exemestane ou tamoxifène peut être proposée.



IA : inhibiteur de l'aromatase ; SO : surexpression ovarienne ; TAM : tamoxifène ; A : anastrozole ; L : létrozole ; E : exemestane
¹ : très peu de données sur l'association SO et IA OU SO, tamoxifène et trastuzumab chez les patientes non ménopausées
² : anastrozole, létrozole ou exemestane
³ : en 2^{ème} ligne si L ou A en 1^{ère} ligne de traitement, très peu de données sur A ou L après E

Figure 18 : Stratégies thérapeutiques de l'hormonothérapie dans le cancer du sein métastatique [307]

Les principaux effets secondaires des traitements hormonaux (Annexe 6)

VII.9.5. Pour les patientes HER2+ : La surexpression de HER2, correspond à un facteur indépendant de mauvais pronostic [243]. Environ 50% des tumeurs HER2+ expriment les RH, contre 70% en cas de tumeurs HER-. La surexpression de HER2 est également un facteur prédictif de moins bonne réponse au traitement hormonal. C'est la métaanalyse de Laurentis et al, en 2005, à partir de 12 essais (237 patientes), a évalué la réponse au traitement hormonal en fonction de la surexpression ou non de HER2 en situation métastatique, ainsi quelque soit le traitement hormonal reçu, les patientes HER2+ ont un risque plus important de moins bonne réponse au traitement hormonal que les patientes HER2- (HR=1,42 IC95% [1,32-1,52] ; p=0,00001) aussi bien pour le tamoxifène(p=0,00001) ou autre traitement (p=0,00001) [245].

Trastuzumab et anastrozole

L'étude TAnDEM a testé l'association trastuzumab et anastrozole vs anastrozole seul dans une étude de phase II randomisée : 207 malades, RE+ et/ou PR+, HER2 positifs (IHC = 3+ et/ou FISH+) (44 % avec métastases pulmonaires, 30 % des métastases hépatiques ; 63 % prétraités par du tamoxifène adjuvant ou métastatique et 56 % prétraités 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). L'effet n'est pas significatif sur la survie en sachant que de nombreux patients dans le bras placebo ont bénéficié du trastuzumab au moment de la progression. L'incidence de toxicité de grade 3 et de grade 4 était de 23 % et 5 % dans le bras trastuzumab-anastrozole et de 15 % et 1 % dans le bras anastrozole seul. Un patient recevant l'association a présenté une insuffisance cardiaque congestive de classe II de la NYHA et un autre a présenté une baisse asymptotique de 15 % de la FEV avec un chiffre passant sous les 50 %. Globalement, les accidents cardiaques étaient plus fréquents avec l'association (14 événements) qu'avec l'anastrozole seul (2 événements).

Conclusion : actuellement la détermination du statut de HER2 est indispensable pour la prescription d'une thérapie ciblée antiHER2. La surexpression de HER2 est un facteur prédictif de moins bonne réponse au traitement hormonal, mais l'ajout d'un anti-HER2 pourrait contrecarrer en partie cette résistance.

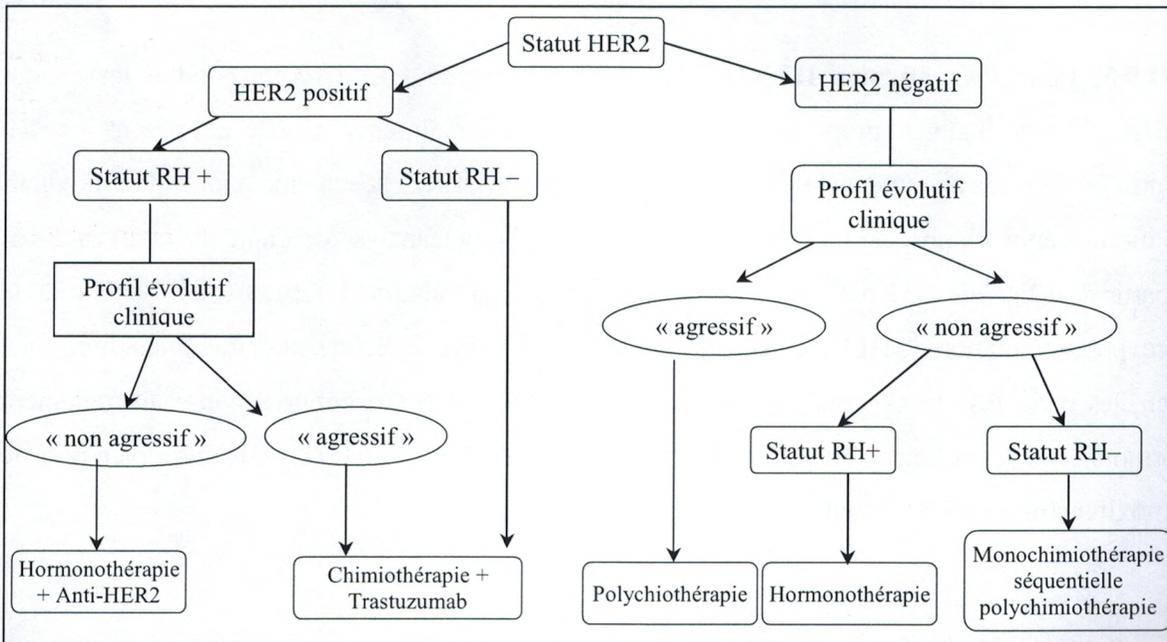


Figure 19 : Stratégies thérapeutiques en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du sein métastatique [307]

VII.10. Traitement symptomatique non spécifique

VII.10.1. Traitement des complications de la chimiothérapie

VII.10.1.1. Hématologique

□ liée à la chimiothérapie (ou thérapie ciblée), qu'elle soit : [248-249]

* la leuconéutropénie s'accompagne d'un risque infectieux dès que les taux de polynucléaires est $< 1000/\text{mm}^3$, et l'infection est quasi inévitable au-dessous de $500/\text{mm}^3$; son traitement repose sur une antibiothérapie adaptée.

En cas de neutropénie fébrile (la fièvre est prise en considération à partir d'une température centrale de $38,5^\circ$ une fois ou 38° trois fois), dans ce cas une hospitalisation de la patiente s'impose avec des prélèvements sanguins, urinaires, fécaux, pus et autres pour étude bactériologique, cependant une antibiothérapie empirique est instaurée avant les résultats

* la thrombopénie : les transfusions plaquettaires sont nécessaires devant un risque hémorragique majeur (thrombopénie $< 20000/\text{mm}^3$), à la dose de 1'unité /10 kg de poids corporel doit être envisagé.

* l'anémie : avec un taux d'hémoglobine de 8g/dl ou au-dessous, ou encore mal tolérée, l'anémie doit être compensée, par des culots globulaires iso groupe iso rhésus.

Actuellement, le traitement préventif et curatif des anémies par l'érythropoïétine recombinante humaine dès le début de la chimiothérapie est indiqué à un taux d'hémoglobine inférieur à 12g/dl corrige rapidement et durablement l'anémie et améliore de ce fait la qualité de vie de ces patientes.

VII.10.1.2. Non hématologique

- Digestif (nausées vomissements) : les antiémétiques au moment des cures de chimiothérapie et relais oral à domicile, sont le plus souvent préconisés.

Les classes d'antiémétiques sont : [246]

1- Les benzamides : pour les chimiothérapies moyennement émétisantes, le métoclorpramide (Primpéran®) à la dose de 2 à 4 mg /kg en perfusion ou en bolus de 01 à 03 mg /kg, il existe la forme orale et suppositoire.

2- Les glucocortocoides : le mode d'action est inconnu ; la dexaméthasone (Decadron®) à 20mg ; et la méthylprednisolone (Solumedrol®) à 120 mg .en intraveineuse.

3- Les phénothiazides : sont indiqués pour les chimiothérapies faiblement émétisantes ; le chlorpromazine (Largactil®) per os ou en perfusion ou en intramusculaire.

4- Les sétrons : sont plus actifs sur les nausées et vomissements aigus. L'ondosétron (Zophren®) à 8 -24 mg /jour ; le granisetron (Kytril®) à 3mg/jour.

5- Pour les vomissements anticipés : les benzodiazepines, Lorazepam (Temesta®), les sédatifs et anxiolytiques sont aussi indiqués.

L'association de corticoïdes et de métoclorpramide par voie orale à 0,5 mg/kg 4 fois/ jour pendant 4 jours ; dexaméthasone 8 mg 2 fois /jour pendant 2 jours puis 4mg 2 fois/jour pendant 2 jours est efficace.

- Stomatites : les mesures préventives avec soins de bouche à base de bicarbonate de soude, de la chlorhexidine, des antalgiques locaux et antimycosique.

- L'alopécie : sa prévention repose sur le fait que la vasoconstriction des vaisseaux nourrissant le bulbe des cheveux réduit le débit des produits cytotoxiques sur les cellules germinales par le casque réfrigérant posé sur les cheveux mouillés à l'eau froide.

□ Spécifique à la molécule administrée. [247]

- cardiologiques liés aux anthracyclines et à certaines thérapies ciblées (trastuzumab) ou hypertensifs (bevacizumab). Cette toxicité nécessite une surveillance clinique. Le suivi est rapproché et conforme aux précautions d'utilisations prévues dans le RCP des différentes molécules (notamment par échographie cardiaque avec mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou de préférence par une angiographie multiplane ± ECG). Cette toxicité peut être potentialisée en cas d'irradiation thoracique ou exposition cumulée aux différents produits.

VII.10.2. Complications spécifiques au traitement du cancer du sein [247]

VII.10.2.1. Le lymphœdème

Il reste la complication majeure ; une fois installé, il y a peu d'espoir de le faire disparaître. Il peut être une conséquence d'un traitement chirurgical de l'aisselle ou d'une radiothérapie axillaire et est majoré par l'association des deux. Son apparition peut être tardive (plusieurs années).

Le lymphœdème ne doit être attribué à un effet secondaire du traitement qu'après élimination du diagnostic de récurrence. La compression et le drainage lymphatique manuel peuvent améliorer le lymphœdème.

Aucun traitement médicamenteux n'a d'efficacité prouvée. La physiothérapie précoce de l'épaule et de la paroi est le traitement préventif de loin le plus important. Une information correcte des patientes reste la meilleure prévention du lymphœdème.

VII.10.2.2. Prise en charge de la douleur [247]

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, postchimiothérapiques), 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 : paracétamol, AINS

Palier 2 : opioïdes faibles

Palier 3 : opioïdes forts

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

VII.10.2.3. Les biphosphonates :

Dans le cancer du sein métastatique, les biphosphonates sont indiqués dans le traitement de l'hypercalcémie et dans la prévention des événements osseux.

Les biphosphonates ont été étudiés 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.

Ils réduisent de façon importante (de 20 à 60 % selon les auteurs) la fréquence des manifestations liées à l'atteinte osseuse, en diminuant les douleurs, les fractures pathologiques, les compressions radiculaires ou médullaires, le recours à la radiothérapie, ou à la chirurgie et les épisodes d'hypercalcémie maligne. Ces événements osseux sont le plus souvent regroupés sous le terme SRE pour skeletal-related event.

Les biphosphonates ont donc permis une réduction importante des complications osseuses dans le cancer du sein métastatique. Les molécules ayant l'indication dans la maladie osseuse métastatique en France sont le clodronate, le pamidronate, le zoledronate et l'ibandronate.

- Zometa (acide zoledromique), flacon de 4 mg ; administré en perfusion intraveineuse de 15 min.
- Aredia (pamidronate de sodium), flacon de 15mg/ml, 60-90mg/10ml administré en perfusion lente de 2 heures Ibandronate, 6mg en perfusion sur 30 mn, cette dose doit être réduite en cas d'insuffisance rénale.

Rosen *et al.*, en 2004, ont comparé, chez 1 130 patientes porteuses d'un cancer du sein avec lésions secondaires osseuses, l'efficacité du pamidronate 90 mg IV/2H et du zoledronate 4 ou 8 mg IV/15 min toutes les 3 à 4 semaines pendant 12 mois.

Le bras zoledronate 8 mg a été amendé en raison d'effet secondaire rénal et les patientes de ce bras ont alors reçu le zoledronate à la dose de 4 mg. L'objectif de cette étude était de montrer la non-infériorité du zoledronate comparé au pamidronate dans la prévention des SRE dans le cancer du sein avec lésions secondaires osseuses.

Dans cette étude, la réduction du nombre de SRE était identique pour les deux molécules.

Dans le sous-groupe des patientes présentant au moins une lésion ostéolytique (« groupe ostéolytique »), le nombre de SRE était moins important dans le bras zoledonate (48 %) que dans le bras pamidronate (58 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,058$). Dans ce même sous-groupe « Ostéolytique », le zoledronate allongeait significativement le temps jusqu'au premier SRE par rapport au pamidronate (médiane 310 j vs 174 j, $p = 0,013$) et réduisait le nombre annuel total de SRE (moyenne 1,2 vs 2,4 ; $p = 0,008$).

Ces recommandations peuvent varier d'un pays à l'autre selon les molécules disponibles.

Les recommandations de l'ASCO mises à jour en 2003 [250] 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. Récemment, le troisième consensus sur le traitement médical du cancer du sein métastatique [251] s'est prononcé en faveur de l'utilisation du clodronate oral (1 600 mg/j), de l'ibandronate IV (6 mg/21-28j), de l'ibandronate oral (50 mg/j), du pamidronate IV (90 mg/21-28 j) ou du zoledronate 4 mg IV/21-28j). La durée optimale de traitement n'étant pas connue, les experts s'alignent avec les recommandations de l'ASCO qui recommandent une administration jusqu'à ce qu'il y est une altération substantielle de l'état général. Au cours du traitement, il faudra évaluer la tolérance et le respect des modalités de prise du traitement. Il est conseillé de surveiller la fonction rénale, la calcémie, la phosphorémie et la magnésémie ainsi que l'état bucco-dentaire au cours du traitement [252].

VII.10.2.4. Soins de support [247]

Tous les patients atteints de cancer doivent, quel que soit leur lieu de prise en charge y compris au domicile, avoir accès à des soins de support. Ils visent à assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients sur les plans physique, psychologique et social en prenant en compte la diversité de leurs besoins et ceux de leurs proches.

L'évaluation des besoins est réalisée dès l'annonce de la maladie et implique tous les soignants, et le recours parfois à des experts (équipes douleur, psycho-oncologie, nutrition, soins palliatifs, service social, rééducation et réadaptation fonctionnelle, socio-esthétique, etc.).

VII.10.2.5. Soins palliatifs [247]

Les soins palliatifs visent à améliorer la qualité de vie et non pas à obtenir la guérison. Ils se justifient quel que soit le stade d'évolution de la maladie, y compris en dehors des situations de fin de vie.

L'objectif des soins palliatifs est de soulager les douleurs physiques et les autres symptômes, mais aussi de prendre en compte la souffrance psychologique, sociale et spirituelle.

C. PRESENTATION DE L'ETUDE

I. PRINCIPES ET REALISATION

I.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 avec parfois de longues rémissions après chimiothérapie, témoignant d'une grande hétérogénéité de cette maladie chronique. La survie globale a été améliorée ces trente dernières années grâce aux progrès à la fois de la chimiothérapie (anthracyclines, taxanes, capecitabine...), de l'hormonothérapie (inhibiteurs de l'aromatase) et plus récemment du développement des thérapies moléculaires ciblées comme le trastuzumab. Les études privilégient les associations à deux antimitotiques plutôt que trois ou plus [186] et une polychimiothérapie à base d'anthracyclines est plus efficace et est privilégiée en 1^{ère} ligne métastatique [189]. Aussi, à ce jour le traitement optimal des cancers du sein métastatique n'est connu ni dans sa chronologie, ni dans sa durée.

Les protocoles à base de Doxorubicine sont les plus communément utilisées dans les cancers du sein localement avancés et /ou métastatiques avec des taux de réponse de 45 à 80% quand les combinaisons sont utilisées en 1^{ère} ligne métastatique (Tableau XXVI)

Dans le but de prolonger la durée de vie et d'améliorer la qualité de vie des patientes présentant un cancer du sein métastatique, plusieurs drogues de chimiothérapie sont continuellement testées.

L'utilisation de la Gemcitabine pour le traitement du cancer du sein, en monothérapie ou en combinaison à d'autres drogues de chimiothérapie a été documentée et prouvée dans plusieurs essais de phase I et II .avec taux de réponse jusqu'à 28%. De nombreuses études de phase II ont montré un bénéfice apparent quant à l'association du docetaxel à la gemcitabine avec des taux de réponse globalement supérieurs à 50 % [8-14]. (Tableau XXVI)

L'association à base de doxorubicine-gemcitabine s'est montrée efficace en 1^{ère} ligne métastatique dans l'étude prospective menée au CHU de Constantine en phase II sur 49 patientes montrant un taux de réponse de 84,1%, une réponse complète dans 58,8% et une réponse partielle dans 25,3%, une progression chez une malade (2,4%) avec une toxicité acceptable.

L'association du Caelyx à la gemcitabine a montré dans l'étude de Fabia en 2006 sur 50 patientes prétraitées : Caelyx 25mg/m² j1+gemcitabine 800mg/m² J1 et J8 q3s une RO de 47,8% et un TTP de 7mois avec une bonne tolérance.(Tableau XXVI)

Cependant, peu d'études de phase II se sont intéressées à l'association de ces deux antimétabolites ainsi qu'en phase III comparant ce protocole aux protocoles standards.

Selon une étude prospective menée au service d'oncologie médicale d'Oran comparant la Gemcitabine-Doxorubicine versus cyclophosphamide-doxorubicine dans le cancer du sein en 1^{ère} ligne métastatique en 2007 a montré un taux de réponse objective de 55% versus 34%, en durée de réponse (12 mois versus 9,9mois) et en TTP (13,3 versus 12,8 mois), mais sans différence en survie globale.

Arguments : la Doxorubicine a déjà fait ses preuves dans le cancer du sein en général et particulièrement dans le cancer du sein métastatique grâce aux essais de phase I, II et III menés depuis une vingtaine d'années.

La Gemcitabine testée en 1996 par Spielmann à l'institut Gustave Roussy en 1996 en 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} ligne dans le cancer du sein et a obtenu des résultats favorables ainsi *En France en 2009, avec une nouvelle formulation de l'indication d'AMM qui sera la suivante* : « La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.

A partir de ces données, et en tenant compte des disponibilités locales des drogues et dans le but d'améliorer la prise en charge de nos patientes, tout en maintenant une bonne qualité de vie ; s'inscrit notre essai clinique thérapeutique de phase III comparant la Gemcitabine-doxorubicine versus 5-Fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide le protocole standard en 1^{ère} ligne métastatique. Cette étude est réalisée au service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen.

Protocole de l'étude : Gemcitabine 1250 mg/m² J1- J8 Doxorubicine 25 mg/m² J1-J8 (GA)
versus 5Fluorouracile 500mg/m², Doxorubicine 50mg/m²,
cyclophosphamide 500mg/m² (FAC50) J1-J21

Hypothèses de recherche

Hypothèse H0 : le protocole GA et le protocole FAC50 sont équivalents.

Hypothèse H1 unilatérale : Le protocole GA a une activité supérieure au protocole FAC50.

I.2. PROTOCOLE DE L'ETUDE

I.2.1. OBJECTIFS

I.2.1.1 Objectif principal

* Evaluer les taux de réponses objectifs des deux protocoles.

I.2.1.2. Objectifs secondaires

- Evaluer la toxicité médicamenteuse dans les deux protocoles.
- Apprécier le bénéfice clinique par l'amélioration de la symptomatologie clinique, de l'état général et du poids.
- Estimer la survie globale
- Evaluer le temps jusqu'à progression de la maladie pour les deux protocoles.

I.2.2. POPULATION ET METHODES

Pour répondre à ces objectifs, une étude prospective est réalisée au service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen, de janvier 2008 à décembre 2010.

I.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 du CHU de Tlemcen.
- * Service de Gynécologie Obstétrique du CHU de Tlemcen
- * Service de Chirurgie Générale du CHU de Tlemcen
- * Les cliniques médicochirurgicales privées de Tlemcen
- * Les établissements hospitaliers des wilayas (Saïda, Béchar, Naama, Ain sefra, AinTémouchent et Sidi Bel Abbés).

Toutes les patientes présentaient un cancer du sein métastatique, remplissant les critères d'éligibilité de notre étude.

- La sélection des patientes pour l'étude :

I.2.2.1.1. Critères d'inclusion :

- Patientes âgées de plus de 20 ans
- Cancer du sein métastatique histologiquement ou cytologiquement prouvé : ou présence de lésions manifestement métastatiques attestées par l'examen clinique et les examens paracliniques essentiellement une élévation du CA15-3 de plus de 50% par rapport à la valeur normale supérieure du laboratoire ; ou présence de lésions métastatiques donnant lieu à des images radiologiques typiques quelle que soit la valeur du CA15-3.
- Présence d'une ou de plusieurs lésions tumorales métastatiques dont au moins une est mesurable en deux dimensions, incluant également les métastases non mesurables (métastases osseuses isolées, ou un épanchement pleural ou péritonéal isolé).
- Stade IV TNM /UICC
- Performance statut OMS ≤ 2 (Annexe 8)
- Pas d'autres affections cancéreuses intercurrentes
- Absence de surexpression tumorale de HER2, définie par une expression en IHC égale à 0 et 1.
- Aucune chimiothérapie antérieure en situation métastatique, ou seulement une chimiothérapie néoadjuvante, ou adjuvante depuis plus d'une année (Dose totale d'anthracycline non atteinte).
- Fonctions biologiques :- FNS avec des polynucléaires $\geq 1500/\text{mm}^3$, plaquettes $\geq 100000/\text{mm}^3$.
- ASAT et ALAT < 2 fois la limite supérieure de la norme en l'absence de métastase hépatique ; OU < 4 fois la limite supérieure de la norme en présence de métastases hépatiques, Bilirubine totale < 2 fois la limite supérieure de la norme .un bilan rénal correct avec une créatinine < 2 fois la normale.
- Patiente accessible à un suivi régulier
- Consentement libre et éclairé et signé, en langue arabe et française. (Annexe 9)

I.2.2.1.2. Critères de non-inclusion :

- Métastases cérébrales, et méningites carcinomateuses
- Grossesse et allaitement
- Tares cardiaques avec un FEV < 50%
- Pathologie psychiatrique grave

I.2.3. METHODOLOGIE

I.2.3.1. Clinique

I.2.3.1.1. L'interrogatoire recherchera :

- 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 : comprend :

- L'état général (Indice de performance) selon OMS (Annexe 8) ou selon l'échelle de Karnowsky (Annexe10), le poids, la taille et l'indice de masse corporelle seront précisés.
- L'examen des deux seins, et des aires ganglionnaires satellites ; les renseignements seront notés sur une fiche datée et qui servira de référence au décours du suivi thérapeutique.
- l'examen somatique général à la recherche d'autres cibles cliniques (hépatomégalie, ascite, adénopathies...)

I.2.3.1.2. Les examens paracliniques conduisant au diagnostic

a- Localement

Pour poser le diagnostic de cancer du sein, une mammographie bilatérale et/ou échographie mammaire, avec une cytologie positive avec une cible clinique constituant le trépied clinique -mammographique -cytologique est concordant malin. Une confirmation histologique est nécessaire, afin de poser le diagnostic et de déterminer les facteurs histopronostiques.

b- A distance

- 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.
- Les ponctions cytologiques des sites métastatiques accessibles sont demandées, sinon les comptes rendus opératoires avec les études anatomopathologiques de la pièce opératoire, si la patiente a bénéficié d'une chirurgie du sein ou de ces métastases.

I.2.3.3. CLASSIFICATION TNM

Au terme de ce bilan, la maladie est classée selon la classification TNM /UICC2009 (Annexe 11)

I.2.3.4. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Il consiste :

- Une numération de la formule sanguine avec un taux de plaquettes.
- bilan hépatique comprenant les ASAT et ALAT, les phosphatases alcalines, la bilirubinémie directe et indirecte et l'albuminémie.
- un bilan rénal avec une urée sanguine et une créatinémie.
- Un bilan cardiaque avec un électrocardiogramme et une fraction d'éjection ventriculaire en vue de l'utilisation des anthracyclines.
- d'autres bilans seront demandés selon la symptomatologie (calcémie, phosphorémie)
- Les marqueurs tumoraux (CA15-3, ACE).

Ces bilans doivent être pratiqués dans les 15 jours précédant le début de la chimiothérapie.

I.2.3.5. TRAITEMENT

I.2.3.5.1. Le protocole de l'étude :

Les patientes répondant aux critères d'inclusion sont randomisées en deux bras :

- **le bras 1** recevant l'association de chimiothérapie à évaluer comprenant :

Gemcitabine à la dose de 1250 mg/m² en perfusion de 30 minutes J1-J8 et la doxorubicine à la dose de 25 mg/m² J1- J8 administrée à la fin de la Gemcitabine.

- **Le bras 2** recevant l'association de chimiothérapie, protocole standard FAC50

5-Fluorouracile à la dose de 500mg/m² en perfusion intraveineuse à J1, la doxorubicine à la dose de 50mg/m² en intraveineuse lente en J1 et le cyclophosphamide à la dose de 500mg/m² en perfusion d'une heure en J1.

Dans les deux protocoles le jour 21 est le jour 1 du cycle suivant, une prémédication est préconisée avant l'administration dans les deux protocoles des corticoïdes, antiémétiques type sétrons et un antiH1.

I.2.3.5.2. 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 voir décompressive, les biphosphonates dans les métastases osseuses.

- le support psychologique : psychothérapie, anxiolytiques, et les antidépresseurs.

I.2.3.5.3. La place de la chirurgie

Une mastectomie de propreté sera proposée à la patiente après la chimiothérapie et quand la maladie métastatique est maîtrisée, afin réduire la masse tumorale.

La chirurgie des métastases hépatiques est proposée à la patiente après la chimiothérapie et en cas de réponse objective, et lorsque les critères d'opérabilité le permettent.

I.2.3.6. BILANS DURANT L'ETUDE DES DEUX PROTOCOLES (Annexe 12)

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 J1, J8, J21 ; appréciant l'état général (température, poids, TA) ; la mensuration d'une cible clinique accessible est obligatoire.
- un bilan biologique complet (FNS, bilan rénal et hépatique, calcémie) est pratiqué au J1 des deux protocoles, et une FNS est pratiquée aux J8 dans le bras A.
- une échocardiographie, précisant la fraction d'éjection ($\geq 50\%$) est réalisée au début et au décours du traitement à la recherche d'une éventuelle décompensation cardiaque.
- L'évaluation de l'efficacité du traitement dans les deux protocoles se faisait par :
 - * l'évaluation clinique en rapport avec la tumeur primitive et/ou de ces métastases.
 - * l'évaluation paraclinique par la pratique d'examens spécifiques (scintigraphie osseuse, scanners, échographies et le dosage des marqueurs tumoraux) ciblant la ou les métastases .qui seront réalisées à J21 après la 3^{ème} cure, après la 6^{ème} cure et après la 9^{ème} cure de chimiothérapie.

I.2.3.7. Les effets secondaires

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 < 1500/mm³, 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°C antibiothérapie empirique, adaptation de dose du Gemzar en cas de grade 3 ou 4, les G-CSF le cas échéant.
- Thrombopénie : si < 100000/mm³, surveillance régulière des plaquettes et report de cure d'une semaine, avec une corticothérapie à la dose de 0,5 mg/kg/j .
Si < 50000, report de cure avec réduction de 25% des doses de Gemcitabine
- Anémie : si taux d'hémoglobine < 8g/dl en cas de mauvaise tolérance clinique on préconise une transfusion iso groupe iso rhésus avec réduction de dose de 25% de Gemcitabine, voire l'érythropoïétine dans le cas échéant.
- Bilan hépatique les augmentations faibles et transitoires des transaminases ≤ 2 fois la normale nécessitent rarement l'arrêt du traitement
- Bilan rénal : si créatinémie > 2 fois la normale, avec une clairance de la créatinine ≤ 30ml/mn impose l'arrêt du traitement.
- Allergies : le bronchospasme même modéré ou transitoire, le choc anaphylactique imposent l'arrêt définitif du traitement.
- l'association du Gemzar et de la radiothérapie est contre indiquée, risque de fibrose œsophagienne, un intervalle de 4 semaines doit séparer la chimiothérapie d'une radiothérapie sauf urgence.
- FEV : si ≤ 50% arrêt du traitement de 10jour et refaire la FEV si amélioration reprendre la chimiothérapie sous avis cardiologique.

I.2.3.8. LA DUREE DU TRAITEMENT

La durée du traitement dépendait de plusieurs paramètres. L'arrêt du traitement (entraînant la sortie de l'essai) est indiqué en cas :

- d'une intolérance aux traitements, malgré la réduction de doses dans certains cas.
- de refus de la patiente de continuer le traitement et/ou une non-observance dans le suivi.
- d'apparition d'une toxicité menaçante pour la vie de la patiente malgré l'adaptation des doses
- d'une progression tumorale clinique et/ou paraclinique après 2 à 3 cycles de chimiothérapie.
- une dose totale d'anthracycline cumulative à 450mg/m² en cas de radiothérapie antérieure, ou 550mg/m² sans radiothérapie.

I.2.3.9. EVALUATION DU TRAITEMENT

La réponse au traitement est jugée par le bénéfice clinique et par l'amélioration des signes physiques cliniques et paracliniques après 2 à 3 cycles de chimiothérapie, en cas :

- de 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 à base de taxanes.
- Pour les patientes en stabilité après 06 cycles de chimiothérapie, seul un traitement symptomatique est proposé si les récepteurs hormonaux sont négatifs et une hormonothérapie si les récepteurs hormonaux sont positifs ou un traitement de 2^{ème} ligne est proposé, au cas par cas (selon l'état général de la patiente, son adhésion au traitement, et l'agressivité de la maladie).
- Pour les patientes en réponse objective partielle après 06 cures avec un bénéfice clinique, 09 cures de chimiothérapie sont réalisées.

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, puis mensuellement pendant 3 mois puis les contrôles se feront tous les 3 mois.

I.2.3.10. SUIVI APRES TRAITEMENT

La patiente est revue tous les mois en consultation, à la recherche d'une progression de sa maladie, une amélioration ou une dégradation de l'état général, l'apparition d'un nouvel élément en rapport avec la tumeur primitive ou des métastases. Les bilans radiologiques et biologiques sont pratiqués en fonction du cas.

La durée du suivi s'est étalée jusqu'à décembre 2011.

I.2.3.11. ETUDE DE LA TOLERANCE ET DE L'EFFICACITE

I.2.3.11.1. La tolérance : toute patiente était évaluable pour la toxicité après avoir reçu un cycle de chimiothérapie, cette évaluation se fait sur le plan clinique et biologique et gradée selon les échelles de tolérance. (Annexe 13)

I.2.3.11.2. L'efficacité :

Les patientes évaluables 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 d'évaluation internationaux, définis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou selon les critères RECIST pour chaque patiente présentant une ou plusieurs lésions mesurables. (Annexe 7)

❖ Critères de l'OMS

Ils ont été rapportés à la fin des années 1970, on détermine pour une lésion donnée sa surface en réalisant le produit des deux plus grandes dimensions perpendiculaires dans un même plan.

Quand il y a plusieurs cibles, on réalise la somme des surfaces des différentes lésions. On évalue la réponse au traitement par le pourcentage de diminution de ces mêmes surfaces :

- une réponse complète correspond à la disparition complète de toute lésion mesurable pour une durée minimale de 4 semaines.

- la réponse partielle correspond à moins de 50 % de régression ou moins de 25% de progression de la somme des dimensions mesurables pour une durée minimale de 4 semaines à condition qu'il n'y ait ni progression au niveau d'une cible ni apparition de nouvelle(s) localisation(s).

-On parle de maladie stable dans la fourchette intermédiaire, progression inférieure à 25 %des lésions mesurables, et une régression inférieure à 50 % de la surface cible initiale.

-Progression : augmentation de plus de 25% de la surface des lésions mesurables et/ou apparition de nouvelles lésions.

-la réponse histologique complèteest définie par l'absence de tumeur invasive identifiée, ou par la présence d'une composante in situ ou un tissu remanié. Une confirmation cytologique été nécessaire lorsqu'un épanchement apparait ou s'aggrave, alors qu'une réponse objective ou une stabilité tumorale été antérieurement décrite.

REPONSE TUMORALE DES LESIONS NON MESURABLES

RC : Réponse complète : c'est la disparition complète de toute lésion connue durant au moins 04 semaines

RP : Réponse partielle : c'est la diminution de la taille de la lésion estimée à 50% ou plus pendant au moins 04 semaines

AC : Absence de changement, pas de de changement significatif à l'évaluation après au moins 06 semaines depuis le début du traitement, ceci inclut la maladie stable

MP : progression de la maladie par l'apparition d'une nouvelle lésion non antérieurement identifié, ou augmentation estimée à 25% ou plus de la lésion antérieure

REPONSE TUMORALE D'UNE LESION NON EVALUABLE

RC : disparition complète de toute lésion pendant au moins 04 semaines

AC : pas de changement significatif durant au moins 06 semaines de traitement

MP : apparition de toute nouvelle lésion non antérieurement identifiée
ou augmentation estimée $\geq 25\%$ des lésions préexistantes

Critères du groupe RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - version V1.1^[320])

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. Concernant la réponse tumorale, deux précisions sont apportées. Si des lésions ganglionnaires sont prises pour cibles, ceux-ci une fois redevenus morphologiquement normaux seront encore visibles et une réponse complète pourra être déclarée si seuls des ganglions (normaux) sont encore visibles. Concernant la confirmation de la réponse exigée par la première version dans un délai de 1 mois, cela ne sera nécessaire

que pour les essais thérapeutiques ou le critère de réponse est le critère principal. Dans les autres cas (critère principal : survie globale ou survie sans progression), il n'y a plus lieu de confirmer la réponse. Un complément a également été apporté pour tenir compte de l'impact de la tomographie par émission de positons [1].

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

La meilleure réponse globale est la meilleure réponse enregistrée depuis le début du traitement jusqu'à progression ou récurrence (en prenant comme référence pour la progression les plus petites valeurs mesurées depuis le début du traitement). En général, la définition de la meilleure réponse globale d'un patient dépendra à la fois des mesures et des critères de confirmation.

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

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.

Classification RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor)

Les mesures morphologiques trouvent leurs limites avec les nouvelles thérapeutiques ciblées.

Réponse tumorale

Les critères de jugement de réponse tumorale (ORR) sont évalués par l'imagerie et reflètent l'évolution de la masse tumorale indépendamment de l'état clinique des patients.

La réponse tumorale est mesurée sous la forme d'une variable qualitative comportant quatre principales catégories.

- La réponse complète ou complete response (CR) correspond à la disparition de toute tumeur détectable.
- La réponse partielle ou partial response (PR) correspond la plupart du temps à une réduction de 50 % de la masse tumorale. La réponse minimale ou minor response (MR) est parfois définie comme une réduction d'au moins 25 %, mais de moins de 50 % de la masse tumorale. Cependant, les réponses minimales ne sont généralement pas considérées comme reflétant un véritable effet thérapeutique ; il est donc recommandé de les combiner avec les maladies stables.
- La maladie stable ou stable disease (SD) correspond à l'observation d'une réduction insignifiante (souvent définie comme étant inférieure à 25 %).
- La progression de la maladie ou progressive disease (PD) reflète une augmentation significative de la taille tumorale ou l'apparition d'une nouvelle localisation.

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 % 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.

I.2.3.11. Les différentes variables étudiées (Tableau XXXII)

Tableau XXXII : Les différentes variables étudiées

Variables	Données
Identification de la patiente	Nom, prénom, âge (ans), adresse origine (urbain-rural), catégorie professionnelle (foyer-ouvrière, cadre moyen, cadre supérieur), niveau d'instruction (sans, primaire, moyen, supérieur) Statut matrimonial (célibataire, marié, veuve, divorcée) Niveau socioéconomique (bas, moyen, élevé)
Antécédents personnels Médico-chirurgicaux	Diabète, affection cardiovasculaire, cancer du sein traité Consommation médicamenteuses Gynéco-obstétricaux : ménarche, âge au 1 ^{ère} mariage, âge à la 1 ^{ère} grossesse, AG, contraception, allaitement, ménopause, mastopathie bénigne .
Antécédents familiaux	Cancers gynécologiques familiaux (degré de parenté), autres cancers
Clinique	
Histoire de la maladie actuelle Circonstance de découverte et symptômes fonctionnels	Si métastase synchrone, ou métachrone Autopalpation, échographie..., nodules, ADP, douleur...
Délai de diagnostic	Entre le 1 ^{er} symptôme et la 1 ^{ère} consultation (mois) Entre la 1 ^{ère} consultation et le diagnostic (jours)
Délai du traitement	Délai entre la tumeur primitive et la métastase (mois) Délai entre la métastase et la chimiothérapie (jours)
Les traitements antérieurs	Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie
Signes cliniques –physiques	OMS, examen des deux seins, poids (kg), taille(m) IMC (kg/m ²) Siège de la tumeur primitive et des métastases (types et le nombre)
Para clinique	Mammographie bilatérale, radiographie du thorax, Tomodensitométrie thoraco abdominopelvienne,

	scintigraphie osseuse, marqueurs tumoraux.
Anatomopathologie Sein	Cytologie /biopsie /étude de la pièce opératoire (type, taille, grade SBR, RH, HER2
Ganglions axillaires	N+/N-, ruptures capsulaires, embolies vasculaires
La /les métastases	Ponction échoguidée ou scannoguidées Biopsies des nodules sous-cutanés avec études des RH. Nombre de métastases et leurs sites.
Classification TNM	Taille tumorale, Ganglions envahis, métastases
Traitements Evaluation de l'administration	Date de début, nombre de cycles, report de cycle, réduction des doses
Evaluation de la tolérance aux traitements	Toxicité hématologique (neutropénie, anémie, thrombopénie) Toxicité non hématologique (digestives, échelle OMS...)
Evaluation de l'efficacité aux traitements	Taux de réponse global, RO, RP, stabilité de la maladie, voire progression .en fonction des variables étudiées, du nombre et du siège des sites métastatiques . Durée de réponse, bénéfice clinique suivi en consultation, perdu de vue, date de la dernière consultation, décès (circonstance)
Evaluation du bénéfice clinique	Poids (kg), OMS, la consommation des antalgiques.

Recueil des données (questionnaire) (Annexe 14)

Toutes les patientes admises dans le service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen pour cancer du sein métastatique et remplissant les critères d'éligibilité de notre étude de 2008 à 2010 ont été soumises à un questionnaire qui regroupe toutes les variables à étudier.

I.2.3.12. Traitement statistique

La taille de l'échantillon pour cette étude a été calculée pour une puissance statistique de $80\% = 1 - \beta$ ($\alpha = 0,05$; $\beta = 0,20$). Pour rejeter l'hypothèse nulle que $GA = FAC50$, et dans le cas d'un test unilatéral $GA > FAC50$ avec une différence de proportion $\Delta = 20\%$, un nombre de patientes de 50 par bras était nécessaire.

Outil informatique

La saisie des données s'est faite sur micro-ordinateur.

- Le logiciel utilisé est Epi-Info Version 6 (CDC/OMS) du Center of Disease Control Atlanta, a été utilisé pour la saisie, la transformation des données, et l'analyse uni ou bivariable.
- Le logiciel JMP-SAS version 10.0 pour les calculs statistiques affinés.

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.

La survie globale (SG) est définie comme l'intervalle entre la date de diagnostic de métastases à distance et le décès, quelque soit la cause. Toutes les patientes vivantes à la date de fin de l'étude sont censurées. La survie sans progression (SSP) est définie comme l'intervalle entre la date de diagnostic de métastases à distance et la première progression, qu'elle soit clinique ou radiologique.

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 univariée

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 (δ), ainsi que la détermination des intervalles 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:

$$IC = m \pm 1.96 \times \delta / \sqrt{n}$$

Avec δ : 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 par sous-groupes

L'analyse au niveau des sous-groupes, constitués sur des caractéristiques diverses, (en fonction de l'âge, en fonction du statut ménopausique...) est source d'interprétation illégitime, en raison de l'augmentation des risques d'erreur. Seul le résultat d'ensemble compte, que la différence soit significative, ou non. Par contre, dans l'analyse, il est habituel de prendre systématiquement en compte les facteurs pronostiques.

La validité

Pour pouvoir extrapoler les résultats de cette étude à une population plus importante de patientes, il y'a lieu d'étudier les concepts de validité. La validité repose sur l'exclusion des erreurs systématiques (biais) dans la sélection, l'observation des patients, et l'analyse des résultats. Les principaux biais sont:

- Les biais de sélection

Dans notre essai, le recrutement des patientes présentant un cancer du sein métastatique s'est fait dans un seul service et donc non représentatif de la population générale

Dans notre étude ce type de biais a pu apparaître lors du recrutement des patientes, par l'absence de dosage des HER2 et indisponibilité de produit (Doxorubicine), on n'a pas pu atteindre le nombre jugé à priori nécessaire pour l'étude (50 par bras), raison pour laquelle il importe de calculer la puissance réelle du test, qui est $= 1 - \beta^*$ (inférieure à celle qui était prévue, $1 - \beta$), ou bien de trouver une différence $\Delta^* > \Delta$, donc > 20 , que le test aurait été capable de détecter avec la puissance $1 - \beta$ (80%).

- Les biais d'information

Dans le recueil des données, les non-réponses, et les perdus de vue:

Biais d'observation: lié à l'enquêteur.

Biais de déclaration: lié au patient interrogé.

-Les biais de confusion : dans l'analyse des résultats, il est possible qu'une association entre une variable indépendante et une variable dépendante soit due partiellement ou totalement à une variable concomitante.

II. RESULTATS

II.1. RESULTATS DE L'ETUDE DU PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

II.1.1. Caractéristiques de la population étudiée

Nous avons colligé 101 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique selon les critères de sélection de notre étude, durant la période allant de janvier 2008 à décembre 2010.

II.1.1.1. Age des patientes

La répartition par tranche d'âge montre que la classe modale est [40-44[avec une fréquence de 22,8%. L'âge moyen de survenue du cancer du sein métastatique est $47.4 \pm 11,9$ ans (extrêmes : 26-71 ans). Plus de la moitié des cas surviennent avant l'âge de 50 ans.

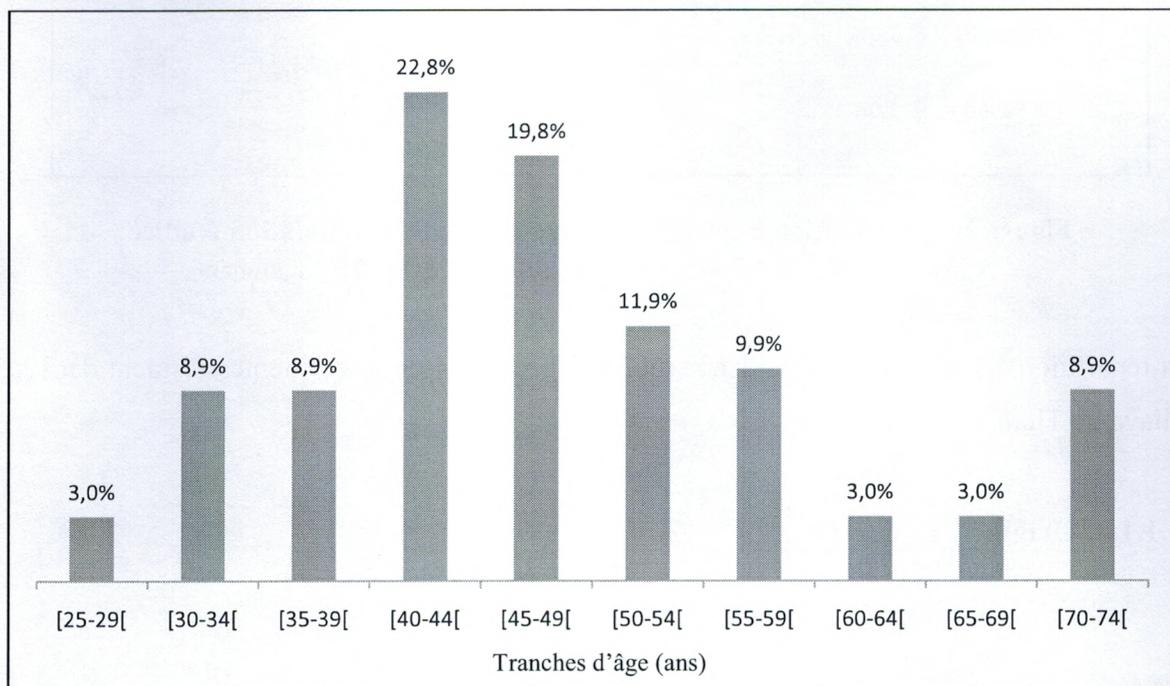


Figure 19 : Répartition par tranches d'âge de la population étudiée
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

II.1.1.2. Lieu de résidence

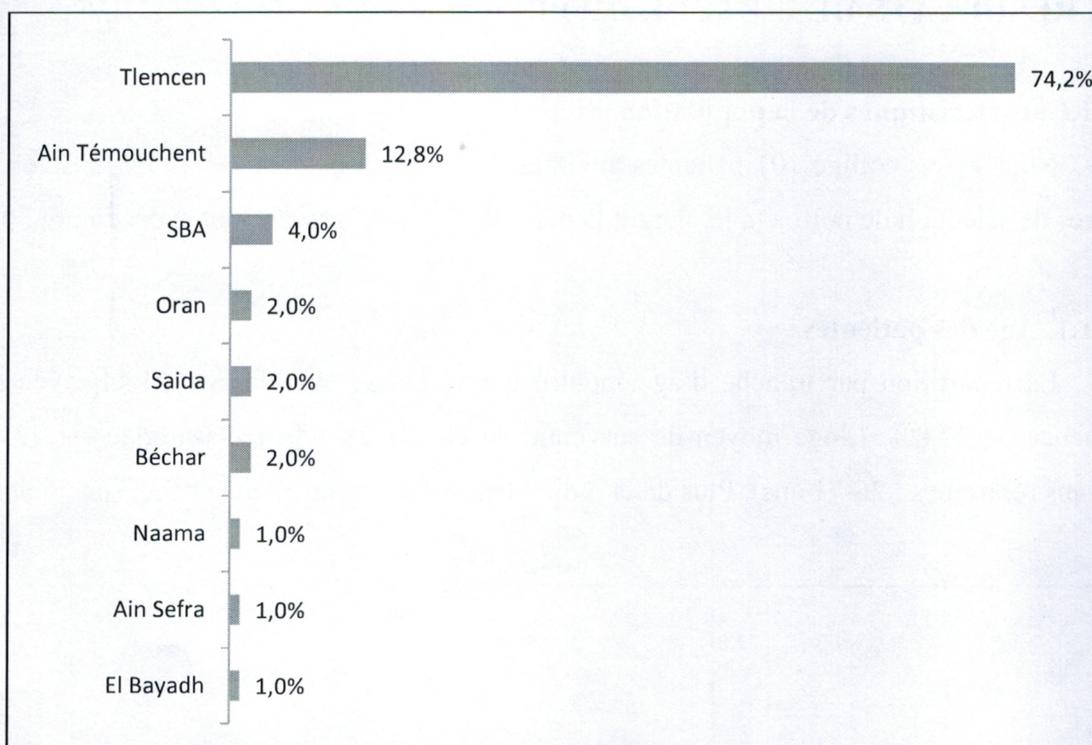


Figure 20 : Répartition selon le lieu de résidence de la population étudiée
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

La répartition selon le lieu de résidence montre que les 3/4 de nos patientes résident dans la wilaya de Tlemcen.

II.1.1.3. Origine

Tableau XXXIII : Origine de la population étudiée
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Origine	Effectif	%
Urbaine	73	72,3%
Rurale	28	27,7%
Total	101	100%

La majorité de nos patientes sont d'origine urbaine.

II.1.1.4. Niveau d'instruction

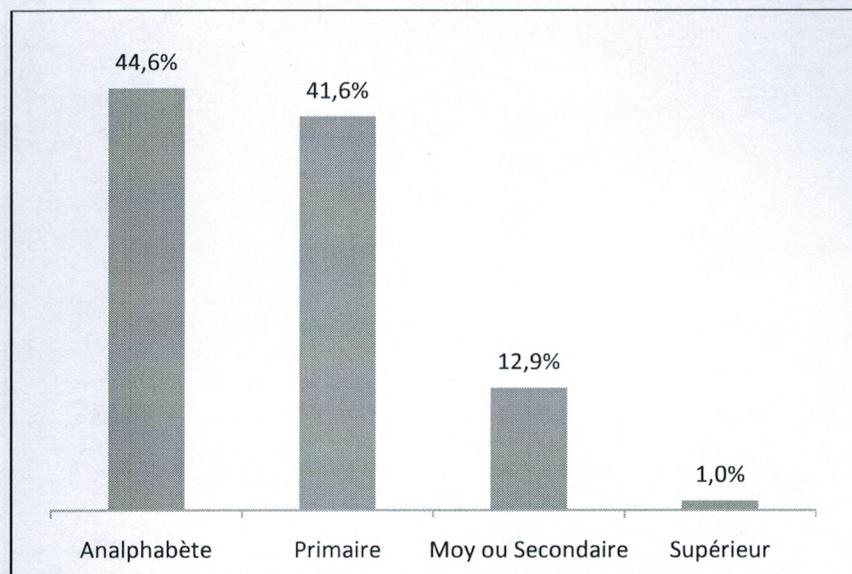


Figure 21 : Répartition selon le niveau d'instruction de la population étudiée
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

La majorité de nos patientes ont un niveau d'instruction faible.

II.1.1.5. Profession

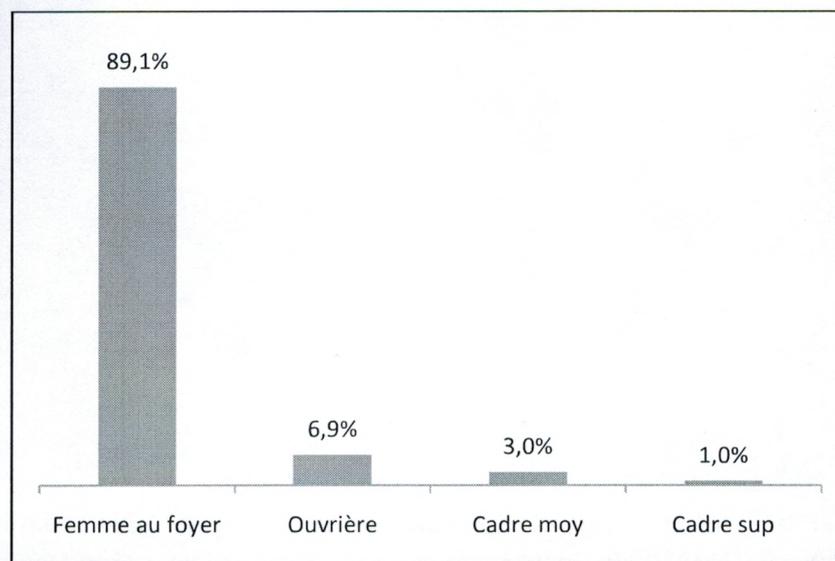


Figure 22 : Répartition selon la profession dans notre population d'étude
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

La majorité de la population étudiée est sans profession

II.1.1.6. Statut matrimonial

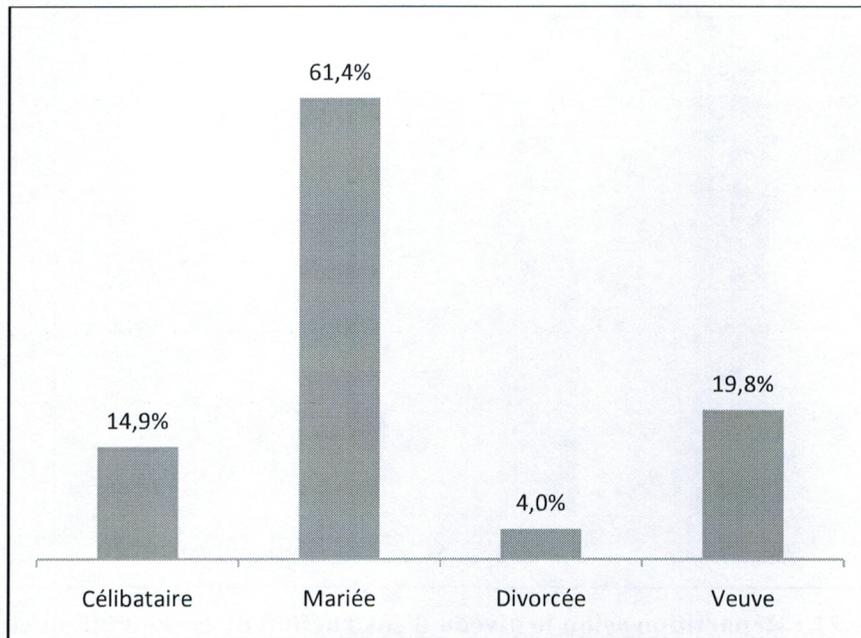


Figure 23 : Répartition selon le statut matrimonial dans notre population d'étude
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

II.1.1.7. Statut socio-économique

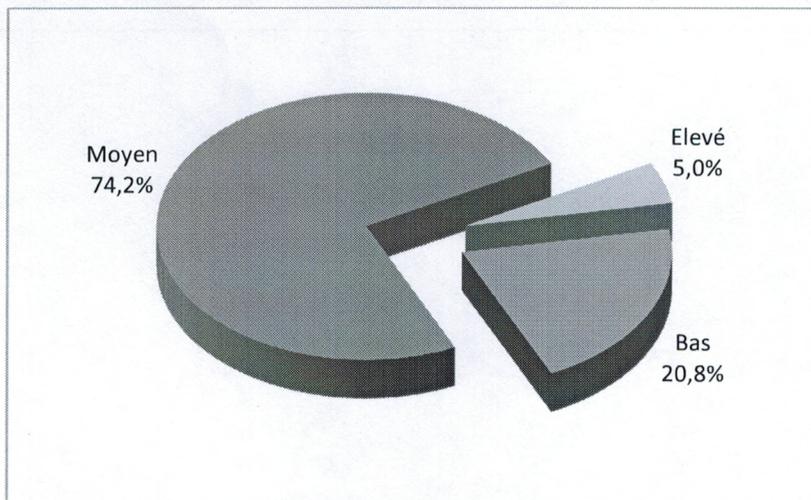


Figure 24 : Répartition selon le statut socio-économique dans notre population d'étude
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Dans notre étude, 74,2% des patientes ont un statut socio-économique moyen.

II.1.1.8. IMC (indice de masse corporelle)

Tableau XXXIV: IMC de la population étudiée
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

IMC (kg/m ²)	Fréquence	%
< 18,5 : maigreur	1	1%
18,5 < IMC < 24,9 : poids normal	23	22.8%
25 < IMC < 29,9 : surpoids	41	40.6%
> 30 : obésité.	34	33.7%
> 40 : obésité morbide	2	2%

La majorité des patientes de notre série est en surpoids ou présente une obésité.

L'indice de masse corporelle moyen est de $28,4 \pm 5,7$ kg/m² (extrêmes 18-42 kg/m²)

II.1.2. Caractéristiques épidémiologiques analytiques

II.1.2.1. Ménarchie

L'âge moyen de la ménarchie est de $13,7 \pm 1,5$ ans (extrêmes 11- 18 ans) 25 % des patientes ont eu une ménarchie précoce (<13ans).

Tableau XXXV: Age de la ménarchie des patientes étudiées
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Age de la ménarchie (ans)	Fréquence	%
11	3	3.0%
12	22	21.8%
13	25	24.8%
14	23	22.8%
15	12	11.9%
16	13	12.9%
18	3	3.0%
Total	101	100%

II.1.2.2. Age au premier mariage

L'âge moyen au premier mariage est de $21,0 \pm 4,8$ ans (extrêmes 14-39ans)

Parmi les femmes mariées (62/101) : 25 patientes avant 18 ans (40,3%) et 34 patientes (54,8%) se sont mariées entre 19 et 30 ans.

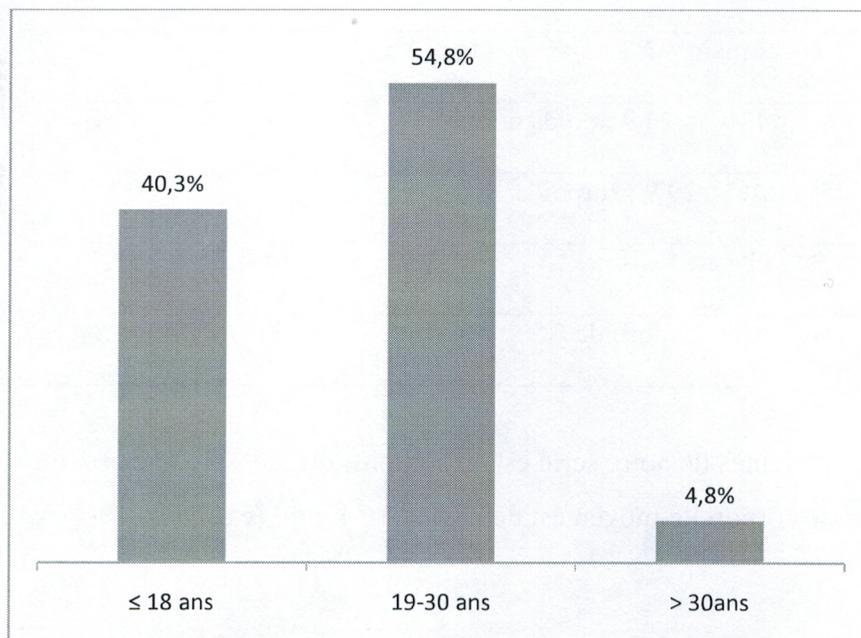


Figure 25 : Répartition selon l'âge au premier mariage de la population étudiée
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

II.1.2.3. Age à la première grossesse

L'âge moyen à la première grossesse est de $22,1 \pm 4,7$ ans (extrêmes 15-41 ans) chez les 80 patientes qui ont enfanté (79.2%) la première grossesse à terme était précoce (≤ 30 ans) chez 93.8%.

II.1.2.4. Statut ménopausique

La majorité des patientes (68,3%) avait une activité génitale et 31,7% étaient ménopausées. L'âge moyen de la ménopause est de $47,5 \pm 6,3$ ans (extrêmes 35- 60 ans).

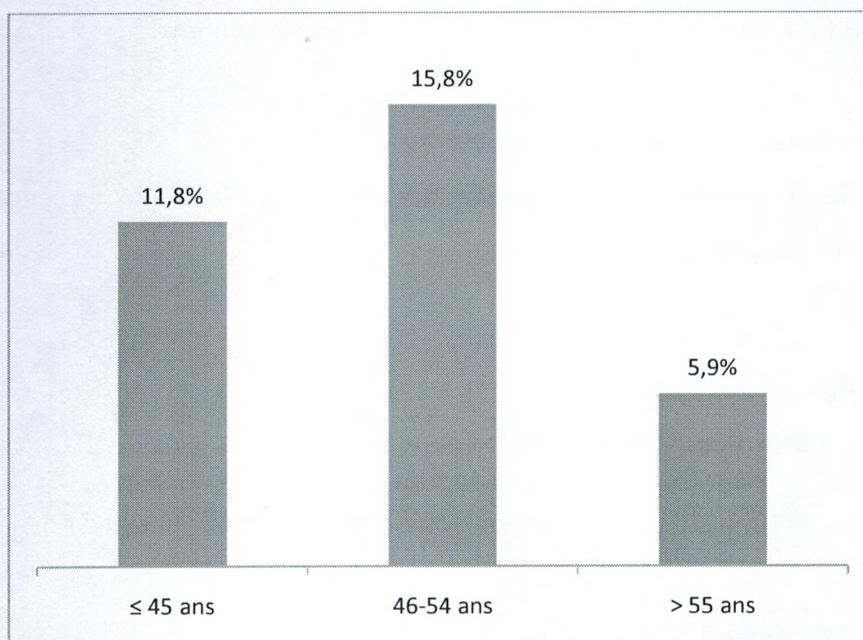


Figure 26 : Répartition selon l'âge à la ménopause dans notre population d'étude
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

II.1.2.5. Parité

Dans notre série, la parité moyenne est de 3,2 enfants vivants avec des extrêmes de 0 à 12. La majorité des patientes sont des paucipares (38,6%). Chez les patientes nullipares (23), quatre présentaient une stérilité primaire.

Tableau XXXVI : Parité des patientes étudiées
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Parité	Fréquence	%
Nullipare (0)	23	22,8%
Primipare (1)	6	5,9%
Paucipare (2-4)	39	38,6%
Multipare (5-6)	24	23,8%
Grande multipare (≥ 7)	9	8,9%
Total	101	100%

II.1.2.6. Allaitement

L'allaitement était absent ou insuffisant (< 2 ans) chez 99 patientes soit 98%, et suffisant chez seulement 2 patientes (2%)

II.1.2.7. Antécédants de mastopathies bénigne ou de cancer

Deux patientes (2%) avaient des antécédents de mastopathie bénigne.

II.1.2.8. Antécédents familiaux de cancer

Dans notre série, 36 patientes (35,6%) avaient des antécédents familiaux de cancer, dont 18 au 1^{er} degré et 18 au second degré.

II.1.3. CLINIQUE

II.1.3.1. Symptomatologie à l'admission

52 patientes sur les 101 étaient symptomatiques à l'admission soit 51,5 %.

II.1.3.2. Motif de consultation

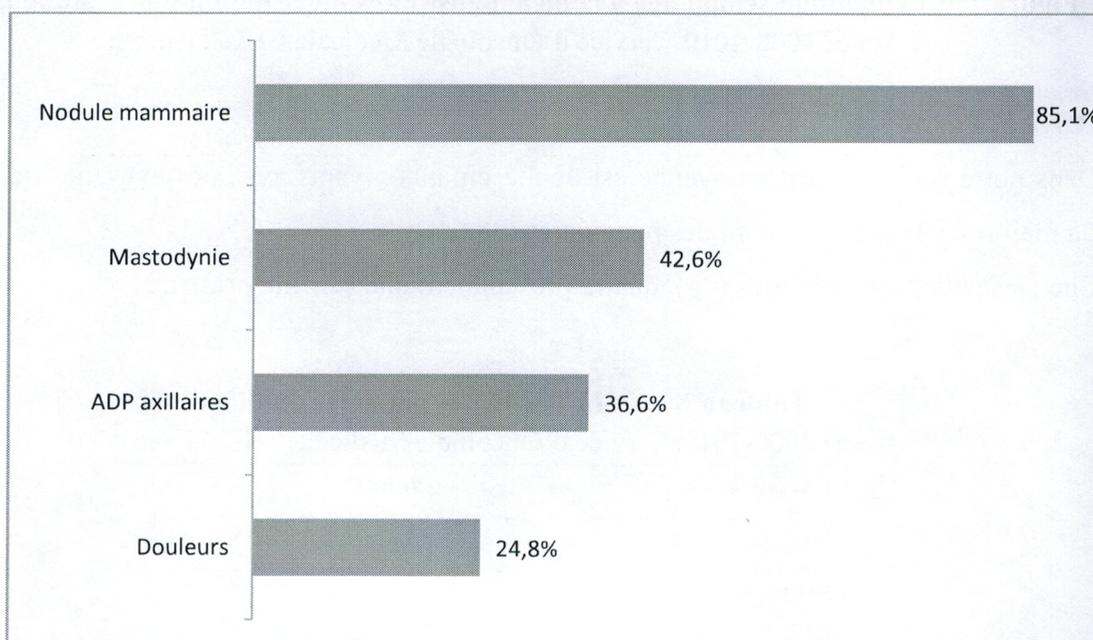


Figure 27 : Répartition selon le motif de consultation dans notre population d'étude
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

La découverte d'un nodule mammaire, constitue le motif le plus fréquent (85,1%), isolé chez 30 patientes, ou associé :

- à des mastodynies chez 11 patientes
- à des adénopathies axillaires chez 12 patientes
- à des douleurs osseuses chez 3 patientes.

II.1.3.3. Classification TNM

Le tableau ci-dessous montre la répartition des tumeurs selon la classification TNM (Annexe 12), avec une prédominance des T4 chez 45 patientes et des N2 chez 39 patientes.

Tableau XXXVII : Répartition des tumeurs selon la classification TNM de notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

	Tx	T1	T2	T3	T4	Total
Nx	2	0	1	0	0	3
N0	0	1	5	4	5	15
N1	0	3	11	4	9	27
N2	0	1	8	5	25	39
N3	0	0	9	2	6	17
Total	2	5	34	15	45	101

II.1.3.4. Classification radiologique

En utilisant la classification de l'ACR (Annexe 5), le type ACR5 est le plus fréquent avec 60,4 % et qui est hautement suggestif de malignité.

Tableau XXXVIII : Répartition des images mammographiques selon la classification ACR dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

ACR	Fréquence	%
ACR1	5	5,0
ACR2	2	2,0
ACR3	1	1,0
ACR4	9	8,9
ACR5	61	60,4
Non précisé	23	22,8
Total	101	100%

II.1.3.5. 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 : 5 patientes soit 5 %
- OMS 1 : 80 patientes soit 79.2%
- OMS 2 : 16 patientes soit 15.8 %

II.1.3.6. Siège 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 50,5 %.

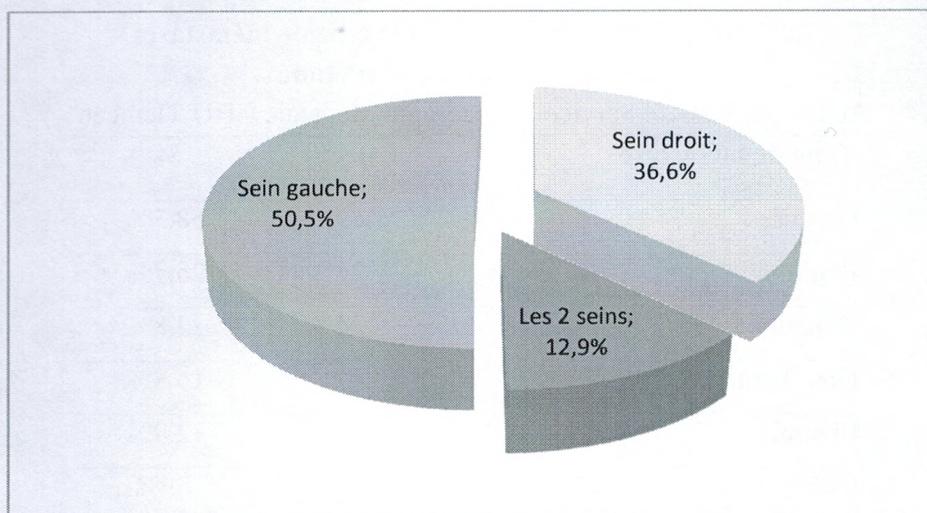


Figure 28 : Répartition selon le siège de la tumeur primitive dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Tableau XXXIX : Répartition de la tumeur selon le quadrant dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Siège de la tumeur primitive	Effectif	%
Quadrants externes	49	48.5%
Quadrants internes	11	10.9%
Centrale	9	8.9%
Les quatre quadrants	32	31.7%
Total	101	100%

La répartition selon le quadrant retrouve une prédominance de l'atteinte des quadrants externes.

II.1.3.7. Types et sites métastatiques

La localisation osseuse vient au premier rang des localisations métastatiques suivies des localisations pulmonaires et hépatiques. (Tableau XLI)

Les autres sites sont beaucoup moins touchés : rate, péritoine, muscle pectoral et adénopathies médiastinales.

Tableau XL : Répartition selon le type de métastases dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Type de métastase	Effectif	%
Osseuses	69	68,3%
Poumon	26	25.7%
Hépatiques	24	23,8%
Ganglionnaire	17	16,8%
Pleurale	13	12,9%
Cutanée	8	7.9%
Splénique	1	
Péritoine	1	
Muscle pectoral	1	

Les métastases uniques représentent 43,6%, les métastases multiples (viscérales, osseuses, cutanées) représentent plus de 50 %.

Tableau XLI : Répartition selon le site métastatique dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Site	Effectif	%
Un site viscéral	44	43.6%
Deux sites (un viscéral+un autre)	42	41.6%
Trois sites (un viscéral+deux autres)	8	7.9%
Non viscéral (tissu mou + os)	7	6.9%

II.1.3.8. Nombre de métastases

Le nombre moyen de métastases est de 1,6 avec des extrêmes allant de 1 à 5.

Tableau XLII : Répartition selon le nombre de métastases dans notre population d'étude
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Nombre de métastases	Effectif	%
1	58	57,4%
2	28	27,7%
3	11	10,9%
4	1	1%
5	3	3%
Total	101	100%

II.1.3.9. Délai entre la tumeur primitive et les métastases

Il est synchrone chez 78 patientes (77,2%) et métachrone chez 23 patientes (22,8%) le délai moyen était alors de $14,4 \pm 4,7$ mois. (Extrêmes 6- 168 mois)

II.1.3.10. 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 $11,9 \pm 8,3$ jours (Extrêmes 0 à 180 j)

II.1.3.11. Traitements antérieurs

57 patientes ont reçu un traitement antérieur dont 49 (48,5%) déjà prétraitées en situation adjuvante. Parmi les 26 patientes traitées par chimiothérapie, 19 ont reçu des anthracyclines soit 18.8%. (Tableau XLIII).

**Tableau XLIII : Répartition selon le traitement antérieur
dans notre population d'étude**
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Type de traitement	Effectif	%
Chirurgie (Patey, mastectomie, tumerectomie)	49	48.5%
Chimiothérapie	26	25.7%
Radiothérapie	22	21.8%
Hormonothérapie	9	8.9%

II.1.3.12. Facteurs anatomopathologiques

II.1.3.12.1. Type histologique

La répartition selon le type histologique montre que le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent chez 62 patientes (61,4%)

Tableau XLIV : Répartition selon le type histologique dans notre population d'étude
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Type histologique	Fréquence	%
Carcinome canalaire infiltrant	62	61.4%
Carcinome canalaire polymorphe	16	15.8%
Carcinome canalaire atypique	13	12.9%
Carcinome lobulaire infiltrant	9	8.9%
Carcinome canalaire infiltrant colloïde	1	1.0%
Total	101	100%

II.1.3.12.2. Grade histopronostique

La répartition des tumeurs selon le grade histopronostique montre que le grade II est représenté dans plus de la moitié des cas.

Tableau XLV : Répartition selon le grade histopronostique dans notre population d'étude
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Grade	Fréquence	%
Grade I	1	1.0%
Grade II	55	54.5%
Grade III	20	19.8%
Non précisé	25	24.8%
Total	101	100%

II.1.3.12.3. Envahissement ganglionnaire

Lors du curage ganglionnaire initial, 31,6 % des patientes présentaient un envahissement ganglionnaire. Selon le statut ganglionnaire : 8,9 % étaient N1, 15,8% : N2 et 6,9 % : N3.

Tableau XLVI : Répartition selon le statut ganglionnaire dans notre population d'étude
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Node	N+	
	n	%
N1	9	8,9
N2	16	15,8
N3	7	6,9

II.1.3.13. Profil des récepteurs hormonaux RE/RP

94 % des patientes ont pu bénéficier du dosage des récepteurs hormonaux et étaient positifs chez 47,5% des cas et négatifs chez 46,5%.

Tableau XLVII : Répartition selon le profil des récepteurs hormonaux dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Récepteurs	Fréquence	%
RE+RP+	41	40.6
RE+RP-	4	3.9
RE-RP+	3	2.9
RE-RP-	47	46.5
Imprécis	7	6.9
Total	101	100%

II.1.3.14. Surexpression des HER2

Par manque de moyen, le statut HER-2 de la tumeur initiale n'a été connu que tardivement pour seulement 6 patientes : 3 du groupe 1 (5,7%) et 3 du groupe 2 (6,1%). La surexpression d'HER-2 est similaire dans les deux groupes.

Tableau XLVIII : Répartition selon la surexpression des HER2 dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Récepteurs	Fréquence	%
Positifs	6	5,9 %
Négatifs	75	74,3 %
Non faits	20	19,8 %
Total	101	100%

II.1.3.15. Dosage du CA 15.3

Le dosage du CA 15.3 montre qu'il est normal dans plus de la moitié des cas et augmenté dans 41,6 %.

Tableau XLIX : Répartition selon les résultats du CA15.3 dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

CA.15.3	Fréquence	%
Normal	52	51.5
Augmenté	42	41.6
Non fait	7	6.9
Total	101	100%

II.1.3.16. Dosage de l'ACE (Antigène carcino-embryonnaire)

Le dosage de l'ACE montre qu'il est normal dans plus de la moitié des cas et augmenté dans 41,6 %.

Tableau L : Répartition selon les résultats de l'ACE dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

ACE	Fréquence	%
Normal	51	50.5
Augmenté	42	41.6
Non fait	8	7.9
Total	101	100%

II.2. RESULTATS DE L'ASSOCIATION GEMCITABINE/ DOXORUBICINE

II.2.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES

Tableau LI : Caractéristiques des patientes dans l'association gemcitabine-doxorubicine

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Caractéristiques	Patientes	
	n	%
Nombre total de patientes	52	
Age (ans)		
≤ 40 ans	16	30.8
> 40 ans	36	69.2
Moyen (IC 95 %)	47,1 ± 11,6	
Extrêmes	26-71	
AG		
AG+	36	69.2
Ménopausées	16	30.8
RE/RP		
RE+ et/ou RP+	26	
RE-/RP-	23	
Imprécis	3	5,7
Statut de performance		
0-1	49	78.8
2	3	5.7
Type d'envahissement métastatique		
Viscère seul	24	46.1
Viscéral + un autre site	18	34.6
Viscéral + deux autres sites	8	15.3
Tissus mous+os (non viscéral)	2	3.8
Nombre de sites métastatiques/patientes		
Moyenne	1,6 ± 0,9	
Extrêmes	1-5	
Intervalle libre entre la tumeur primitive et la métastase (mois)		
Médian	24,0	
Extrêmes	6 - 96 mois	
Traitements antérieurs		
Chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante (à base d'anthracyclines)	15	28,8
(sans d'anthracyclines)	18	34,6
Chirurgie	28	53,8
Radiothérapie	12	23,1
Hormonothérapie	8	15,4

52 patientes des 101, incluses dans l'étude soit 51,5% ont été groupées dans le bras 1 : GA (Gemcitabine- Doxorubicine), durant la période de janvier 2008 à décembre 2010, leurs caractéristiques sont récapitulées dans le tableau LI.

II.2.2. ADMINISTRATION DE LA CHIMIOThERAPIE

Nous avons administrés 612 cures soit 301 cycles de chimiothérapie avec un nombre moyen de $11,7 \pm 3,5$ cures par patiente, la médiane est de 12 avec des extrêmes de 6 à 18.

❖ Dose intensité des médicaments cytotoxiques

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

Le calcul de la dose intensité a été fait pour les patientes évaluables pour la réponse thérapeutique soit 48 patientes.

La dose intensité médiane de la gemcitabine est de $817,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ pour une dose intensité théorique de $833,3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semaine}$, avec 5 réductions de doses.

Par contre, aucune réduction de dose n'a été faite pour la doxorubicine. L'intervalle de 21 jours a été respecté.

II.2.3. EVALUATION DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE

Toutes les patientes du bras 1 étaient évaluables pour l'efficacité de la chimiothérapie.

II.2.3.1. Taux de réponse

II.2.3.1.1. Taux de réponse global

Le taux de réponse global est 61,5 pour le bras 1 : gemcitabine-doxorubicine (GA).

Tableau LII : Evaluation du taux de réponse global dans notre population d'étude

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Réponse	A la 1 ^{ère} évaluation (n=101)		A la 2 ^{ème} évaluation (n=79)		A la 3 ^{ème} évaluation (n=13)	
	n	%	n	%	n	%
Réponse complète	9	8,9	8	10,1	2	15,4
Réponse partielle	60	59,4	52	65,8	8	61,5
Réponse objective	69	68,3	60	75,9	10	76,9
Stabilité	27	26,7	19	24,0	3	23,1
Progression	5	4,9	0	–	0	–

Un changement de protocole a été préconisé chez 24 patientes soit 23,7%.

II.2.3.1.2. Taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatiques

La comparaison des taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatique n'a pas montré de différence statistiquement significative.

Tableau LIII : Taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatiques dans l'association gemcitabine-doxorubicine

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Sites métastatiques	Site unique n=24 (46,2%)		Sites multiples n= 28 (53,8%)		p
	n	%	n	%	
Réponse complète	4	16,6	6	21,4	ns
Réponse partielle	13	54,1	9	32,1	ns
Réponse objective	17	70,8	15	53,6	ns
Stabilité	5	20,8	7	25,0	ns
Progression	3	12,5	7	25,0	ns

ns : différence non significative

II.2.3.1.3. Taux de réponse chez les patientes chimionaïves et les patientes prétraitées

La comparaison des taux de réponse n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les patientes prétraitées et les patientes chimionaïves.

Tableau LIV : Taux de réponse chez les patientes chimionaïves et les patientes prétraitées dans l'association gemcitabine-doxorubicine
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Traitements antérieurs	Chimionaïves n=21 (40,4%)		Prétraitées n=31 (59,6%)		p
	n	%	n	%	
Réponse complète	3	14,3	8	25,8	ns
Réponse partielle	7	33,3	12	38,7	ns
Réponse objective	10	47,6	20	64,5	ns
Stabilité	6	28,6	6	19,3	ns
Progression	5	23,8	5	16,1	ns

ns : différence non significative

II.2.3.2. Durée de réponse

La médiane de la durée de réponse pour les 52 patientes du bras 1 est estimée à 8,1 mois (IC95% [6- 13])

L'analyse de la durée de réponse n'a pas montré de différence statistiquement significative en fonction des variables pronostiques étudiées

Tableau LV : Analyse de la durée de réponse objective en fonction des variables dans l'association gemcitabine-doxorubicine
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Variables	Patientes		p
	Durée médiane de RO Mois (IC 95 %)		
Age (ans)			
Médiane	18		
≤ 50	18,6 (16,1-20,1)		
> 50	16,8 (14,2-18,6)		ns
RE/RP			
RE+ et/ou RP+	16,3 (14,6-14,1)		
RE-/RP-			ns
Envahissement métastatique			
Unique	16,5 (14,3-18,1)		
Multiple	14,7(12,8-17,6)		ns
Intervalle libre entre la tumeur primitive et la métastase (mois)			
≤ 2 ans	11,2 (9,6-13,4)		
> 2 ans	8,7 (7,5-10,9)		ns
Traitements antérieurs			
Chimionaïves	16,2 (14,3-18,6)		
Prétraitées	15,8 (13,1-17,5)		ns

ns : différence non significative

II.2.3.3. Temps jusqu'à progression

II.2.3.3.1. Evaluation du temps jusqu'à progression

Définie comme la médiane du temps de la maladie depuis la première perfusion jusqu'à progression documentée.

Dans le bras 1 : GA, la durée médiane du temps jusqu'à progression est de 8,9 mois (IC95% [7- 13])

L'évaluation du temps jusqu'à progression en fonction des variables n'a pas montré de différence statistiquement significative.

II.2.3.4. Survie

La médiane de survie est de 18,0 mois (IC95% [11,5- 22,5])

II.2.4. EVALUATION DE LA TOLERANCE A LA CHIMIOETHERAPIE

II.2.4.1. Toxicité hématologique

La toxicité hématologique est le principal critère limitant de tout protocole de chimiothérapie. Elle dominée par la neutropénie de faible grade dans la moitié des cas. (Tableau LVII)

Tableau LVI : Toxicité hématologique dans l'association gemcitabine-doxorubicine

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Type de toxicité / Grade OMS	Patientes	
	N	%
Neutropénie 1,2	26	50,0
Neutropénie 3,4	12	23,1
Thrombopénie 1,2	5	9,6
Thrombopénie 3,4	1	1,9
Anémie 1,2	18	34,6
Anémie 3	2	3,8

II.2.4.2. Toxicité non hématologique

La toxicité non hématologique dans l'association gemcitabine-doxorubicine est dominée principalement par la toxicité digestive et l'alopécie (Tableau LVIII)

On n'a pas noté de réaction allergique, ni œdème de la face, ni chute de la fraction d'éjection ventriculaire à moins de 50%.

**Tableau LVII : Toxicité non hématologique dans l'association
gemcitabine-doxorubicine**

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Type de toxicité / Grade OMS	Patientes	
	n	%
Nausées 1,2	30	57,7
Nausées 3,4	9	17,3
Vomissements 1,2	27	51,9
Vomissements 3,4	7	13,4
Diarrhées 1,2	4	7,7
Diarrhées 3,4	5	9,6
Stomatite 1,2	8	15,4
Stomatite 3,4	4	7,7
Mucite 1,2	14	26,9
Mucite 3,4	3	5,7
Alopécie 1,2	33	63,4
Alopécie 3,4	17	32,7
Anorexie 1,2	18	34,6
Anorexie 3,4	2	3,8
Asthénie 1,2	9	17,3
Asthénie 3,4	1	1,9

II.2.5. EVALUATION DU BÉNÉFICE CLINIQUE

L'évaluation du bénéfice clinique en fonction du statut OMS, du poids et de la symptomatologie, montre qu'il y a une amélioration de la symptomatologie et du statut de performance dans 44,9% des cas et une stabilité du poids de la majorité des patientes.

**Tableau LVIII : Evaluation du bénéfice clinique
dans l'association gemcitabine-doxorubicine**
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Variables	N	%
Statut de performance		
Amélioration	30	57,7
Stabilité	12	20,1
Poids		
Gain \geq 5 %	9	17,3
Stabilité	43	82,7
Symptomatologie		
Amélioration	29	55,7
Stabilité	8	15,4

II.2.6. SUIVI

Dans le bras 1 : gemcitabine-doxorubicine (GA), sur un total de 52 patientes, nous avons noté 15 récidives soit 28,8%.

II.2.7. DECES

Nous déplorons 28 décès, soit 53,8%. L'analyse en fonction des variables étudiées montre des différences statistiques significatives en cas d'envahissement métastatique multiple et de statut de performance ≥ 2 .

Tableau LIX : Caractéristiques des décès dans l'association gemcitabine-doxorubicine
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

	n	%	p
Age (ans)			
Médiane	48		
≤ 50	16	30,7	
> 50	12	23,1	ns
OMS			
0-1	20	38,4	
≥2	8	15,4	0,007
Statut des récepteurs			
RE+ et/ou RP+	13	25,0	
RE-/RP-	12	23,1	ns
Envahissement métastatique			
Unique	9	17,3	
Multiple	19	36,5	0,02
Traitements antérieurs			
Chimionœives	15	28,8	
Prétraitées	13	25,0	ns

ns : différence non significative

II.3. RESULTATS DE L'ASSOCIATION 5FLUOROURACILE/ DOXORUBICINE/ CYCLOPHOSPHAMIDE

II.3.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES : 49 patientes des 101, incluses dans l'étude soit 48,5% ont été groupées dans le bras 2 : FAC50 (5Fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide), durant la période de janvier 2008 à décembre 2010, leurs caractéristiques sont récapitulées dans le tableau LX.

**Tableau LX : Caractéristiques des patientes dans l'association
5-Fluorouracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide**
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Caractéristiques	Patientes	
	n	%
Nombre total de patientes	49	
Age (ans)		
Médiane	48	
≤ 50	34	69,4
> 50	15	30,6
Age pubertaire		
Médiane	13	
≤ 12	14	28,6
> 14	35	71,4
Statut ménopausique		
AG+	33	67,3
Ménopausées	16	32,7
Intervalle libre entre la tumeur primitive et la métastase (mois)		
Médian	13	
≤ 2 ans	8	16,3
> 2 ans	12	24,5
Statut des récepteurs		
RE+ et/ou RP+	16	32,6
RE-/RP-	25	51,0
Imprécis	8	16,3
Statut de performance		
0-1	42	85,7
≥ 2	7	14,3
Envahissement métastatique		
Unique	34	65,4
Multiple	15	30,6
Prétraitement		
Chimionaires	23	46,9
Prétraitées	26	53,1
Type d'envahissement métastatique		
Viscère seul	15	30,6
Viscéral + un autre site	21	42,8
Viscéral + deux autres sites	10	20,4
Tissus mous+os (non viscéral)	3	6,1

II.3.2. ADMINISTRATION DE LA CHIMIOThERAPIE

Dose intensité des médicaments cytotoxiques

Aucune réduction ni d'omission de dose n'a été faite

II.3.3. EVALUATION DE L'ACTIVITE THERAPEUTIQUE

Toutes les patientes du bras 2 étaient évaluables pour l'efficacité de la chimiothérapie.

II.3.3.1. Taux de réponse

II.3.3.1.1. Taux de réponse global

Le taux de réponse global est 40,8 pour le bras 2 : FAC50.

Tableau LXI : Evaluation du taux de réponse global dans l'association 5-Fluorouracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Réponse	n	%
Réponse complète	5	10,2
Réponse partielle	15	30,6
Réponse objective	20	40,8
Stabilité	20	40,8
Progression	9	18,4

II.3.3.1.2. Taux de réponse en fonction des variables étudiées

Tableau LXII : Taux de réponse en fonction du nombre de sites métastatiques

Sites métastatiques	Unique (n=34)		Multiple (n=15)		p
	n	%	n	%	
Réponse complète	2	5,8	1	6,6	ns
Réponse partielle	7	20,6	5	33,3	ns
Réponse objective	14	41,2	6	40,0	ns
Stabilité	15	44,1	5	33,3	ns
Progression	5	14,7	4	26,6	ns

ns : différence non significative

II.3.3.1.3. Taux de réponse chez les patientes chimionaïves et les patientes prétraitées

La comparaison des taux de réponse n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les patientes prétraitées et les patientes chimionaïves.

Tableau LXIII : Taux de réponse chez les patientes chimionaïves et les patientes prétraitées dans l'association 5-Fluorouracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Traitements antérieurs	Chimionaïves (n=23)		Prétraitées (n=26)		p
	n	%	n	%	
Réponse complète	4	17,4	3	11,5	ns
Réponse partielle	6	26,1	7	26,9	ns
Réponse objective	10	43,5	10	38,4	ns
Stabilité	9	39,1	11	42,3	ns
Progression	4	17,4	5	19,2	ns

ns : différence non significative

II.3.4. DUREE DE REPONSE

La médiane de la survie globale pour les 52 patientes du bras 1 est estimée à 6,5 mois (IC95% [5,5- 9])

L'analyse de la durée de réponse n'a pas montré de différence statistiquement significative en fonction des variables pronostiques étudiées.

Tableau LXIV : Analyse de la durée de réponse objective en fonction des variables dans l'association 5-Fluorouracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Variables		Patientes	
		Durée médiane de RO Mois (IC 95 %)	p
Age (ans)			
	Médiane	16	
	≤ 50	14,6 [10,7- 17,1]	
	> 50	11,8 [8,7- 14,8]	ns
RE/RP			
	RE+ et/ou RP+	14,3 [11,6- 16,1]	
	RE-/RP-	12 [10,1- 14,5]	ns
Envahissement métastatique			
	Unique	10,7 [7,2- 13,6]	
	Multiple	8,4 [6,2- 10,5]	ns
Intervalle libre entre la tumeur primitive et la métastase (mois)			
	≤ 2 ans	6,1 [4,6- 9,6]	
	> 2 ans	4,3 [3,7- 5,1]	ns
Traitements antérieurs			
	Chimionœives	12,6 [8,5- 14,7]	
	Prétraitées	8,7 [4,9- 9,1]	ns

ns : différence non significative

II.3.5. TEMPS JUSQU'À PROGRESSION

- Définie comme la médiane du temps de la maladie depuis la première perfusion jusqu'à progression documentée.
- Dans le bras : FAC 50, la durée médiane du temps jusqu'à progression est de 7,1 mois (IC95% [6,0- 9,1])
- L'évaluation du temps jusqu'à progression en fonction des variables n'a pas montré de différence statistiquement significative.

II.3.6. SURVIE

La médiane de survie est de 16,8 mois (IC95% [13,3- 19,8])

L'évaluation de la survie en fonction des variables étudiées n'a pas montré de différence statistiquement significative.

II.3.7. EVALUATION DE LA TOLERANCE A LA CHIMIOOTHERAPIE

II.3.7.1. Toxicité hématologique

La toxicité hématologique est le principal critère limitant de tout protocole de chimiothérapie. Elle est dominée par la neutropénie de faible grade dans la moitié des cas. Les autres toxicités hématologiques anémie, thrombopénie sont moins fréquentes et sont principalement de grade 1 et 2. (Tableau LXVI)

Tableau LXV : Toxicité hématologique dans l'association 5-Fluorouracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Type de toxicité / Grade OMS	Patientes	
	n	%
Neutropénie 1,2	23	46,9
Neutropénie 3,4	15	30,6
Thrombopénie 1,2	2	4,1
Thrombopénie 3,4	3	6,1
Anémie 1,2	45	91,8
Anémie 3	1	2,0

II.3.7.2. Toxicité non hématologique

La toxicité non hématologique est dominée principalement par la toxicité digestive à savoir les nausées et vomissements qui sont de faible grade.

La stomatite, mucite et les diarrhées sont moins fréquentes.

La notion d'anorexie et asthénie est retrouvée chez pratiquement 50 % des patientes.

L'alopécie est retrouvée chez toutes nos patientes.

On ne signale aucune réaction allergique, ni œdème de la face, ni chute de la fraction d'éjection ventriculaire à moins de 50%.

**Tableau LXVI : Toxicité non hématologique dans l'association
5-Fluorouracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide**

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Type de toxicité / Grade OMS	Patientes	
	n	%
Nausées 1,2	38	77,5
Nausées 3,4	11	22,4
Vomissements 1,2	28	59,6
Vomissements 3,4	12	24,5
Diarrhées 1,2	9	18,4
Diarrhées 3,4	8	16,3
Stomatite 1,2	8	16,3
Stomatite 3,4	3	6,1
Mucite 1,2	11	22,4
Mucite 3,4	0	—
Alopécie 1,2	23	46,9
Alopécie 3,4	26	53,0
Anorexie 1,2	12	23,1
Anorexie 3,4	4	8,1
Asthénie 1,2	17	34,7
Asthénie 3,4	1	2,0

II.3.8. EVALUATION DU BÉNÉFICE CLINIQUE

L'évaluation du bénéfice clinique en fonction du statut OMS, du poids et de la symptomatologie, montre qu'il y a une amélioration de la symptomatologie et du statut de performance dans plus de la moitié des cas et une stabilité du poids de la majorité des patientes.

Tableau LXVII : Evaluation du bénéfice clinique dans l'association 5-Fluorouracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Variables	n	%
OMS		
Amélioration	22	44,9
Stabilité	17	34,7
Poids		
Gain \geq 5 %	4	8,1
Stabilité	42	85,7
Symptomatologie		
Amélioration	17	34,7
Stabilité	11	22,4

II.3.9. SUIVI

Dans le bras 2 : FAC50, sur un total de 49 patientes, nous avons noté 14 récidives soit 28,5%.

II.3.10. DECES

Nous déplorons 25 décès, soit 51,0%. L'analyse en fonction des variables étudiées montre des différences statistiques significatives chez les patientes âgées de plus de 50 ans avec des récepteurs hormonaux positifs.

Tableau LXVIII : Caractéristiques des décès dans l'association 5-Fluorouracile/Doxorubicine/Cyclophosphamide
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

	n	%	p
Age (ans)			
Médiane	47		
≤ 50	19	38,7	
> 50	6	12,2	0,02
Statut des récepteurs			
RE+ et/ou RP+	14	28,6	
RE-/RP-	5	10,2	0,02
Envahissement métastatique			
unique	16	32,6	
Multiple	9	18,3	ns
Traitements antérieurs			
Chimionaires	12	24,5	
Prétraitées	13	26,5	ns

ns : différence non significative

II.4. Etude comparative des deux associations Gemcitabine/doxorubicine versus 5Fluorouracile /Doxorubicine/Cyclophosphamide

II.4.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES

Dans notre étude, 101 patientes répondant à nos critères de sélection ont été répertoriées, au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen sur une période de trois ans (janv. 2008 à déc. 2010) et se répartissent en 2 groupes :

- 52 patientes (51,5%) dans le bras GA : gemcitabine-doxorubicine, et qui sont évaluables pour la réponse tumorale et la tolérance au traitement.
- 49 patientes (48,5%) dans le bras FAC50 : 5Fluorouracile, Doxorubicine, cyclophosphamide, évaluables pour la réponse tumorale et la tolérance au traitement.

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion (âge, âge pubertaire, statut ménopausique, intervalle libre, index de performance, le type d'envahissement métastatique et le nombre de patientes prétraitées) étaient comparables entre les deux groupes.

Les deux bras étaient différents sur le statut des récepteurs hormonaux positifs plus important dans le bras GA, ainsi que l'envahissement métastatique multiple.

Par manque de moyens, le statut HER-2 n'a été connu tardivement que pour seulement 3 patientes du groupe 1 (5,7%) contre 3 patientes du groupe 2 (6,1%). La surexpression d'HER-2 est similaire dans les deux groupes.

Les caractéristiques des patientes des 2 bras de notre étude sont résumées au tableau LXIX.

Tableau LXIX : Caractéristiques des patientes des 2 bras de l'étude (GA vs FAC50)
Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Caractéristiques	GA		FAC50		p
	n	%	n	%	
Nombre total de patientes	52		49		
Age (ans)					
Médiane	45		48		
≤ 50	38	73,1	34	69,4	ns
> 50	14	26,9	15	30,6	ns
Age pubertaire					
Médiane	14		13		
≤ 12	11	21,2	14	28,6	ns
> 14	41	78,8	35	71,4	ns
Statut ménopausique					
AG+	36	69,2	33	67,3	ns
Ménopausées	16	30,8	16	32,7	ns
Intervalle libre entre la tumeur primitive et la métastase (mois)					
Médian	14		13		
≤ 2 ans	9	17,3	8	16,3	ns
> 2 ans	10	19,2	12	24,5	
Statut des récepteurs					
RE+ et/ou RP+	28	53,8	16	32,6	0,03 ^s
RE-/RP-	22	42,3	25	51,0	ns
Surexpression d'HER-2					
HER2+	3	5,7	3	6,1	ns
Statut de performance					
0-1	43	82,7	42	85,7	ns
≥ 2	9	17,3	7	14,3	ns
Envahissement métastatique					
Unique	24	46,1	34	65,4	ns
Multiple	28	53,9	15	30,6	0,01
Prétraitement					
Chimionaiïves	21	40,4	23	46,9	ns
Prétraitées	31	59,6	26	53,1	ns
Type d'envahissement métastatique					
Viscère seul	24	46,1	15	30,6	ns
Viscéral + un autre site	18	34,6	21	42,8	
Viscéral + deux autres sites	8	15,4	10	20,4	
Tissus mous+os (non viscéral)	2	3,8	3	6,1	

ns : différence non significative ; s : différence significative

II.4.2. EXPOSITION AUX TRAITEMENTS

Sur les 101 patientes randomisées, un total de 1169 cures a été administré, avec des médianes comparables dans les 2 groupes.

Les patientes du bras GA ont reçu 99 % de la dose prévue, alors que les patientes du bras FAC50 ont reçu 100% de la dose prévue.

L'intervalle entre les cycles a été respecté dans les deux bras.

Pour les reports de cycles, la médiane du bras GA est de 2,5 (extrêmes 1-9) et 2,2 pour le bras 2 (avec des extrêmes de 1-5) la différence n'est pas significative.

II.4.3. ANALYSE COMPARATIVE DE L'EFFICACITE

II.4.3.1. Taux de réponse objective

Une amélioration statistiquement significative ($p=0,03$) a été retrouvée en faveur du bras GA pour les taux de réponse objective globale, 61,5% vs 40,8%. Au risque alpha de 5% l'hypothèse nulle a été rejetée, la différence delta entre les deux taux est de 20,7%.

On note aussi que le nombre de stabilités est significativement augmenté dans le bras FAC50 vs GA ($p=0.03$)

Tableau LXX : Taux de réponse aux traitements des 2 bras de l'étude (GA vs FAC50)

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Réponses	GA (n=52)		FAC50 (n=49)		p
	n	%	n	%	
Réponse complète	8	17.3	5	10,2	ns
Réponse partielle	24	40.4	15	30,6	ns
Stabilité	12	21.0	20	40,8	0,03 ^s
Progression	10	19.2	9	18,4	ns
Taux de réponse globale (RC+RP)	32	61.5	20	40,8	0,03 ^s

ns : différence non significative s : différence significative

L'appréciation du taux de réponse objective en fonction des variables connues pour leur valeur pronostique a montré que la différence entre les deux traitements est statistiquement significative chez les patientes ayant un âge inférieur ou égal à 50 ans avec des récepteurs hormonaux positifs.

Tableau LXXI : Taux de réponse objective en fonction des caractéristiques à l'inclusion des 2 bras de l'étude (GA vs FAC50)

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Caractéristiques	GA		FAC		p
	n	%	n	%	
Age (ans)					
Médiane		45		47	
≤ 50	25	48,1	12	24,5	0,01 ^s
> 50	7	13,4	9	18,4	ns
Statut ménopausique					
AG+	21	40,1	14	28,6	
Ménopausées	11	21,1	9	18,4	ns
Statut des récepteurs					
RE+ et/ou RP+	19	36,5	6	12,2	0,004 ^s
RE-/RP-	13	25,0	17	34,7	ns
Statut de performance					
0-1	28	53,8	21	42,8	ns
≥ 2	4	7,7	2	4,1	ns
Envahissement métastatique					
Unique	16	30,7	16	32,6	ns
multiple	8	15,4	7	14,3	ns

ns : différence non significative s : différence significative

II.4.3.2. Etude comparative des durées de réponse

L'étude comparative des durées de réponse avait montré une différence significative entre les deux bras, durée de réponse médiane GA : 8,1 mois (IC95% [6- 13]) vs FAC 50 : 6,5 mois (IC95% [5,5- 9], $p= 0,03$ Test du Log-rank)

II.4.3.3. Etude comparative des temps jusqu'à progression tumorale

L'analyse de la médiane du temps jusqu'à progression a permis de mettre en évidence une amélioration statistiquement significative en faveur du bras GA. ($p= 0,03$ Test du Log-rank). Dans le bras GA, la durée de réponse médiane jusqu'à progression est 8,9 mois (IC95% [7- 13]) vs FAC 50 : 7,1 mois (IC95% [6- 9]).

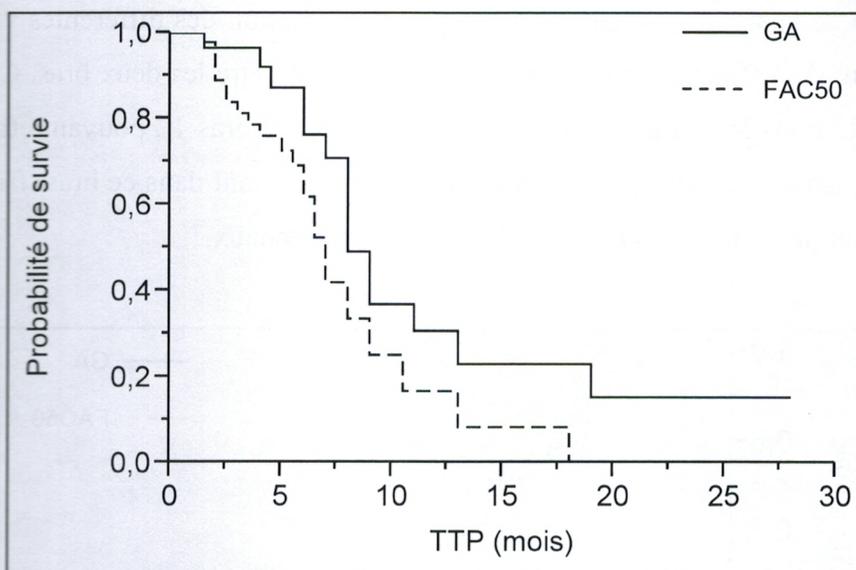


Figure 29 : Comparaison des courbes de temps jusqu'à progression des 2 bras de l'étude (GA vs FAC50)

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

II.4.3.4. Etude comparative des médianes de survie

La durée de survie, témoin le plus important de l'efficacité d'un traitement, n'est pas toujours rapporté dans les études de phase III.

Dans notre étude, la médiane de survie n'est pas statistiquement différente entre les deux bras du traitement ($p=0,98$).

Dans le bras GA, la survie médiane est de 18,0 mois (IC 95% [11,5- 22,5]) versus 16,8 mois dans le bras FAC50 (IC 95% [13,3- 19,8]).

L'analyse de la survie globale à 1 an de suivi en fonction des différentes variables, n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux bras. Cependant au delà de 22 mois la courbe de survie s'améliore pour le bras 1 ; pouvant être en rapport avec l'expression des récepteurs hormonaux plus important dans ce bras, facteur de bon pronostic et prédictif de réponse aux traitements hormonaux.

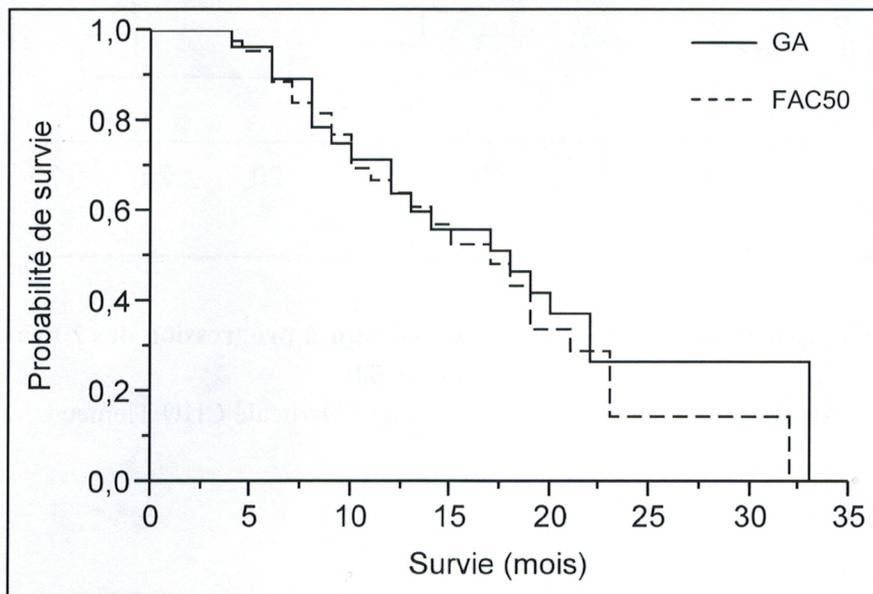


Figure 30 : Comparaison des courbes de survie globale des 2 bras de l'étude (GA vs FAC50) Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

II.4.4. ETUDE COMPARATIVE DU BENEFICE CLINIQUE

L'étude du bénéfice clinique en fonction du statut OMS du poids et de la consommation d'antalgiques a montré qu'il y'avait une diminution statistiquement significative de la consommation d'antalgiques dans le bras GA.

Tableau LXXII : Etude comparative du bénéfice clinique des 2 bras de l'étude (GA vs FAC50)

Année 2008-2010. Service d'Oncologie Médicale CHU Tlemcen

Variables	GA (n=52)		FAC50 (n=49)		p
	n	%	n	%	
OMS					
Amélioration	30	57,7	22	44,9	ns
Stabilité	12	20,1	17	34,7	ns
Poids					
Gain \geq 5 %	9	17,3	4	8,1	ns
Stabilité	43	82,7	42	85,7	ns
Symptomatologie					
Amélioration	29	55,7	17	34,7	0,03 ^s
Stabilité	8	15,4	11	22,4	ns

ns : différence non significative

s : différence significative

II.4.5. ETUDE COMPARATIVE DES TOXICITES

La myélosuppression a été l'effet toxique hématologique le plus important. L'incidence des neutropénies, des anémies et des thrombopénies, tout grade confondu était sans différence significative.

L'incidence de l'alopecie était statistiquement augmentée dans le bras FAC50 (p=0,03)

Tableau LXXIII : Etude comparative des toxicités de haut grade dans les 2 bras de l'étude GA vs FAC50
Service d'Oncologie Médicale CHU de Tlemcen

Toxicité grade 3 et 4	GA		FAC		p
	n	%	n	%	
Hématologique					
Neutropénie	12	23,1	15	30,6	ns
Thrombopénie	1	1,9	3	6,1	ns
Anémie	2	3,8	1	2,0	ns
Non hématologique					
Nausées	9	17,3	11	22,4	ns
Vomissements	7	13,4	12	24,5	ns
Diarrhées	5	9,6	8	16,3	ns
Stomatite	4	7,7	3	6,1	ns
Mucite	3	5,7	0	—	ns
Alopecie	17	32,7	26	53,1	0,03 ^s
Anorexie	2	3,8	4	8,2	ns
Asthénie	1	1,9	1	2,0	ns
Réaction cutanée	0	—	0	—	
Réaction allergique	0	—	0	—	
Syndrome grippal	0	—	0	—	

ns : différence non significative s : différence significative

Conclusion

L'association gemcitabine paraît plus efficace que l'association 5-Fluorouracile Doxorubicine cyclophosphamide en première ligne métastatique.

Cette efficacité a été significative en termes de taux de réponse objective, de durée de réponse et de temps médian jusqu'à progression, mais sans différence statistiquement significative en survie globale à un an. Le profil de toxicité rapporté était acceptable dans les deux bras.

D. DISCUSSION

Notre étude porte sur une série de 101 patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein au stade métastatique, réparties en 2 bras :

- 52 patientes du bras 1 : GA : Gemcitabine- Doxorubicine
- 49 patientes du bras 2 : FAC 50 : 5Fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide

La discussion de nos résultats se fait en deux parties :

- A- Une analyse des caractéristiques épidémiologiques de la population des deux séries
- B- Une analyse comparative des deux protocoles thérapeutiques.

A- Pour la première partie, les deux groupes étudiés au CHU de Tlemcen sont comparables quant à leurs critères d'inclusion.

Résultats de l'étude du profil épidémiologique

Chez nos 101 patientes, 52 pour le bras 1 et 49 pour le bras 2.

Dans notre étude,

L'âge l'âge moyen des patientes est 47,46 ans (extrêmes : 26-71 ans), ce qui est similaire à l'âge moyen au diagnostic des différents registres algériens [2, 36, 63, 69].

Plus de 50% des cancers dans notre série se sont manifestés à un âge relativement jeune avant 50 ans, alors que dans les pays occidentaux seulement 15 % des cancers surviennent avant 45 ans .[87]

Cet âge est précoce par rapport à celui des pays occidentaux [83, 87].

L'âge moyen au premier mariage est de $20,7 \pm 5,1$ ans, les extrêmes étant de 14 à 40 ans.

Niveau d'instruction : La majeure partie des femmes de notre série (89,1%), était des femmes au foyer, dont 44,6% étaient analphabètes. La majorité de nos patientes sont d'origine urbaine (72,3%) ces résultats différents de ceux de la femme occidentale, qui est plutôt de niveau socioéconomique élevé [284].

Niveau socioéconomique : dans notre étude, 74,2% des patientes ont un niveau socioéconomique moyen, et 61,4% des patientes sont mariée.

L'âge moyen de la ménarchie est de $13,7 \pm 1,5$ ans (extrêmes 11- 18 ans) 25 % des patientes ont eu une ménarchie précoce (< 13 ans). Selon la littérature, le risque relatif est de plus de 20% chez les femmes ayant eu leurs premières règles avant 12 ans, par rapport à celles ayant eu après 14 ans et que les conditions socioéconomiques conditionnent fortement l'âge de la ménarchie [265].

L'âge moyen à la première grossesse est de $22,1 \pm 4,7$ ans (extrêmes 15-41 ans) chez les 80 patientes qui ont enfanté (79.2%) la première grossesse à terme était précoce (≤ 30 ans) chez 93.8%. ce qui constitue un facteur protecteur. Dans notre série, la parité moyenne est de 3.2 enfants vivants avec des extrêmes de 0 à 12. La majorité des patientes sont des paucipares (38,6%) avec 23 patientes nullipares, dont quatre présentaient une stérilité primaire, selon la littérature. Le risque est supérieur chez les nullipares, il est augmenté de 50% si la première grossesse survient après 30 ans, le risque diminue de 7% par enfant, à partir du deuxième enfant [266-272].

L'allaitement : l'allaitement suffisant est un facteur protecteur contre le cancer du sein [266-272], mais malheureusement il était absent ou insuffisant chez 99 patientes (98%)

La majorité des patientes (68,3%) avait une activité génitale et 31.7% étaient ménopausées. Le RR est de + 50% chez celles ayant eu leur ménopause à 55 ans ou plus par rapport à celles l'ayant eu avant 45 ans. [265]

Deux patientes (2%) avaient des antécédents de mastopathie bénigne, cependant aucune de nos patientes n'a subi de mammographie de dépistage.

Selon l'IMC (indice de masse corporelle) : La majorité des patientes de notre série sont en surpoids ou présentent une obésité.

Comme il a été démontré, 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 préménopausiques [265, 266, 268].

Les antécédents familiaux de cancer : Dans notre série, 36 patientes (35,6%) avaient des antécédents familiaux de cancer du sein, dont 18 au 1^{er} degré et 18 au second degré.

Du fait de l'absence d'une politique de dépistage dans notre pays, les lésions précancéreuses du sein ne sont pas décelées précocement.

L'étude génétique ne pouvant être réalisée à notre niveau, la comparaison avec les données de la littérature n'a pas été faite.

Le motif de consultation

La symptomatologie à l'admission : 52 patientes sur les 101 étaient symptomatiques à l'admission soit 51,5 %. La découverte d'un nodule mammaire, constitue le motif le plus fréquent (85,1%), isolé chez 30 patientes, ou associé à des mastodynies chez 11 patientes, à des adénopathies axillaires chez 12 patientes, à des douleurs osseuses chez 3 patientes. Ces données rejoignent celles de la littérature.

Le délai entre la tumeur primitive et la métastase : les métastases étaient synchrones chez 78 patientes (77,2%) et métachrones chez 23 patientes (22,8%) avec un délai moyen de $14,4 \pm 4,7$ mois (Extrême de 6- 168 mois).

Le délai moyen entre le diagnostic de métastases et l'inclusion était de $11,9 \pm 8,3$ jours (0-180 j)

L'état général (OMS) : 84,2% de nos patientes étaient en OMS0/1, et 15,8% en OMS2.

Siège de la tumeur primitive :

Dans notre série le sein gauche est le plus atteint retrouvé chez 51 patientes soit 50,5%, le sein droit chez 37 patientes soit 36,6%, et atteinte des deux seins chez 13 patientes soit 12,9%. Ces données rejoignent ceux de la littérature. La répartition selon le quadrant retrouve une prédominance de l'atteinte des quadrants externes.

La classification TNM

Le cancer initial est classé initialement : 25 cas de T4N2, 9 cas de T4N1, et 6 cas pour T4N3. 39,6 % des patientes étaient au stade T4 avec envahissement ganglionnaire, la taille tumorale et l'envahissement métastatique constituent des facteurs prédictifs de l'évolution métastatique.

Les métastases : La localisation osseuse retrouvée chez 69 cas soit 68,3% vient au premier rang des localisations métastatiques, suivie des localisations pulmonaires et hépatiques. L'atteinte des sites viscéraux est retrouvée chez 94 patientes soit 93,1%. Le nombre moyen de métastases est de 1,6 des extrêmes allant de 1 à 5. L'atteinte viscérale constitue une forme agressive de la maladie métastatique.

57 patientes ont reçu un traitement antérieur, parmi elles 38 patientes (37,6%) prétraitées par chimiothérapie. Les traitements adjuvants ont une influence certaine sur le choix du protocole, notamment sur la dose des anthracyclines reçues.

Le type histologique le plus fréquent dans notre étude est le carcinome canalaire infiltrant retrouvé chez 62 patientes 61.4% de grade histopronostique II le plus fréquent retrouvé chez 55 patientes soit 54.5%, et 46,5% avaient des RE/RP négatifs et le marqueur tumoral Ca15.3 était augmenté chez 42 patientes (41,6%)

Les deux bras étaient différents sur le statut des récepteurs hormonaux positifs plus important dans le bras GA, ainsi que l'envahissement métastatique multiple.

Par manque de moyens chez 06 patientes, le statut HER2 au niveau de la tumeur primitive n'a été connu que tardivement, 3 patientes du groupe 1 (5,7%) contre 3 patientes du groupe 2 (6,1%). La surexpression d'HER-2 est similaire dans les deux groupes.

Tableau LXXIV : Facteurs cliniques et histologiques prédictifs de l'évolution métastatique dans notre population d'étude

Facteurs	Patientes %	Poids pronostique*
Facteurs cliniques		
Age ≤ 40	71,3	+++
Taille tumorale T4	44,5	+++
Envahissement ganglionnaire N2, N3	55,4	+++
Facteurs histopathologiques		
Taille tumorale T3, 4	59,4	+++
N+	82,1	+++
Grade SBR II, III	74,2	+++
RE/RP-	46,5	++

* Poids pronostique selon les données de la littérature

B- Une analyse de chaque protocole thérapeutique avec ses taux de réponse, temps jusqu'à progression et leur survie globale respectives

Les facteurs pronostiques dans notre série à savoir l'âge jeune, stade de la maladie, envahissement ganglionnaire, grade histopronostique sont majoritairement retrouvés dans notre étude.

Concernant les facteurs pronostiques, nos résultats se rapprochent des données de la littérature.

Administration de la chimiothérapie

Nous avons administrés 612 cures soit 301 cycles de chimiothérapie avec un nombre moyen de $11,7 \pm 3,5$ cures par patiente, la médiane est de 12 avec des extrêmes de 6 à 18.

La dose intensité médiane de gemcitabine est de $817.3 \text{ mg/m}^2/\text{semaine}$, avec réduction de dose chez 5 patientes et sans réduction de dose pour la doxorubicine.

Selon les recommandations de l'« european society of medical oncology » (ESMO, 2012) et de la NCCN sur les cancers du sein métastatiques, la gemcitabine peut être utilisée en monothérapie ou en combinaison avec le paclitaxel (AMM 2008)

L'étude de phase II de A. Bensalem, (2004) a évalué l'association Gemcitabine-doxorubicine en 1^{ère} ligne dans le cancer du sein métastatique et dont les résultats étaient très satisfaisants avec des réponses objectives dans 84,1% et une toxicité acceptable.

Une deuxième étude en phase III réalisée en 2007 par Y. Beldjilali comparant la Gemcitabine-doxorubicine au protocole doxorubicine-cyclophosphamide dans le traitement du cancer du sein en 1^{ère} ligne métastatique. et qui a porté sur 109 patientes, 55 randomisées dans le bras GA, et 54 dans le bras CA60, l'âge moyen est de $45 \pm 2,6$ ans le type histologique prédominant était le carcinome canalaire infiltrant (89%). 53% des patientes étaient prétraité par des anthracyclines en situation adjuvante, et 38% étaient chimionaves. La majorité des patientes (94,5%) a présenté des sites métastatiques viscéraux isolés ou associées à d'autres types de métastases. Les récepteurs hormonaux RE/RP, étaient négatifs chez 57%, positifs chez 38%. L'association gemcitabine –doxorubicine paraît plus efficace que l'association cyclophosphamide-doxorubicine Avec une meilleure efficacité, en termes de réponses objectives 55% versus 34% ($p=0,032$), en durée de réponse (12 mois vs 9,9 mois) ($p=0,03$), et en temps jusqu'à progression (13,31 vs 8,13 mois) ($p=0,001$), mais sans différence en survie globale (17,15 vs 12,15 mois)($p=0,25$).

Tableau XXIV : Essais randomisés de phase II et III étudiant la combinaison Gemcitabine-anthracyclines

Auteur	Type d'étude	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation	Toxicité
Fabi A. 2006 [192]	Phase II N=50 Prétraitées	Caelyx® 25mg/m ² J1 + Gemcitabine 800 mg/m ² J1 et J8 q 3s.	RO= 47,8 % Durée médiane réponses : 7 mois TTP : 7 mois Taux de survie à 1 an : 79,4 %	Bien tolérée
Rivera E. 2003 [193]	Phase II N=49 1 ^{ère} ligne M+	Caelyx® (24mg/m ² J1) + Gemcitabine (800 mg/m ² J1 et J8 q 3s).	RO = 52 % Durée médiane réponses : 5,6 mois TJP : 4,5 mois Survie globale : 16,1 mois	Bien tolérée
Levin et al. 2002 [194]	Phase II N=49 1 ^{ère} ligne	cyclophosphamide-doxorubicine-gemcitabine	RO = 89 %	Bien tolérée Apport de G-CSF
Sanchez-Rovira et al [195]	Phase II N=41 1 ^{ère} ligne	Doxorubicine (30 mg/m ² à J1) Paclitaxel (135 mg/m ²) et Gemcitabine (2500 mg/m ²) J2, / 14 jours.	Taux de réponse 80,4 % Survie médiane : 27 mois TTP : 15 mois	Importante : Neutropénie grade 3,4. et une neutropénie fébrile ↓ FEVG de 10 à + 20 %
Adamo 2008 [316]	Phase II N= 71 1 ^{ère} ligne métastatique	Caelyx ® 25 mg/m ² à J1 suivi par gemcitabine 800 mg/m ² à J1 et J8 toutes les 3 semaines 64 patientes évaluables	Réponse globale : 39,1 % Réponse complète : 12,5 % Réponse partielle : 26,6 % Maladie stable : 46,9 % Bénéfice clinique 85,9% Temps médian jusqu'à progression : 11 mois Survie globale : non atteinte ; taux à 1 an : 79 % ; taux à 2 ans : 61 %	Neutropénie grade 3 et 4 : 24,6 % Syndrome mains-pieds grade 3-4 8,6 % Mucites grade 3-4 : 11,6 % Toxicité cardiaque grade 2 : 1 cas
Ulrich-pur 2007 [317]	Phase II N= 34 27 patientes ont reçu les traitements de l'étude en 2 ^{ème} ligne, 5 en 3 ^{ème} ligne, et 2 patientes en 4 ^{ème} ligne.	Caelyx® : 24 mg/m ² à J1 plus gemcitabine 800 mg/m ² à J1 et J8, plus G-CSF. La chimiothérapie a été administrée toutes les 3 semaines	Réponse globale : 26 % Réponse partielle : 9 patients/34 Maladie stable : 41 % Progression de la maladie : 24 % Temps médian jusqu'à progression : 7,5 mois Survie globale médiane : 15 mois	3 patients non évaluables pour la réponse en raison d'une réaction anaphylactique après le 1er cycle de traitement et une thrombocytopénie prolongée Toxicité la plus fréquente : myélotoxicité toxicités non hématologiques modérées
Bensalem A. 2004 [31]	Phase II N=49 1 ^{ère} ligne métastatique	Gemcitabine-1250 mg/m ² doxorubicine 25mg/m ² J1-J8 q 3s	RO=84,1%	Bien tolérée
Beldjilali Y. 2007 [284]	Phase III N=55 GA N=54 CA60 1 ^{ère} ligne métastatique	Gemcitabine-1250 mg/m ² doxorubicine 25mg/m ² J1-J8 q 3s vs Doxorubicine 60mg/m ² Cyclophosphamide 600mg/m ² J1-J21 q 3s	RO=55% vs 34% p=0,032 Durée médiane de réponse : 12 vs 9.9 mois p=0,03 TTP : 13,31 vs 8,13 mois p=0,001 Survie globale : 17,15 vs 12,15 mois, p=0,25	Bien tolérée
Notre série	Phase III N=52 GA N=49 FAC50 1 ^{ère} ligne métastatique	Gemcitabine-1250 mg/m ² doxorubicine 25mg/m ² J1-J8 q 3s vs 500mg/m ² +Doxorubicine 50mg/m ² Cyclophosphamide 500mg/m ² J1-J21 q 3s	RO=61,5% vs 40,8% p=0,03 Durée médiane de réponse : 8,1 vs 6,5 mois, p=0,03 TTP : 8,9. vs 7,1 mois, p=0,03 SG : sans différence p=0,98	Bien tolérée

Gemcitabine- anthracyclines : L'association des deux antimitotiques, a été étudiée en phase I et II, en première ligne métastatique. Ces deux produits appartiennent à des classes thérapeutiques différentes, leur association suppose donc une potentialisation de leurs effets thérapeutiques. Leurs métabolismes étant différents notamment sur la toxicité cardiaque des anthracyclines ne risque pas d'être majorée par la gemcitabine.

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 gemcitabine-doxorubicine, et encore plus à l'absence d'études comparant les deux bras.

Les résultats de l'efficacité de l'association gemcitabine-doxorubicine de notre étude restent comparables aux données de la littérature, en termes de taux de réponse objective (26-84%), de temps médian jusqu'à progression (4,5- 16,5 mois) et de médiane de survie (15-27 mois) (Tableau XXIV)

Cette efficacité de la gemcitabine serait due à son mécanisme d'action multifactoriel, et l'association des deux antimitotiques (gemcitabine-doxorubicine), a été étudiée en première ligne métastatique. Ces deux produits appartiennent à des classes thérapeutiques différentes, leur association suppose donc une potentialisation de leur effet thérapeutique. Leur métabolisme étant différent notamment sur la toxicité cardiaque des anthracyclines ne risque pas d'être majoré par la gemcitabine.

En comparant nos résultats à ceux de Bontebal et al., nous remarquons que nos taux de réponse des 2 bras sont meilleurs, alors que les temps jusqu'à progression sont similaires, avec une toxicité majorée des taxanes. (Tableau LXXVI)

Tableau LXXVI : Différents Essais phase II et III de Gemcitabine- taxanes

Auteurs, année	Type essai	Ligne de traitement et/ou traitement antérieur	Bras de traitement (dose en mg/m ²)	Nbre de patiente s/bras	Taux de RO (RC+RP)	SSP ou TJP	SG	Toxicités, crossover, remarques
Chan et al, 2009 [295]	Phase III GMZ+DT X vs	65% 1 ^{ère} ou 35% 2 ^{ème} ligne Echec anthracyclines	-GD : GMZ1000J1J8+ DTX75 -CD : CAP2500+DTX75	305 305	32% 32% ns	8,05 mois 7,98 mois p=0,121	19,29 mois 21,45 mois ns	-Toxicités hématologiques GIII-V : 78 % GD vs 66% CD ; -Diarrhées, MUC, SMP, 2 décès toxiques dans CD
Albain et al., 2008 [296]	Phase III PTX± GMZ	1 ^{ère} ligne Exposition anthracyclines	-GMZ1250J1J8+PTX175 -PTX 175	266 263	41,4% 26,2% p=0,0002	6,14moi s 3,98moi s p=0,000 2	18,6moi s 15,8moi s p=0,048 9	-5% NF dans bras GMZ+PTX vs anthracyclines -CO 16,6 % ptx → GMZ
Bontebal et al, 2005 [318]	Phase II/III DOX+DTX vs FAC		-DOX50+DTX75 -FAC : DOX 50+ 5FU 500 + CPM 500	109 107	58% 37 % p=0,003	8,0 mois 6,6 mois p=0,004	22,6 mois 16,2 mois p=0,019	-DTX +efficace si M+viscérale -NF33% avec DTX vs 9% dans FAC ; 2 décès toxiques avec DTX -CO : 67% FAC → taxanes
Notre série	Phase III GA/FAC50	1 ^{ère} ligne	-GA1250J1+DOX25mg/m ² JJ8 -FAC50 : 5FU 500+DOX50 +CPM500	52 49	61,5% 40,8% p=0,03	8,1vs 6,5 p=0,03	18,0 mois 16,8 mois ns	Profil de toxicités acceptable

Concernant la toxicité thérapeutique dans les deux protocoles (GA vs FAC50), la neutropénie a été l'effet secondaire le plus important, avec 23,1% vs 30,6 de grade 3 et 4. L'anémie de grade 3 a été retrouvée dans 3,8% vs 2 %. La thrombopénie de grade 3 et 4 a été notée dans 1,9% vs 6,1 %. L'alopécie de haut grade a été le plus important effet toxique non hématologique, notamment dans le bras 2. (Tableau LXXVIII)

Tableau LXXVII : Toxicité de haut grade (grade 3 et 4) dans les différentes études de l'association

Toxicité(%)	Auteurs, Année	Adamo V. 2008 [316]	Beldjilali Y. 2007[284]		Notre série	
		Caelyx Gem (%)	GA (%)	AC60 (%)	GA (%)	FAC50 (%)
Neutropénie		24,6	7,5	10	23,1	30,6
Syndrome mains-pieds		8,6				
Anémie		–	5,5	6	3,8	2,0
Thrombopénie		–	2	5	1,9	6,1
Nausées		–	10	20	17,3	22,4
Vomissements		–	8	25	13,4	24,5
Stomatite		11,6	7	2	7,7	6,1
Diarrhée		–	4	10	9,6	16,3
Alopécie		–	60	80	32,7	53,1
Anorexie		–	4	8	3,8	8,2
Asthénie		–	1	6	1,9	2,0

Le traitement chirurgical dans notre série comportait une chirurgie de propreté chez 5 patientes dans le bras 1 et 3 patientes dans le bras 2, et une métastasectomie hépatique chez 2 patientes dans le bras 1 et une patiente dans le bras 2.

Nous tenons à signaler deux réponses histologiques sur la tumeur primitive, une dans le bras GA et une dans le bras FAC50. Ainsi qu'une résection des nodules sous-cutanés dans le bras 1.

L'hormonothérapie est prescrite chez 14 patientes du bras 1 et 13 patientes du bras 2. Les biphosphonates sont prescrits chez toutes les patientes présentant des métastases osseuses soit 30 patientes du bras 1 (61,2%) et 36 patientes du bras 2 (73,4 %).

Dans les cas d'échec au protocole GA, nous avons préconisé un changement de protocole tout en tenant compte des différents paramètres (liés à la patiente et aux facteurs pronostiques et prédictifs à la réponse au traitement).

Cependant, les résultats auraient pu être meilleurs si le dosage de l'HER2 a été fait initialement et d'autant plus que sa surexpression est un facteur prédictif de réponse à une thérapie ciblée.

E. CONCLUSION

Le cancer du sein métastatique est une maladie incurable et constitue la phase ultime d'un cancer du sein primaire dans 30% des cas. La prise en charge thérapeutique à ce stade est complexe et a évolué depuis les années 1990 avec l'arrivée de nouvelles chimiothérapies antinéoplasiques, améliorant la survie globale des patientes.

Afin d'améliorer les résultats des traitements des cancers du sein métastatique en termes de tolérance, survie sans progression et survie globale, nous évalué les taux de réponse et comparé la survie sans progression, la survie globale ainsi que la toxicité médicamenteuse, par un essai randomisé de phase III, comparant deux schémas thérapeutiques : Gemcitabine-doxorubicine versus 5 Fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide (protocole standard en 1^{ère} ligne métastatique dans le traitement du cancer du sein), réalisé entre janvier 2008 et décembre 2010. Un échantillon de 101 patientes, avec un cancer du sein métastatique.

52 randomisées dans le bras 1 : GA et 49 dans le bras 2 : FAC50.

L'âge moyen au diagnostic, est relativement jeune par rapport à la population occidentale. L'expression des récepteurs hormonaux semble être un facteur de bon pronostic et prédictif au traitement hormonal.

L'association Gemcitabine-Doxorubicine plus efficace que l'association 5Fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide, en termes de réponses objectives 61,5% versus 40,8% ($p=0,03$), en durée de réponse (8,1 mois versus 6,5 mois, $p=0,03$) et en temps jusqu'à progression (8,9 versus 7,1 mois, $p=0,03$).

Nous ne relevons pas de différence significative entre les deux groupes concernant la survie globale ($p=0,98$).

Le profil de toxicité rapporté pour les deux protocoles est acceptable, sans effets secondaires majeurs. Les principales toxicités restent la neutropénie, l'alopecie et la toxicité digestive à type de nausées/vomissements.

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

La chimiothérapie devrait être une approche personnalisée adaptée à chaque patiente et à chaque phase de la maladie.

Le bénéfice/risque de la chimiothérapie, en termes de survie et de qualité de vie, doit être évalué à chaque étape.

Selon les résultats de notre étude, le protocole Gemcitabine-doxorubicine reste aussi efficace que le protocole standard avec un meilleur profil de tolérance notamment chez les patientes multimétastatiques, multi-tarées et âgées.

Dans un avenir proche, il sera impératif de personnaliser le traitement en fonction du profil moléculaire de la tumeur primitive et de ses métastases.

F. BIBLIOGRAPHIE

- 1 Delozier T, Levy C. Histoire naturelle des métastases des cancers du sein suivant la localisation métastatique, la biologie de la tumeur primitive et les traitements adjuvants recus. Cours supérieur francophone de cancérologie, Nice Saint-Paul-de-Vence 7-9janvier 2010.
- 2 Bouzid K. Enquête nationale du cancer. II^{ème} journée d'oncologie Médicale de l'hôpital central de l'Armée. 23 avril 2003 Alger..
- 3 A Jemal, R.Siegel et col.Cancers statistic's 2006. C.A Cancer Journal Clinical 2006 ; 56 :106-130.
- 4 EsteveJ. Épidémiologie des cancers du sein. Données françaises. Nouvelles techniques, nouvelles thérapeutiques, nouvelles stratégies.XXV^{èmes} Journées Nationales de la Société Française de sénologie et de pathologie mammaire. Nice 17 -19 Septembre 2003.
- 5 J. Rouesse, G.A. Contesso. Le praticien face au cancer du sein. 1997.
- 6 N. Kanoun et col. Prise en charge des cancers du sein localement évolués et résultats des traitements néoadjuvants.communication orale. 2^{èmes} journées d'oncologie médicale. Hopital Militaire de l'armée. 30 Avril 2003.
- 7 Baisse de l'incidence du cancer du sein en 2005-2006 en France (un phénomène paradoxal) CNAMT et arcades.Bull.cancer 2008(1) ;11-5.
- 8 Foutenoy An, Leux C, Delacour-Billons, Allieux C, Frenel JS, Compone M, et al. Recent trends in breast cancer en France, rates in the Loire-atlantic since 2003, cancer epidemiologie. 2010 34(3):238-43.
- 9 Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer. 2005; 104 (8): 174250.
- 10 LIN nu, Bellon JR, Winer EP (2004) CNS metastasis in breast cancer .J clin oncol 22:3608-17.
- 11 Largillier R, FerreroJM, Doyen J et al, prognostic facteurs in 1038 women with metastatic breast cancer ,ann oncol 19 : 2012-9.
- 12 Insa A , Lluch A , prosper et col(1999)prognostic factors predicting survival from first recurrencein patients with metastatic breast cancer: analysisof 439 patients. Breast cancer Res treat.56:67-78.
- 13 Solomayer EF, Diel IJ,MeybergGCet al . (2000)Metastatic breast cancer: clinical course,prognosis and therapy related to the first site of metastasis. Breast cancer Res treat 59:271-8.
- 14 Falkso G,GelmanRS,Pandia KJ et al (1998) Eastern cooperative Oncology group randomized trialsof observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction traitement.J clinic oncol 16:1669-76.
- 15 Chang J, Clark GM, et al (2003).Survival of patients with metastatic breast carcinoma:importance of prognostic markers of the primary tumor.cancer 97:545-53.
- 16 Dhodapkar MV,Ingle JN,Cha SS et al (1996). Pronostics factors in ilderly women with metastatic breast cancer treated with tamoxifen : an analysis of patients enteredon four perspective clinical triald. Cancer 77:683-90.
- 17 Lu X, Kang Y(2007) organ tropism of breast cancer metastasis.J Mammery gland boil neoplasia (in press).
- 18 Largillier R ., Chamorey E, Doyen J., Courdi A., Ettore F., Maestro C., Raoust I., Lallement M., Namer M.et Ferrero JM.Evaluation des facteurs pronostiques déterminants pour la stratégie thérapeutique des patientes métastatiques après cancer du sein Evaluation de la prise en charge de 1096 patientes traitées entre 1980 et 2005 au centre Antoine Lacassagne –Nice .
- 19 Debled M.et Mauriac L. Stratégies thérapeutiques des cancers du sein métastatiques : RH+, HER2-. Hormonothérapies, chimiothérapies (mono chimiothérapie séquentielles ou poly chimiothérapies concomitantes ?

- 20 Coates A, GebSKI V, Bishop JF et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies .N England J Med317:1940-5 (1987).
- 21 Modi S, Panageas KS, Duck ET et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life ,and expenditure among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer clin oncol20:3665-73.(2002).
- 22 Ramirz AJ ,Towlston KE,LeaningMS, Richards MA, Rubens RD. Do patients with advanced breast cancer benefit from J cancer b78:1488-94,(1998).
- 23 Tannock IF,Boyd NF,Deboer G et al. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide,metotrexate, and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. J Clin oncology 6:1377-87 (1998).
- 24 Cardoso F, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group (2009) Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 20 Suppl 4: 15-8
- 25 Von Minckwitz G ,;for the breast commission of the German gynecological oncology working group(AGO)2006 evidence –based treatment of metastatic breast cancer- 2006 recommendations by the AGO breast commission . Eur j cancer42:2897-908.
- 26 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. www.nccn.org, 2010.
- 27 NICE2009 <http://guidance.nice.org.uk/CG81/guidance/pdf/English>
- 28 Singletary SE, Connolly JL (2006) Breast Cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin 56: 37-47
- 29 Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin H *et al.* (2004) Phase II multicentre randomized study of docetaxel plus epirubicine vs 5-fluorouracile plus epirubicine and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Br J Cancer 97: 1466-71
- 30 Modi S, Siedman AD (2004) Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced breast cancer. Clin Breast Cancer 4 (suppl 3): S 101-6
- 31 Bensalem A. Prise en charge du cancer métastatique : étude prospective. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université d'Oran. Année 2004.
- 32 Bendib A. Prise en charge du cancer du sein en l'an 2003. 5^{ème} journées médico-chirurgicales d'El Eulma 26 mai 2004.
- 33 Djemaa A et coll. Le cancer du sein. Expérience du centre anticancéreux de Constantine Societe Algerienne de Pathologie. Tébessa, 13 mai 2004.
- 34 Mousseur A., Bouzid K.. Cancer du sein en Algérie (états des lieux) 2011. Société d'Oncologie Médicale. CPMC Alger.
- 35 Djellali L., Bousehba A. Profil Epidemiologique des cancers. Société d'Oncologie Medicale d'Oran.
- 36 Meguenni K. Registre des cancers de la wilaya de Tlemcen .Approche étiologique et perspectives. Etude rétrospective, année 1994-1996. Thèse de doctorat en sciences médicales.
- 37 Terki K. Cancer du sein de la femme dans la wilaya de Tlemcen . Thèse de doctorat en sciences médicales. Université de Tlemcen .Annee 2003
- 38 Guttman M, Mies C, Dudycz-Sulicz K *et al.* Assessing the significance of conserved genomic aberrations using high resolution genomic microarrays. Plos Genetics 3: 1464-86. 2007.
- 39 Hacene K, Doussal VL, Rouesse J et al.Predicting distant metastases in operable breast cancer patients. Cancer 1990;66:2034-2043.
- 40 Ihemelandu CU, Naab TJ, Mezghebe HM et al. Basal cell-like (triple negative) breast cancer, a predictor of distant metastasis in African American women. The American Journal of Surgery, 2008;195: 153-158.

- 41 Sorlie T, Perou CM, Tibshirana R et al. gene expression patterns of breast carcinomas distinguishing tumor subclasses with clinical implications. PNAS 2001 ; 98: 10869-10874.
- 42 Banerjee S, Reis-Filho JS, Ashley S et al. Basal-like breast carcinomas : clinical outcome and response to chemotherapy. J Clin. Pathol., 2006;59:729-735.
- 43 Rodriguez-Pinilla SM, Sarrío D, Honrado E et al. prognostic significance of basal like phenotype and fascin expression in node negative breast carcinomas. Clin Cancer Res.2006;12(5):1533-1539.
- 44 Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al. Triple negative breast cancer : Clinical features and patterns of recurrence. Clinical Cancer research 2007; 13(15): 4429-4434.
- 45 Viale G, Rotmensz N, Maisonneuve P et al. Invasive ductal carcinoma of the breast with the triple-negative phenotype : prognostic implications of EGFR immunoreactivity. Breast Cancer Res and Treat., 2008.
- 46 Cheang MCU, Voduc D, Bajdik C et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple negative phenotype. Clin Cancer Res., 2008 ; 14:1368-1376.
- 47 Association pour la recherche en cancérologie de Saint Cloud. Historique du cancer www.arcs.asso.fr
- 48 Sapher T, Tormey Dc, Gray R et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. Journal of clinical oncology 1996; 14: 2738-46.
- 49 Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. Clinical Cancer research 2008; 14(16): 5158-65.
- 50 Porter GJ, Evans AJ, Pinder SE et al. Patterns of metastatic breast cancer carcinoma : influence of tumour histological grade. Clin Radiol., 2004; 59(12): 1094-1098.
- 51 Clavien PA, Laffer U, Torhost J et al. Gastro-intestinal metastases as first clinic manifestation of the dissemination of a breast cancer. Eur J Surg Oncol.1990; 16 : 121-126
- 52 James JJ, Evans AJ, Pinder SE et al. bone Metastases from breast carcinoma : histopathologicals-radiological correlations and prognostic features. Br J Cancer 2003; 89 : 660-665.
- 53 Luck AA, Evans AJ, Green AR et al. The influence of basal phenotype on the metastatic pattern of breast cancer. Cliniacl Oncolgy, 2008 ; 20 : 40-45.
- 54 Fulford LG, Reiss-Filho JS, Ryder K et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast : patterns of metastasis and long-term survival. Breast Cancer Res and Treat., 2007 :9(1):R4
- 55 Slimane K, André F, Delalogue S et al. Risks factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology 2004;15(11): 1640-1644.
- 56 Albiges L, André F, Balleyguier C et al. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers : highly increased incidence of brain metastases. Ann Oncol., 2005;16: 1846-1847.
- 57 Miller KD, Wheathers T, Haney LG. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer ; prevalence, predictive factors and impact overall survival. A nnals of Oncology 2003; 14(7): 1072-7.
- 58 Gabos Z, Sinha R, Hanson J et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. JCO,2006 ; 24(36) : 5658-5663.
- 59 Lin NU, Winer EP. Brain metastases : the HER2 paradigm. Clin Cancer Res. 2007 . 13: 1648-1655.

- 60 Gori S, Rimondini S, de Angelis V et al. Central nervous system metastases in HER2-2 positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab : incidence, survival and risk factors. *The Oncologist* 2007 ; 12 : 766-73.
- 61 Morrow M. Physical examination of the breast. In : Harris AL, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, eds. *Breast Diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996
- 62 Dilhuydy MH, Le Treut A, Dilhuydy JM, Kind M. The breast. In : Vanel D, Stark D, eds. *Imaging strategies in oncology*. London: Martin Dunitz Ltd; 1993. p. 145-73.
- 63 M. Hamdi Cherif, N. Sekfali et col. Données d'incidence et de survie du registre du cancer de Sétif. 1990-1997.
- 64 Forouzanfar M.H., Foreman KJ, Delossantos AM et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010 : a systematic analysis, *Lancet*, 2011.
- 65 André N, Kondjonk N, et col. *Revue de médecine science* 2005 ; 21 :175-80.12-Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 2000-2003.
- 66 *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 2000-2003*.
- 67 Estéve J. *Epidémiologie des cancers du sein données Françaises .Nouvelles techniques, nouvelles thérapeutiques, nouvelles stratégies .XXV^{èmes} Journées nationales de la société française de Sénologie et de pathologie mammaire . Nice 17-19 Septembre 2003*.
- 68 Durand M, Bonichon F, Wafflard J, Dilhuydy MH. Bilan préthérapeutique des cancers du sein. In : Rochet Y, Lagarde C, Brémond A, eds. *Cancers gynécologiques et mammaires*. Paris: Flammarion; 1986. p. 325-47. *Encyclopédie des cancers*.
- 69 Mokhtari .L, Midoun.Net col : Registre du cancer d'Oran, 13^{ème} rapport .Mars 2006(1996-2004).
- 70 Mignot L, Morvan F, Espié M. *Cancer du sein*, Doin éditeurs, 2002 p3-4 .
- 71 Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1290-302.
- 72 Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Oct;19(10):2496-502.
- 73 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997;350:1047-59.
- 74 Fournier A. *Cancer du sein: Compte rendu cours supérieur francophone de cancérologie St-Paul de Vence, 13-15 janv 2005*
- 75 Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;27:27.
- 76 Espie M, Mares P, de Reilhac P, Chevallier T, Daures JP. Breast cancer in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy: Preliminary results of the MISSION study. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(8):423-31.
- 77 Venn A, Watson L, Lumley J. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet*. 1995;346:995-1000.
- 78 Braga C, Negri E, La Vecchia. Fertility treatment and risk of breast cancer. *Human reproduction*. *Human Reproduction*. 1996;2:300-3.
- 79 Brinton L, Melton L, Malkasian. Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol*. 1989;129:712-22
- 80 Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of breast cancer after use of fertility drugs with in vitro fertilisation. *Lancet*. 1999;354:1586-90.

- 102 Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C et al. (2002) Very young women (<35years) with operable breast cancer : features of disease at presentation. *Ann Oncol* 13: 273-9
- 103 Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N et al. (2004) Breast carcinoma in elderly women : features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients . *Cancer* 101:1302-10
- 104 Mauriac L, Debled M, MacGrogan G (2005) When will more useful predictive factors be ready for use? *The Breast* 14: 617-23
- 105 P. Valagussa, M. Zambetti et col. T3b-T4 breast cancer factor affecting results in combined modality treatment . *Clin exp metastasis* – 1983;1:191-202(Medline).
- 106 Perez EA, Current management of metastasis breast cancer, *Semin Oncol*.1999;26:1-70.
- 107 Knight WA et al. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer *res* 1977; 37:4669-4671.
- 108 S Yratos, F Hacne K et al. Prognostic Value of estrogen and progesterone receptors in primary infiltrating ductal breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*1989; 25: 1233-1240.
- 109 Gusterson et al. Prognostic importance of c-erbB2 expression in breast cancer. *Biochem Biophys. Acta. Rev Cancer* 1994; 1198:165-84.
- 110 Slamon, D.J.? et al., Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2 /neu oncogène . *Science* , 1987.235(4785):p.177-82.
- 111 Wolff, A.C., et al., American Society of Clinical Oncology /College of American Pathology guidelines recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clini Oncol*, 2007.25(1):p. 118-45.
- 112 De Laurentiis, M., et al., A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2005.11(13):p.4741-8.
- 113 Perou CM, Sorlie T, Eisen MB (2000) Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 406: 747-52
- 114 Bridant J M. Marqueurs biologiques des tumeurs du sein : IGR 1996.
- 115 Clark GM, Dressler LG et al. Prediction of aneuploid as well as diploid node negative breast cancer . *Proc A mer Soc Clin Oncol*, 1991;10:49.
- 116 Elledge RM, Allred D. The p53 tumor suppressor gene in mammaire breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 32: 39-47.
- 117 Grimaux M., Romain S et al : prognostic of epidermal growth factor receptor in node-positive breast cancer. *Breast Cancer. Res.Treat*,1989;14:77-90.
- 118 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.
- 119 Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P (2005) Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer* 104: 1742-50
- 120 Namer M ;, Hery M., Spielman M, Glicorov J. Cancer du sein en situation métastatique. *Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie - Nice • Saint-Paul-de-Vence. 7-9 Janvier 2010. 1-9 Springer.*
- 121 Benabid D: Le cancer du sein en poussée évolutive ; à propos de 433 cas traités au CPMC Thèse de doctorat en sciences médicales. Alger. 1984.
- 122 Pisano ED, Gatsonic C, Hendrick E, et al. Diagbostic performance of digital versus film mammography for breast Cancer Screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773-1783.
- 123 Deupsey P, Rubin E. The Roles of needle biopsy and periodic follow-up in the evaluation and diagnosis of breast lesions. *Semin . Roentgenol* 1993,28,252-258.

- 124 Fayardoll L, JacksonVP, Hunter TB. International procedures in diseases of the breast : needle biopsy, phenocytography and galactography. *AJD* 1992,158:1231-1238.
- 125 Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT (2004) Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 2942-53
- 126 Sheafor DH, Frederick MG, Paulson EK, Keogan MT, Delong DM, Nelson RC (1999) Comparison of unenhanced, hepatic arterial-dominant and portal venous-dominant phase helical CT for the detection of liver metastases in women with breast carcinoma. *AJR* 172: 961-8
- 127 Fennessy FM, Morteale KJ, Kluckert T *et al.* (2004) Hepatic capsular retraction in metastatic carcinoma of the breast occurring with increase or decrease in size of subjacent metastasis. *AJR* 182: 651-
- 128 Nishino M, Hayakawa K, Nakamura Y, Morimoto T, Mukaihara S (2003) Effects of tamoxifen on hepatic fat content and the development of hepatic steatosis in patients with breast cancer: high frequency of involvement and rapid reversal after completion of tamoxifen therapy. *AJR* 180: 129-34
- 129 Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM (2005) Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology* 235: 872-8
- 130 Patterson SA, Khalil HI, Panicek DM (2006) MRI evaluation of small hepatic lesions in women with breast cancer. *AJR* 187: 307-12
- 131 Chinot O (2006) Metastases cerebrales. *Rev Prat* 56: 1799-804
- 132 Isasi CR, Moadel RM, Blaufox MD. A meta-analysis of FDG-PET for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Mar;90(2):105-12.
- 133 Chourin S, Georgescu D, Gray C, Guillemet C, Loeb A, Veyret C, Basuyau JP (2009) Value of CA 15-3 determination in the initial management of breast cancer patients. *Ann Oncol* 20: 962-4
- 134 Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RVP, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wie and HS, Green FL: Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002, 20:3628-3636.
- 135 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
- 136 Khan SA, Stewart AK, Morrow M (2002) Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132: 620-7
- 137 Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG *et al.* (2008) Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 247: 732-38
- 138 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
- 139 Coldwell DM, Kennedy AS, Nutting CW (2007) Use of yttrium-90 microspheres in the treatment of unresectable hepatic metastases from breast cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 69: 800-4
- 140 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
- 141 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
- 142 Elias D, Ouellet JF, de Baere T, Lasser P, Roche A (2002) Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: long-term results and impact on survival. *Surgery* 131: 294-9

- 143 Shimada R, Imamura H, Nakayama A, Miyagawa S, Kawasaki S (2002) Changes in blood flow and function of the liver after right portal vein embolization. *Arch Surg* 137: 1384-8
- 144 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
- 145 Enkaoua EA, Doursounian L, Chatellier G, Mabesoone F, Aimard T, Saillant G (1997) A Critical appreciation of the preoperative prognostic Tokuashi Score in a series of 71 cases. *Spine* 22: 2293-8
- 146 Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka K (1990) Scoring system for the pre-operative evaluation of metastasis spine tumor progressis. *Cancer* 15: 1110-3
- 147 Rao R, Feng L, Kuerer HM *et al.* (2008) Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 15: 1696-702
- 148 Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA (2007) Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 14: 2187-94.
- 149 Muss HB, Case LD, Richards F, 2nd *et al.* (1991) Interrupted *versus* continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 325: 1342-8
- 150 Norton L (1991) Metastatic breast cancer. Length and quality of life. *N Engl J Med* 325: 1370-1
- 151 Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM (2008) Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 247: 732-8
- 152 Hortobagyi NG (2001) Can We Cure Limited Metastatic Breast Cancer? *J Clin Oncol* 20: 620-3
- 153 Khan SA, Stewart AK, Morrow M (2002) Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132: 620-6; discussion 626-7
- 154 Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ *et al.* Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351: 781-91
- 155 Dauplat J, Le Bouedec G, Pomel C, Scherer C (2000) Cytoreductive surgery for advanced stages of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 19: 42-8
- 156 Bourgier C, Khodari W, Vataire AL *et al.* Breast radiotherapy as part of locoregional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. Submitted 2009. as part of locoregional treatment in breast cancer patients with metastatic disease at diagnosis. *J Clin Oncol* 26: 1085
- 158 W. Maddox, J. Capenter, H. Laws *et al.* A randomized prospective trial of radical mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Annals Surgical* 1983; 198-207.
- 159 Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D (2003) Chemotherapy alone *versus* endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002747.
<http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002747/frame.html>
- 160 NICE (2009) <http://guidance.nice.org.uk/CG81/Guidance/pdf/English>
- 161 A'Hern, R.P., I.E. Smith, and S.R. Ebbs, Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer*, 1993.67(4):p.801-5.
- 162 O'Brien, M.E., *et al* Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/DOxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2004.15(3):p.440-9.
- 163 Batista, 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.

- 164 Ferguson, T., et al., Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer .Cochrane Database Syst Rev, 2007(4):p. CD004421.
- 165 Sparano, J.A., et al., Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer .N Engl J Med, 2008.258(16) :p.1663-71.
- 166 Seidman,AD., et al., Randomised phaseIII trial of weekly compared with every-3-week paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all 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 Oncol,2008.26(10):p.1642-9.
- 167 Jones, SE., et al., Randomised phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer .J Clin Oncol,2005.23(24) :p.5542-51.
- 168 Valero, V., et al., A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer .J Oncol,1998.16(10):p.3362-8.
- 169 Chan,A. and M. Verril, Capecitabine and venorelbine in metastatic breast cancer . Eur J Cancer, 2009.45(13):p.2253-65.
- 170 Carrick, S., et al., Platinum containing regimens for metastatic breast cancer . Cochrane Database Syst Rev ,2004(3):p. CD003374.
- 171 Sledge , G.W., Jr., H.S.Rugo, and H.J. Burstein , The role of angiogenesis inhibition in the treatment of breast cancer .Clin Adv Hematol Oncol,2006.4(10suppl 21):p.1-10;quiz 11-2.
- 172 Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2007; 357 (26): 2666-76.
- 173 Ross, J.S., et al ., The HER-2 receptor and breast cancer :ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine.Oncologist ,2009.14(4):p.320-68.
- 174 Medina, P.J. and S . Goodin, lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases.Clin Ther ,2008.30(8):p.1426-47.
- 175 Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, Facchini T, Altweegg T, Chaigneau L, et al. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008; 107 (2): 275-9.
- 176 Mauriac L, Luporsi E., Cutuli B., et col.Standard Option et recommandation (2001).Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer .Ed .Cancer du sein infiltrant non métastatique (2^{ème} édition). Paris John Libbey Eurotext.
- 177 Bonnetterre J.. Chimiothérapie palliative dans le cancer du sein . Polycopié de sénologie . Diplôme universitaire en Sénologie 1995-1996. Centre Oscar Lambret et Université de droit et de la Santé Lille II.
- 178 Reichman, B.S., et al., Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer . J Clin Oncol, 1993.11(10):p.1943-51.
- 179 Fumoleau, P., et al., A multicentre phaseII study of the efficacy and safety of docetaxel as first-line treatment of advanced breast cancer: report of the clinical Screening Group of the EORTC. Ann Oncol, 1996.7(2):p. 165-71.
- 180 Sledge G.W., et al., Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy of metastatic breast cancer: an intergroup trial(E1193).J Clin Oncol,2003.21(4):p.588-92.
- 181 Parideans, R., et al., Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for research and treatment of Cancer Randomized Study with cross-over .J Clin Oncol,2000.18(4):p.724-33.
- 182 Chann, S., et al., Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer .J Clin Oncol, 1999.17(8):p.2341-54.

- 183 Gherzi, D., N.Wilcken , and R.J. Simes, A systemic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer . *Br J Cancer* ,2005.93(3):p. 293-301.
- 184 Rha SY, Moon YH, Jeung HC, Kim YT, Sohn JH, Yang WI, Suh CO, Kim GE, Roh JK, Chung HC. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005 Apr;90(3):215-21.
- 185 Modi S et al. Single-agent gemcitabine in the treatment of advanced breast cancer. *Clinical Breast Cancer*2004 Jan ;4 Suppl 3 : S101-6. Review.
- 186 Carrick, S., et al., Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer .*Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2):p.CD003372.
- 187 Roche H, Viens P, Biron P, Lotz JP, Asselain B. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control.* 2003; 10 (1): 42-7.
- 188 Mackey, J.R.,Final results of the phaseIII randomized trial comparing docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide to FAC as first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*,2002.21(137).
- 189 Luck, H.J., Multicentric phaseIII study in first-line treatment in advanced metastatic breast cancer . Epirubicin/paclitaxel Vs Epirubicin/cyclophosphamide.A study-of the AGO Breast Cancer Group.*Proc Am Soc Clin Oncol*,2000.19(280).
- 190 Piccart-Gebhart, M.J., et al., Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer .*J Clin Oncol*,2008.26(12):p.1980-6.
- 191 Speilmann, M., et al., Single-agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer .*Oncolgy*,2001.60(4):p.303-7.
- 192 Fabi A et al. Pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine : a phase II study in anthracycline-naïve and anthracycline pretreated metastatic breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57:615-623.
- 193 Rivera E. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3249-3254.
- 194 Levin M, Durgam S, Novetsky A. Cyclophosphamide, doxorubicin, and gemcitabine combination chemotherapy for treatment of metastatic and locally advanced breast cancer. *Cancer Invest.* 2002;20(7-8):872-5.
- 195 Sánchez-Rovira P, Jaén A, González E, Porras I, Dueñas MR, Medina B, Mohedano N, Fernández M, Martos M, Lozano A. Phase II trial of gemcitabine/doxorubicin/paclitaxel administered every other week in patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2000 Oct;1(3):226-32.
- 196 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.
- 197 Chan S. Gemcitabine plus docetaxel versus capecitabine plus docetaxel for patients with anthracyclinepretreated metastatic breast cancer : a review of the results of a European Phase III trial. *European Journal of Cancer (suppl 1990)* 2005; 3:17-21.
- 198 Ciruelos, E.M., et al., Gemcitabine and capecitabine in previously anthracycline-treated metastatic breast cancer : a multicenter phaseII study (SOLTI 0301trial). *Ann Oncol*, 2009.
- 199 Martin, M., et al., 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*,2007.8(3):p.219-25.

- 200 Marvroudis, D., A multicenter randomized study comparing vinorelbine plus gemcitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer pretreated with taxanes and anthracyclines chemotherapy: a preliminary report. *J CLIN Oncol*,2006.24(18S):p.658.
- 201 Seidman, A., Introduction. Single –agent or combination chemotherapy in metastatic breast cancer .*Oncology (Williston Park)*,2003.17(12Suppl14):p.9-14.
- 202 Malmstrom, A., et al., Gemcitabine and capecitabine in combination for advanced anthracycline and taxane pre-treated breast cancer patients: A phase II study. *Acta Oncol*, 2009.
- 203 Benjamin B et al. La Gemcitabine et cancer du sein . *Bull Cancer* 2002 ;89(n°special) : S107-14.
- 204 Jones, D., D. Ghersi, and N. Wilcken, Addition of drugs to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer . *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 .3:p.CD003368.
- 205 Farquhar, C., et al., High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer . *Cochrane Database Syst Rev*, 2005-3):p.CD003142.
- 206 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.
- 207 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.
- 208 Carrick, S., et al., Platinum containing regimens for metastatic breast cancer . *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(3):p. CD003374.
- 209 Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244(4905):707-12.
- 210 Jones, K.L. and A.U. Buzdar, Evolving novel anti-HER-2 strategies. *Lancet Oncol*, 2009. 10(12):p.1179-87.
- 211 Spector, N. L. and K.L. Blackwell, Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer . *J Clin Oncol*,2009.27(34):p.5838-47.
- 212 Dawood, S., et al., Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 statut and trastuzumab treatment : an institutional –based review. *J Clin Oncol*.28(1):p.92-8.
- 213 Vogel, C.L., et al., Efficacy and safety trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2- overexpressing metastatic breast cancer . *J Clin Oncol*, 2002. 20(3):p.719-26.
- 214 Cobleigh, M.A., et al., Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 –overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*,1999.17(9):p.263-48.
- 215 Slamon, D.J., et al ., Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 in metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl Med*, 2001.344(11):p.283-42.
- 216 Carver, J.R., et al., American Society of Clinical Oncology clinical evidence review in the ongoing care of adult cancer survivors : cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007.25(25):p.3991-4008.
- 217 Marty, M., et al., Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2- positive.metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group, *J Clin Oncol*, 2005.23(19):p. 4265-74.
- 218 Leyland-Jones, B., et al., Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel. *J Clin Oncol*, 2003.21(21):p.3965-71.

- 219 Silvestris N, Cinieri S, La Torre I, Pezzella G, Numico G, Orlando L, et al. Role of gemcitabine in metastatic breast cancer patients: A short review. *Breast*. 2008; 17 (3): 220-6.
- 220 Burstein, H.J., et al., Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer : the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*, 2007.110(5) :p.965-72.
- 221 Bartsch, R., et al., Capecitabine and trastuzumab in heavily pre-treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*,2007.25(25):p.3853-8.
- 222 Bartsch, R., et al., Trastuzumab and gemcitabine as salvage therapy in heavily pre-treated patients with metastatic breast cancer . *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008.62(5):p. 903-10.
- 223 Rayson, D., et al., Anthracycline-trastuzumab regimens for HER2/neu-overexpressing breast cancer. Current experience and future strategies . *Ann Oncol*, 2008.19(9):p.1530-9.
- 224 Nooij, M.A., et al., Continuing chemotherapy or not after the induction treatment in advanced breast cancer patients. Clinical outcomes and oncologist's preferences . *Eur J Cancer* , 2003.39(5):p. 614-21.
- 225 Muss, H.B., et al., Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer . The piedmont Oncology Association. *N Engl J Med*,1991.325(19):p. 1342-8.
- 226 Gennari, A., et al., Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*,2006.24(24):p.3912-8.
- 227 Gennari, A., Duration of chemotherapy in metastatic breast cancer :resultsof a meta-analysis. *J Clin Oncol*,2008.26(suppl):p.Abstract1067.
- 228 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RDet al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
- 229 Wilcken N,Hornbuckle J, Gherzi D (2003) Chemotherapy alone *versus* endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*: CD002747. <http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002747/frame.html>
- 230 Fossati R, Confalonieri C, Torri V *et al.* (1998) Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol* 16: 3439-60.
- 231 Fountzilias, G., et al., A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*,2009.115(1):p.87-99.
- 232 Beatson, G., On the treatment of inoperable cases of carcinoma of mama : suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*, 1896.2:104-107:p.162-165.
- 233 Crump, M., et al., An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 1997.44(3):p.201-10.
- 234 Klijn, J.G., et al., Combined treatment with buserelin and tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: a randomized study. *J Natl Cancer Inst*, 2000.92(11):p.903-11.
- 235 Celio, L., et al., Premenopausal breast cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone analog alone or in combination with an aromatase inhibitor: a comparative endocrine study. *Anticancer Res*, 1999.19(3B):p.2261-8.
- 236 Forward, D.P., et al., Clinical and endocrine data for goserelin plus anastrozole as second-line endocrine therapy for premenopausal advanced breast cancer. *Br J Cancer*? 2004.90(3):p.590-4.
- 237 Nabholz, J.M., et al., Comparative review of anastrozole, Letrozole and exemestane in the management of early breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*,2009.10(9):p.1435-47.
- 238 Kaufmann,M., et al., Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer : results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane study Group .*J Clin Oncol*, 2000.18(7):p.1399-411.

- 239 Budzar, A., et al., Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol*, 2001.19(14):p.3357-66.
- 240 Nabholz, J.M., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*, 2000.18(22):p.3758-67.
- 241 Pariaens, R.J., et al., Phase III study comparing exemestane with tamoxifen in first line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women the Organisation for Research and treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group *J Clin Oncol*, 2008.26(30):p.4883-90.
- 242 Milla-Santos, A., et al., Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer: a prospective, randomized phase III study. *Am J Clin Oncol*, 2003.26(3):p.317-22.
- 243 Slamon, D.J., et al., Human breast cancer: correlation of relapse and survival in amplification of HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987.235(4785):p.177-82.110
- 245 De Laurentiis, M., et al., A meta-analysis on the interaction between HER-2 expression and response to endocrine treatment in advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2005.11(13):p.4741-8.
- 246 Riviere A, et al. Standards, Options et recommandations pour l'utilisation des antiémétiques en cancérologie. *Bull Cancer* 1995 ; 82 Suppl 4 : 245-315.
- 247 HAS- Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades INCa - Département des recommandations pour les professionnels de santé Janvier 2010
- 248 Goodnough LT, et al. Erythropoietin Therapy . *N Engl J Med* 1997;336:933-938.
- 249 Littlewood TJ. The impact of hemoglobin levels in treatment outcomes in patients with cancer. *Semin Oncol*.2001;28(suppl) : 49-53.
- 250 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
- 251 Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ *et al.* (2008) Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 19: 420-32
- 252 AFSSAPS (2007) Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates. [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traités-par-bisphosphonates/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-prise-en-charge-bucco-dentaire-des-patients-traités-par-bisphosphonates/(language)/fre-FR)
- 253 Hospices civils de Lyon/Institut de veille sanitaire/Institut National du Cancer/Francim/Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France pour l'année 2008. Rapport technique. Mars 2009. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/Cancers>.
- 254 Lu X, Kang Y (2007) Organotropism of breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 12: 153-62
- 255 Luporsi E. Cancer du Sein avancé. 29^{èmes} Journées de la Société Française de Sénologie et de pathologie Mammaire (SFSPM) Avignon du 14 au 16 Novembre 2007.
- 256 Rha SY, Moon YH, Jeung HC et al. (2005) Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pre-treated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 90: 215-21
- 257 Dupont WD, Page DL (1987) Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer . *Am J Epidemiol* 125(5): 769-79
- 258 Vachon CM, van Gils CH, Sellers TA et al. (2007) Mammographic density, breast cancer risk prediction . *Breast Cancer Res* 9(6): 217

- 259 Tubiana M (2009) Can we reduce the incidence of Second primary malignancies occurring after radiotherapy ? A critical review. *Radiotherapy Oncol*91:4-15
- 260 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
- 261 Mc Tiernan A, Kooperberg C, White E et al. (2003) Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the women's health initiative cohort study. *JAMA* 290: 1331-6
- 262 Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM et al. (2006) Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: result from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*15:57-64
- 263 AFFSET, Inserm (2008) Cancer et environnement, expertise collective. Inserm, Paris, pp.381-507
- 264 Bergstrom A, Pisani P, Tenet V et al. (2001) Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 91:421-30. Erratum in: *Int J Cancer* 2001;92:927
- 265 Boffetta P, Tubiana M, Hill C et al. (2009) The causes of cancer in France. *Ann Oncol*20:550-55
- 266 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
- 267 Kerbrat P, Campone M (2008) Prévention des cancers du sein – Mythe ou réalité. Trentièmes journées de la société Française de Sénologie, La Baule Nov 2008. Date Be, Courbevoie
- 268 Amadori D, Ceconetto L. Gemcitabine and taxanes in metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2006; 17 Suppl 5: v173-6.
- 269 Rochefort H, Rouessé J (2008) Cancers du sein, incidence et prévention. *Bull Acad Natl Med* 192 : 161-79
- 270 Y. Belkacemi, H. Boussen, M. Hamdi-Cherif, A. Benider, H. Errihani, H. Mrabti, K. Bouzid, A. Bensalem, S. Fettouki, M. Ben Abdalah, L. Abid, J. Gligorov. Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord. 32^{es} Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010.
- 271 Luporsi, E. Le cancer du sein métastatique. Définitions actuelles, épidémiologie, présentations cliniques. *i-revues.* 2007, 17-24.
http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/2042/15908/1/SFSPM_2007_17.pdf
- 272 Hill C, Doyon F (2007) Epidémiologie 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
- 273 Rochefort M (2008) Cancérogenèse hormonale chez la femme : des mécanismes à la prévention. *CR Biologie* 331 / 104-13
- 274 Institut national du cancer, Institut de veille sanitaire. Dépistage du cancer du sein : que peut-on dire aujourd'hui des bénéfices attendus *J Radiol* 2006; 87.
- 275 MacFarlane R, Speers C, Masoudi H et al. (2008) Molecular changes in the primary breast cancer versus the relapsed/metastatic lesion from a large population-based database and tissue microarray series. *ASCO Annual Meeting 2008* (Abstract 1000)
- 276 Giordano SH, Buzdar AU, Smith TL et al. (2004) Is breast cancer survival improving ? *Cancer* 2004;100:44-52
- 277 Andre F, Slimane K, Bachelot T, Dunant A, Namer M, Barrelier A, et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (16): 3302-8.

- 278 Dawood SS, Kristine B, Hortobagyi GN et al.(2008) Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 statut and trastuzumab treatment: An institutional based review.ASCO Annual Meeting 2008(Abstract 1018)
- 279 Beslija S, Bonnetterre J, Burstein HJ *et al.* (2009) Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 20: 1771-85
- 280 Carrick S, Parker S, Wilcken N et al.(2005)Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev Issue 2:CD003372*
- 281 Jones D, Ghersi D, Wilcken N (2006) Addition of drugs to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev Issue 2:CD003368*
- 282 Allemand H, Seradour B,Weill A,Ricordeau P(2008) Baisse de l'incidence des cancers du sein en 2005 et 2006en France. Un phénomène paradoxal. *Bull Cancer* 15 : 11-5
- 283 Radvin PM, Cronin KA, Howlander N et al.(2007)The decrease in breast-cancer incidence in 2003in the United States. *N Engl J Med* 356:1670-4
- 284 Y. Beldjilali. Etude prospective comparant gemcitabine-doxorubicine versus cyclophosphamide-doxorubicine, dans le traitement du cancer du sein en première ligne métastatique. Thèse de doctorat en sciences médicales. Faculté de Médecine d'Oran. 2007.
- 285 Carey LA, Perou CM, Livasy CA et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast. *Cancer Study. JAMA* 2006 Jun 7 ;295 (21):2492 -502 2006;295:2492-2502.
- 286 Chan S. Gemcitabine plus docetaxel (GD) versus capecitabine plus (CD) for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) : results of a European Phase III study. 2005 ASCO Annual Meeting : abstract n° 581
- 287 Mavroudis D, Malamos N, Polyzos A, Kouroussis C, Christophilakis C, Varthalitis I et al. Front-line chemotherapy with docetaxel and gemcitabine administered every two weeks in patients with metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *Oncology* 2004; 67(3-4):250-256.
- 288 Palmeri S, Vaglica M, Spada S, Filippelli G, Farris A, Palmeri L et al. Weekly docetaxel and gemcitabine as first-line treatment for metastatic breast cancer: results of a multicenter phase II study. *Oncology* 2005; 68(4-6):438-445.
- 289 Brandi M, Vici P, Lopez M, Valerio MR, Giotta F, Gebbia N et al. Novel association with gemcitabine and docetaxel as salvage chemotherapy in metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines: results of a multicenter phase II study. *Semin Oncol* 2004; 31(2 Suppl 5):13-19.
- 290 Mavroudis D, Malamos N, Alexopoulos A, Kourousis C, Agelaki S, Sarra E et al. Salvage chemotherapy in anthracycline-pretreated metastatic breast cancer patients with docetaxel and gemcitabine: a multicenter phase II trial. *Greek Breast Cancer Cooperative Group. Ann Oncol* 1999; 10(2):211-215.
- 291 Pelegri A, Calvo L, Mayordomo JI, Florian J, Vazquez S, Arcusa A et al. Gemcitabine plus docetaxel administered every other week as first-line treatment of metastatic breast cancer: preliminary results from a phase II trial. *Semin Oncol* 2004; 31(2 Suppl 5):20-24.
- 292 Laufman LR, Spiridonidis CH, Pritchard J, Roach R, Zangmeister J, Larrimer N et al. Monthly docetaxel and weekly gemcitabine in metastatic breast cancer: a phase II trial. *Ann Oncol* 2001; 12(9):1259-1264.
- 293 Fountzilias G, Nicolaidis C, Bafaloukos D, Kalogera-Fountzila A, Kalofonos H, Samelis G et al. Docetaxel and gemcitabine in anthracycline-resistant advanced breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2000; 18(6):503-509.
- 294 Fountzilias, G.,et al, A randomized phase III study comparing three anthracycline-free taxane-based regimens, as first line chemotherapy, in metastatic breast cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Breast Cancer Res Treat*, 2009. 115(1:p.87-99.

- 295 Chan S., et al. Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin. Oncol*, 2009. 27(11):p.1753-60.
- 296 Albain, K.S., et al. Gemcitabine plus docetaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *J Clin Oncol*, 2008. 26(24):p 3950-7.
- 297 O'Shaughnessy J., et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial result, *J Clin Oncol*, 2002. 20(12):p.2812-23.
- 298 Brufsky, K. Fox, M. Orlando, J. et al. Phase II study of gemcitabine (Gem) and trastuzumab (T) combination therapy in first line metastatic breast cancer (MBC) patients (pts) with HER2 overexpression ASCO 2006
- 299 O'Shaughnessy JA et al. Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* 2004; 5:142-147.
- 300 Von Minckwitz G., et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*, 2009. 27(12):p.1999-2006.
- 301 Inoue K., et al. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. *Breast Cancer Res Treat.* 119(1):p. 127-36.
- 302 Bontenbal M., Randomized study comparing efficacy/toxicity of monotherapy trastuzumab followed by monotherapy docetaxel at progression, and combination trastuzumab/docetaxel as first-line chemotherapy in HER2-neu positive, metastatic breast cancer (MBC) (HERTAX study). *J Clin Oncol*, 2008. 26 (44S, abstract 1014)
- 303 Wardley A.M. et al. Randomized Phase II Trial of first line Trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009.
- 304 Burstein H.J. et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer*, 2007. 110(5): p.965-72.
- 305 Geyer C.E. et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006.355(26):p.2733-43.
- 306 Vogel C.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, 2002. 20(3):p.719-26.
- 307 Bonnin N ; Modélisation, Optimisation, Développement, évaluation de la chimiothérapie par docétaxel-épirubicine dans le cancer du sein métastatique, Protocole MODEL-1 (Etude pilote de Phase I) Thèse de doctorat en Médecine, Faculté de Médecine Lyon Sud-Charles Mérieux, Université Claude Bernard – Lyon 1. Mars 2010.
- 308 Carmichael J. et al. Phase II activity of gemcitabine in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (5suppl.10): 77.
- 309 Possinger K, et al. Phase II study of gemcitabine as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic breast cancer. *Anticancer drugs* 1999;10:155.
- 310 Viens P, Roche H, Kerbrat P et al. Epirubicin in combination with docetaxel as 1rst line chemotherapy of metastatic breast cancer ; results of a dose finding and efficacy study. San Antonio 1997 ; abstract n° 227.
- 311 Venturini M, Michelotti P, Papaldo L et al. First-line epirubicin (epi) and Taxotere (TxT) in advanced breast cancer : a phase I study. *Proc. Am soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : 179a (Abstr 690).

- 312 Trudeau ME, Crump M, Latreille J et al. Escalading doses of docetaxel and epirubicin as first-line therapy for metastatic breast cancer. A phase I study of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998 ; 17 : 178a (Abstr 687).
- 313 Paganos G, Mavroudis D, Potamianou A et al. Phase I study of docetaxel and epirubicin in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1998; 9 (suppl 4) : 21 (Abstr 97P).
- 314 Kerbrat PO, Viens P, Roche H et al. Docetaxel (D) in combination with epirubicin (E) as first-line chemotherapy (CT) of metastatic breast cancer (MBC) : final results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17 : 151a (Abstr 579).
- 315 Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, Bounoux P, Bonnetterre ME, Delozier T, Mayer F, Culine S, Dohoulou N, Bendahmane B. Phase II multicentre randomised study of plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2004 Oct 18;91(8):1466-71.
- 316 Adamo V, Lorusso V, Rossello R, Adamo B, Ferraro G, Lorusso D, Condemi G, Priolo D, Di Lullo L, Paglia A, Pisconti S, Scambia G, Ferrandina G. Pegylated liposomal doxorubicin and gemcitabine in the front-line treatment of recurrent/metastatic breast cancer: a multicentre phase II study. *Br J Cancer*. 2008 Jun 17;98(12):1916-21.
- 317 Ulrich-Pur H, Kornek GV, Haider K, Kwasny W, Payrits T, Dworan N, Vormittag L, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) plus Gemcitabine in chemotherapeutically pretreated patients with advanced breast cancer. *Acta Oncol*. 2007; 46(2):208-13.
- 318 Bontenbal M. et al. Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol*, 200. 23(28):p.7081-8.
- 319 Slosman F.-X., Examens de radiologie <http://www.info-radiologie.ch/index.htm>. consulté le 01/06/2012.
- 320 Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-47
- 321 Jean-François Morère; et al *Le cancer du sein Collection Oncologie pratique Paris ; New York : Springer, 2007.*

G. ANNEXES

ANNEXE 1 : Grade histopronostique

Grading SBR (Scarff-Bloom-Richardson) modifié par Elston et Ellis

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

ANNEXE 2 : Types histologiques des Tumeurs du Sein. (OMS. 1981) [99]

Cette classification est essentiellement basée sur l'aspect histologique plus que sur l'histogénèse.

a) **Carcinome** ils représentent 98 % des tumeurs malignes du sein. Il s'agit essentiellement d'adénocarcinomes. On distingue :

1.1.1. Les carcinomes non infiltrants

Il en existe deux types :

1.1.1.1. **Carcinome canalaire in situ (CCIS)** se définit comme une prolifération de cellules épithéliales, cytologiquement malignes, confinées à l'intérieur de l'arbre galactophorique. Il se distingue du carcinome infiltrant par l'absence d'effraction de la membrane basale et d'envahissement du conjonctif. Il représente environ 4 % des cancers et se caractérise par sa découverte fréquente sur des microcalcifications mammographiques et par sa multicentricité.

1.1.1.2. **Carcinome lobulaire in situ**

Le carcinome lobulaire in situ est un carcinome intéressant les canalicules intra lobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de petite taille jointive, sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Les localisations multiples ou bilatérales sont fréquentes. Il peut être associé à un carcinome lobulaire ou canalaire infiltrant et il représente environ 2,5 % des cancers et se caractérise par son caractère multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation.

1.1.2. **Carcinomes infiltrants**

Le type histologique du carcinome infiltrant a une valeur pronostique reconnue, car ils évoluent par extension locale, régionale (ganglionnaire), et à distance donnant des métastases. La multicentricité et la bilatéralité sont plus fréquentes dans le carcinome lobulaire (30-70%), que dans le carcinome canalaire infiltrant (10-15%).

1.1.2.1. **Carcinome canalaire infiltrant (CCI)**

C'est la forme la plus fréquente des tumeurs malignes du sein. Ce groupe comprend les formes de carcinomes infiltrants communes et c'est la forme la plus fréquente (80%) d'aspect macroscopique et microscopique variables, avec différents degrés de différenciation cellulaire et les formes de carcinomes canaux infiltrants avec composante intracanaulaire prédominante, représentant 5% des carcinomes infiltrants. La présence de cette composante intracanaulaire (au moins 25%) de la surface tumorale est corrélée à un taux élevé de récidives locales après traitement conservateur.

1.1.2.3. **Carcinome lobulaire infiltrant** : il est formé de cellules irrégulières, avec inclusions cytoplasmiques de mucus, agencées en travées fines (en file indienne), il ne représente que 5 à 15 % des carcinomes infiltrants et son pronostic ne montre pas de différence dans la survie globale entre le carcinome lobulaire infiltrant et le carcinome canalaire infiltrant.

1.1.2.4. **Carcinome mucineux**

Cette tumeur également nommée carcinome mucoïde ou colloïde, est un carcinome riche en mucus épithélial extra cellulaire en quantité suffisante pour être visible macroscopiquement. Il représente 1% des carcinomes infiltrants et reste de mauvais pronostic.

2.5. **Carcinome médullaire** (à stroma lymphoïde)

Malgré le faible degré de différenciation et le nombre élevé de mitoses, ces tumeurs paraissent avoir un pronostic plus favorable que celui des carcinomes canaux infiltrants.

1.1.2.6. **Carcinome papillaire**

C'est un carcinome rare dont l'architecture infiltrante est surtout faite de structures

papillaires. il pose le problème de diagnostic différentiel difficile avec les autres lésions papillaires bénignes proliférantes. Il est de pronostic favorable.

1.1.2.7. Carcinome tubuleux

Les carcinomes tubuleux sont rares (1,2%) très bien différenciés. Les cellules sont disposées en tubules faits d'une seule couche cellulaire entourés d'un stroma fibreux, son diagnostic est porté quand la composante tubuleuse occupe plus de 75% de la surface tumorale et son pronostic reste favorable.

1.1.2.8. Carcinome adénoïde kystique ou adénocystique ou cylindrome

Il s'agit d'une forme rare 0,4% de tumeurs malignes du sein, son évolution est lente et son pronostic est favorable.

1.1.2.9. **Carcinome sécrétant** (juvénile) constitué de cellules claires PAS+, il s'observe surtout chez l'enfant et est de pronostic favorable.

1.1.2.10. **Carcinome apocrine** : ce carcinome reste très rare (moins de 1%), son pronostic reste péjoratif.

1.1.2.11. Carcinome métaplasique

1.1.2.12. **Autres variétés** (carcinome riche en lipides, carcinome à petites cellules, carcinome à cellules en bague à chaton, etc...) Ces variétés de carcinomes sont beaucoup plus rares et ont parfois des pronostics meilleurs que le CCI.

N.B. Les types histologiques du cancer du sein de l'homme sont similaires.

1.1.3. Maladie de Paget du mamelon

C'est une lésion dans laquelle de grandes cellules peu colorées apparaissent dans l'épiderme du mamelon, essentiellement dans sa moitié profonde. Ces cellules contiennent de la mucine. La maladie de Paget du mamelon est le plus souvent, associée à un carcinome intracanalair et moins souvent à un carcinome infiltrant. Il s'agirait alors d'une dissémination à l'épiderme du mamelon du carcinome glandulaire sous-jacent.

2. AUTRES TUMEURS MALIGNES DU SEIN

2.1. Les tumeurs phyllodes

Les tumeurs phyllodes (TP) sont des tumeurs fibroépithéliales dont l'architecture ressemble à celle des fibroadénomes mais dont elle diffère par une cellularité plus importante de leur composante conjonctive, une plus grande fréquence des récives et une évolution parfois maligne. L'incidence des TP est faible puisqu'elle représente 0,3 à 0,9 % de toutes les tumeurs primitives du sein. Il est difficile de prédire le comportement biologique de la tumeur sur l'aspect histologique. C'est l'association de plusieurs facteurs histologiques péjoratifs qui fait évoquer la transformation maligne de certaines TP.

Il existe différentes classifications des TP. Plusieurs auteurs distinguent deux catégories de TP, bénigne ou maligne ou TP de bas grade et de haut grade. D'autres auteurs font apparaître une troisième catégorie intermédiaire dite à malignité limite.

Les récives locales de TP sont fréquentes et attribuées à l'exérèse incomplète ou à une marge de sécurité insuffisante. Les métastases sont observées dans un nombre variable de cas. Elles se font essentiellement par voie hématogène. Les métastases pulmonaires et pleurales sont les plus fréquentes. Les métastases ganglionnaires axillaires sont très rares.

2.2. Sarcomes mammaires

Les sarcomes du sein sont rares et ne représentent que 1 % des tumeurs malignes, dominées par les fibrosarcomes et les fibrohistiocytomes malins. L'envahissement ganglionnaire reste exceptionnel et la dissémination se fait par voie hématogène. Les facteurs pronostiques majeurs sont le grade histologique et l'activité mitotique. La chirurgie demeure un traitement de choix de ces tumeurs, éventuellement complétée par une irradiation.

Les angiosarcomes mammaires sont des tumeurs rares et très malignes. Leur diagnostic peut être difficile en raison notamment de plages d'aspect trompeusement bénin. Il doit être différencié du syndrome de STEWART-TREVES qui correspond à un angiosarcome sur lymphoedème du bras après mastectomie.

2.3. Lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein

Malgré leur rareté (0,12 à 1,1 % des tumeurs mammaires). Les études cytologiques évoquant le diagnostic. Les biopsies permettent avec le concours d'une étude immunohistochimique de faire le diagnostic précis du type de lymphome. La chirurgie radicale peut ainsi être évitée. Le bilan d'extension et les modalités thérapeutiques rejoignant ceux des lymphomes en général.

ANNEXE 3 : CLASSIFICATION HISTO-PATHOLOGIQUE pTNM 2009

Tumeur primitive (pT)

- La classification histopathologique exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.
- Les catégories pT correspondent aux catégories T.

Note : pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la mesure de la composante invasive. S'il y a un important contingent *d'in situ* (de 4 cm par exemple), et une petite composante invasive (de 0,5 cm par exemple), la tumeur sera codée pT1a.

Adénopathies régionales (pN)

- Cette classification intègre la technique du **ganglion sentinelle** et le problème des **micrométastases**.
- La classification histopathologique exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs (niveau I) (jusqu'au bord externe du muscle petit pectoral). Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques.
- Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pN0.

pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
pN0	Pas d'envahissement des ganglions régionaux ^[1]
pN1	Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1mi	Micrométastase (de plus de 0,2 mm et/ou de plus de 200 cellules, mais dont aucune n'excède 2 mm dans sa plus grande dimension)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont une au moins mesure plus de 2 mm dans sa plus grande dimension
pN1b	Métastases mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN1c	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes ^[2]
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires lymphatiques dont un au moins mesure plus de 2 mm. (au moins un envahissement >2 mm)
pN2b	Métastases dans des ganglions mammaires cliniquement apparents ^[2] en l'absence de métastases ganglionnaires axillaires
pN3	Métastases dans une des situations suivantes :
pN3a	Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une >2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires.
pN3b	Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents ^[2] en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent ^[2]
pN3c	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérale(s)

1. ↑ Les CTI sont des cellules tumorales isolées ou de petits amas de cellules ne mesurant pas plus de 0,2 mm dans leur plus grande dimension qui sont habituellement détectés par les colorations H&E ou par immunohistochimie. Un critère supplémentaire a été proposé pour inclure des amas cellulaires de moins de 200 cellules dans une seule coupe histologique. Les ganglions contenant uniquement des CTI sont exclus du compte des ganglions positifs dans le cadre de la détermination du N mais doivent être comptabilisés dans le nombre total de ganglions examinés.

2. ↑ ^{2.0}, ^{2.1}, ^{2.2}, ^{2.3}, ^{2.4}, ^{2.5} et ^{2.6} : Cliniquement apparent 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.
Non cliniquement apparent signifie non détecté par imagerie (lymphoscintigraphie exclue) ou par examen clinique.

ANNEXE 4 : 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 5 : Classification des anomalies mammographiques

Niveau ACR	Description morphologique combinant l'ACR et la classification de Legal
ACR1	Mammographie normale
ACR2	mammographie montre des anomalies bénignes : -masses opaques rondes avec macrocalcifications (microadénome ou kyste) -Masses opaques ovalaires à centre clair (ganglion intramammaire) -Image de densité grasseuse ou mixte -Cicatrices connues -Macrocalcifications isolées -Microcalcifications de type 1 d'après Le Gal -Calcifications vasculaires
ACR3	La 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.
ACR4	La 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 spiculées sans centre dense Masses opaques non liquidiennes rondes ou ovales, à contours microlobule ou masque Distorsions architecturales Asymetries ou hyperdensites localisees evolutives ou à limite convexes.
ACR5	La 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 spiculées à centre dense.

ANNEXE 6: Principaux effets secondaires des traitements hormonaux

Classes thérapeutiques	Principaux effets secondaires
<u>Anti-aromatases de 3^{ème} génération</u>	- Bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, alopecie
- Non stéroïdiens	- Arthralgies/artrites, myalgies, raideur articulaire
Anastrozole, voie orale	- Ostéoénie/ostéoporose, fractures osseuses
Létrozole, voie orale	- Manifestations cutanées
- Stéroïdien	- Sueurs
Exemestane, voie orale	- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées
- Anti-œstrogènes partiels	- Troubles du bilan hépatique et augmentation du cholestérol
Tamoxifène, voie orale	- Anomalies endométriales (hypertrophie, polype, cancer), saignements vaginaux
Torémifène, voie orale	- Accidents thromboemboliques
	- Troubles visuels (cataracte, rétinopathie)
	- Bouffées de chaleur
	- Nausées
	- Leucorrhées
	- Céphalées
	- Allergies, manifestations cutanées
	- Troubles métaboliques (hépatique, hypertriglycéridémie, hypercalcémie)
	- Pneumopathie interstitielle
	- Alopecie
- Anti-œstrogènes purs	- Bouffées de chaleur
Fulvestrant, voie IM	- Nausées, vomissements, diarrhées
	- Réaction au point d'injection
	- Accidents thromboemboliques
	- Leucorrhées, saignements vaginaux
	- Manifestations cutanées
	- Céphalées
- Agonistes LH-RH	- Risque d'aggravation des symptômes à l'instauration
Leuproréline, voie SC	- Bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, diminution de la libido, alopecie
	- Nausées
	- Réaction au point d'injection, rash cutané
	- Céphalées, vertiges
- Progestatifs	- Prise de poids, rétention
Médroxyprogestérone, voie orale	- Accidents thromboemboliques
Mégestrol, voie orale	- Saignements vaginaux
	- Céphalées
	- Sueurs
	- Nausées
	- Mastodynie/gynécomastie

ANNEXE 7: Classification par stade 2009

0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0, T1*	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	tous T	N3	M0
IV	tous T	tous N	M1

*T1 inclut T1mi

ANNEXE 8 : 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 ambulatoire moins de 25 % de la journée au lit
2	Ambulatoire, 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 9: Formulaire de consentement éclairé

- Informer la patiente de sa participation dans un essai clinique de phase III, cette information est faite en deux langues (arabe et en français).
- Dans le cas où la patiente est analphabète, le consentement est obtenu de sa famille ou d'un tuteur.

Madame, vous allez recevoir un traitement par des drogues de chimiothérapie pour soigner votre maladie. Ce traitement n'est pas classique comme les thérapeutiques habituelles que l'on donne dans le cancer du sein métastatique, car il consiste en l'administration de deux drogues de chimiothérapie à base d'une drogue habituelle associée à une nouvelle drogue qui fait l'objet de l'essai clinique afin d'évaluer son efficacité, sa tolérance dans notre pays.

Ces drogues ont une autorisation de mise sur le marché et font l'objet de plusieurs essais dans différents pays. Les effets secondaires seront gérés en fonction du grade, notamment digestifs et hématologiques par des traitements adaptés.

Les données de votre questionnaire seront répertoriées et utilisées de façon anonyme.

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMCCEN**SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE****Pr. GHOMARI****Consentement éclairé des patients**

(Art. 168/2 de la loi 90-17 du 31-07-90- J.O. du 15-08-90)

De M^{me}, M^{elle} :

Adresse :

Le Dr A. Rostane m'a proposé de participer à une étude clinique organisée au service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen sur le cancer du sein, et l'ensemble des informations m'ont été données.

Il nous a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude, et que je pourrais retirer mon consentement à tout moment de l'étude : que cela ne changera pas nos relations pour le traitement.

Nous avons reçu et nous avons bien compris les informations contenues dans la notice jointe à ce formulaire de consentement.

Nous acceptons de participer à cette étude dans les conditions précisées dans cette notice.

Les données concernant votre traitement resteront strictement confidentielles.

Nous n'autorisons leur consultation que par les personnes collaborant à l'étude, tenues au secret médical.

Fait à Tlemcen, le / / .

Signature du Médecin

Signature de la patiente

Lu et approuvé.

Annexe 10 : SCORE (OU INDICE) DE KARNOWSKY

Description simplifiée	Score	État global	Critères
Peut mener une activité normale sans prise en charge particulière	100%	Asymptomatique	État général normal, sans symptômes ou signes de la maladie
	90%	Symptômes mineurs	Activités normales, mais signes ou symptômes mineurs de la maladie
	80%	Légèrement limité	Activités normales, mais avec des efforts
Incapable de travailler, mais reste autonome et le séjour au domicile est possible	70%	Assure ses besoins personnels	Peut s'occuper de lui-même, mais incapable de mener une activité normale ou de travailler
	60%	Besoin d'assistance ponctuelle	Nécessite une aide occasionnelle, mais peut assurer la plupart de ses soins personnels
	50%	Besoin d'assistance constante	Nécessite une aide importante, avec des soins médicaux fréquents
	40%	Handicapé	Semi-autonome, nécessite une assistance médicale constante. Confiné au lit plus de 50% du temps de veille
Incapable de s'occuper de lui-même	30%	Sévèrement handicapé	Hospitalisation indiquée, bien que le décès ne soit pas imminent
	20%	Très handicapé	Hospitalisation permanente nécessaire, avec besoin d'un traitement de soutien intensif
État terminal	10%	Moribond	Processus fatal progressant rapidement
	0%	Décès	

ANNEXE 11 : Classifications TNM 7^{ème} édition 2009

Classification clinique TNM

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 intracanalair <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.
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mi	Micro-invasion ¹ ≤ 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 grand 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 T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

Adénopathies régionales (N)

(détectées à l'examen clinique ou radiologique)

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires 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 ^[1] 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 ^[1] 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. ↑ ^{1.0}, ^{1.1} et ^{1.2} : 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 **PULM**
 - Osseuse **OSS**
 - Hépatique **HEP**
 - Surrénalienne **ADR**
 - Cérébrale **BRA**
 - Médullaire **MAR**
 - Pleurale **PLE**
 - Péritonéale **PER**
 - Cutanée **SKI**
 - Lymphatiques (ganglions) **LYM**
 - Autres **OTH**

ANNEXE 12 : Déroulement pratique de la surveillance

	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9
Bila clinique : poids, OMS, TA, SF, SP.	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan biologique : NFS avec taux de plaquettes .J1-J8	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, Bilirubine totale, PAL J1	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bila rénal : urée, créatinine, calcémie, albuminémie, phosphoremie	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Marqueurs tumoraux : CA15- 3, ACE.	X		X			X			X
IMAGERIE : mammographie bilatérale, échographie mammaire.	X					X			
Radiographie thoracique.	X					X			
Echographie ou scanner abdomionopelvien	X		X			X			X
Scintigraphie osseuse.	X					X			
Echocardiographie.	X					X			

ANNEXE 13 : Grades de toxicité

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
Hémoglobine	De 10 g/dl à LIN	De 8 à 9,9 g/dl	De 6,5 à 7,9 g/dl	< 6,5 g/dl	Décès
Globules blancs	De 3000/mm ³ à LIN	De 2000 à 2999/mm ³	De 1000 à 1999/mm ³	< 5000/mm ³	Décès
PNN	De 1500/mm ³ à LIN	De 1000 à 1499/mm ³	De 500 à 999/mm ³	< 25000/mm ³	Décès
Plaquettes	De 75000/mm ³ à LIN	De 50000 à 74999/mm ³	De 25000 à 49999/mm ³		Décès
Nausées	Perte d'appétit sans retentissement sur le régime alimentaire	Diminution des prises alimentaires orales sans perte de poids significative ni déshydratation ni malnutrition, hydratation IV < 24 heures	Prises alimentaires et hydriques insuffisantes, hydratation hydrique IV ou en jeun nécessité nutrition artificielle ≥ 24 heures	Pronostic vital mis en jeu	Décès
Vomissements	Moins de 1 épisode en 24 heures	De 2 à 5 épisodes en 24 heures, hydratation IV < 24 heures	≥ 6 épisodes en 24 heures, hydratation IV ≥ 24 heures	Pronostic vital mis en jeu	Décès
Diarrhées	Nombre de selles < 4/jour	De 4 à 6 selles par jour ; hydratation IV < 24 heures Sans répercussion sur les AVQ	Plus de 7 selles par jour, incontinence, hydratation IV ≥ 24 heures, hospitalisation, répercussion sur les AVQ	Pronostic vital mis en jeu (choc hypovolémique)	Décès
Dysphagie	Peu symptomatique, régime diététique normal sans répercussion fonctionnelle	Symptomatique mais alimentation et déglutition possibles avec régime adapté sans répercussion sur les AVQ	Symptomatique avec déglutition et alimentation impossibles par voie orale, répercussion sur les AVQ	Symptômes mettant en jeu le pronostic vital	Décès

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
Mucite	Erythème muqueux	Ulcérations ou pseudomembranes irrégulières	Ulcérations ou pseudomembranes confluentes, saignements pour des petits traumatismes	Nécrose des tissus, saignements spontanés Pronostic vital mis en jeu	Décès
SMP	Erythème sans douleur	Desquamation, bulles, saignement, œdème... avec douleur sans répercussion fonctionnelle	Dermatite ulcérateive ou grade II avec douleur ET répercussion fonctionnelle	Incapacité fonctionnelle	Décès
Neurodysthésies	Asymptomatique, perte des réflexes ou paresthésies, mais sans répercussion fonctionnelle	Altération de la sensibilité ou paresthésies, mais avec répercussion fonctionnelle, mais sans retentissement sur les AVQ	Altération de la sensibilité ou paresthésies avec retentissement sur les AVQ	Incapacité fonctionnelle	
Onycholyse	Décoloration ou autre trouble de croissance	Perte partielle de l'ongle ou douleur au lit de l'ongle, mais sans répercussion fonctionnelle	Perte partielle de l'ongle ou douleur au lit de l'ongle, mais avec répercussion fonctionnelle OU perte totale de l'ongle		
Œdème des membres	Augmentation de 5 à 10% en volume ou en circonférence	Augmentation de 10 à 30% en volume ou en circonférence avec contours anatomiques déformés	Augmentation > 30% en volume ou en circonférence avec contours anatomiques déformés, répercussion sur les AVQ	Incapacité fonctionnelle	Décès
Asthénie	Légère	Modérée ou difficultés pour certaines AVQ	Sévère, répercussion sur les AVQ	Incapacité fonctionnelle	

AVQ : Activités de la Vie Quotidienne, LIN : Limite inférieure de la norme

Evaluation des toxicités selon NCI-CTCv3.0
(National Cancer Institut-Common Toxicity Criteria version n°3)

ANNEXE 14 :

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMCCEN
Dr T. DAMERDJI

SERVICE: D'ONCOLOGIE MEDICALE
PR. S. GHOMARI

Fiche d'enquête
Cancer du sein métastatique

Bras 1 / 2 / _ / _ /

I- Identification

Code : / _ / _ / _ / _ /

Nom :

-Prénom :

-Adresse : Origine : 1-Urbaine 2- Rurale / _ /

-Age: / _ / _ / ans

- Catégorie professionnelle :

1-Femme au foyer 2- Ouvrière 3- Cadre moyen 4-Cadre sup / _ /

-Profession actuelle :

- Niveau d'instruction :

1-Analphabète 2- Primaire 3- Moyen ou secondaire 4-Supérieur / _ /

- Statut matrimonial :

1-Célibataire 2-Mariée 3-Divorcée 4-Veuve / _ /

- Niveau socio-économique :

1-Bas 2-Moyen 3-Elevé / _ /

II- Antécédents personnels

1- Médico-chirurgicaux Oui Non / _ /

a) Diabète

b) Aff. Cardio-vasculaires

c) Cancer du sein traité

2- Gynéco-obstétriques :

GP/ _ / _ /

Ménarchie/ _ / _ /

Age au premier mariage/ _ / _ /

Age à la première grossesse/ _ / _ /

AG Oui Non / _ /

EV/ _ / _ /

Contraception Oui Non / _ /

Allaitement (durée) / _ / _ /

Ménopausée : Oui Non /_/

Mastopathie bénigne/ Oui Non /_/

3- Antécédents familiaux
Cancers gynécologiques familiaux (degré de parenté)
Autres cancers familiaux

4- Consommation médicamenteuse : Oui Non /_/

Si oui préciser :

III- Clinique :

*** Signes cliniques :**

1- Circonstances de découverte :

2- Symptomatique :

3- Délai de diagnostic : (entre 1^{er} symptôme et diagnostic)

Signes fonctionnels

4- Délai du traitement: (rechute /chimio)

5- Traitement antérieur : Oui Non /_/

Délai entre

Examen clinique :

Signes physiques Oui Non /_/

Si oui préciser :

Etat général

Siège de la tumeur primitive : Sein gauche Sein droit les 2 seins

Autres appareils

Métastases

Type

nombre

Examens complémentaires :

1- Radio du thorax fait : Oui Non /_/

Si oui préciser:

2- Mammographie : Oui Non /_/

Si oui préciser:

3- TDM abdomino-pelvienne : Oui Non /_/

Si oui préciser:

4- TDM thoracique

5- Scintigraphie osseuse :

VI- Anapath

Sein

Cytologie mammaire : Oui Non /_/

Biopsie Oui Non /_/

Conclusion

Ganglions axillaires : N+ N-

Métastase Oui Non /_/_/

Ponction scannoguidée, / échoguidée

Classification TNM**T Taille tumorale** /_/_/**N Ganglions envahis** /_/_/**M Métastases** /_/_/**Type d'envahissement** /_/_/**Nombre de sites métastatiques**

Grade histo pronostic /_/_/

Profil des récepteurs

VII- Traitement :**1- Evaluation de l'administration :****Date de début**

Nombre de cycles /_/_/_/

Nombre de reports de cycle /_/_/_/

Nombre de réduction de doses /_/_/_/

Evaluation de la tolérance : Echelle OMS /_/_/_/**Evaluation de l'efficacité de la chimiothérapie :**

Réponse RO, MP, AC

Taux de réponse /_/_/_/

Durée de réponse /_/_/_/

Durée de survie /_/_/_/

Bénéfice clinique

Survie en cours

Perdue de vue Oui Non /_/_/

Date de la dernière consultation /_/_/_/_/

Décès (circonstances) Oui Non /_/_/

Sortie de l'étude (motif) Oui Non /_/_/

2- tolérance de la chimiothérapie: Oui Non /_/_/

Toxicité hématologique Oui Non /_/_/

Si oui préciser:

Toxicité non-hématologique Oui Non /_/_/

Si oui préciser:

Evaluation du bénéfice clinique

OMS /_/_/_/

Karnowsky /_/_/_/

Poids /_/_/_/_/

Consommation de traitement symptomatique

Oui Non /_/_/

ANNEXE 15 :**Niveaux de preuve selon « l'Oxford centre for evidence based Medicine »**

NDP	Caractéristiques des études
1a	Méta-analyse d'études 1b et/ou 1c ou série homogène d'essais randomisés
1b	Un essai randomisé de bonne puissance (plus de 20 patients par bras)
1c	Un essai randomisé de puissance restreinte (moins de 20 patients par bras)
2a	Série homogène d'études de cohorte
2b	Une étude de cohorte de bonne qualité
3a	Série homogène d'études cas-témoin
3b	Une étude cas-témoin de bonne qualité
4	Séries de cas ou étude de cohorte ou cas-témoin de faible qualité
5	Avis d'expert

ANNEXE 16 : Gemcitabine (Gemzar ®)

Nom chimique : Chlorhydrate 2'-déoxy-2',2'-difluorocytidine (Isomère beta)(dFdC)

Chaque flacon contient 200 ou 1 000 mg de gemcitabine (sous forme d'hydrochloride de gemcitabine).

Les autres composants sont le mannitol (E421), l'acétate de sodium, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

- Métabolisme

La gemcitabine est rapidement métabolisée par la cytidine désaminase dans le foie, les reins, le sang et d'autres tissus pour donner son métabolite principal, inactif, la 2'-désoxy-2'-2'-difluorouridine (dFdU), décelable dans le plasma.

Le métabolisme intracellulaire de la gemcitabine livre les produits mono-, di- et trisphosphates de la gemcitabine (dFdCMP, dFdCDP, dFdCTP), parmi lesquels le dFdCDP et le dFdCTP sont considérés comme des substances actives.

- **Mécanisme d'action** : La gemcitabine montre une activité cytotoxique significative sur diverses cellules tumorales humaines et murines en culture. Elle montre une activité spécifique au niveau des phases cellulaires, détruit principalement les cellules souches pendant la synthèse de l'ADN (Phase S) et bloque, dans certaines circonstances, le passage de la phase G1 à la phase S. *In vitro*, l'activité cytotoxique de la gemcitabine dépend de la concentration et du temps.

Chez les animaux porteurs d'une tumeur, l'activité antitumorale de la gemcitabine dépend du schéma posologique. Administrée quotidiennement, la gemcitabine entraîne la mort des animaux et montre une activité antitumorale faible. Si la gemcitabine est administrée tous les trois à quatre jours, elle peut être donnée à des doses non létales, et présente alors une excellente activité antitumorale sur différentes tumeurs de la souris.

-Distribution

Le taux de liaison aux protéines de la gemcitabine est insignifiant. Le volume de distribution varie selon le sexe et augmente avec la durée de la perfusion. A l'état d'équilibre, il est de 50 l/m² environ pour une durée de perfusion de moins de 70 min, et atteint 370 l/m² pour une plus longue durée de perfusion.

-Élimination

L'élimination se fait presque entièrement par les urines (99% de la dose administrée) principalement sous forme de dFdU et pour moins de 10% sous forme de gemcitabine inchangée. sa demi-vie dépend du volume de distribution, du sexe (elle est plus longue chez la femme) et de l'âge. Pour une courte durée de perfusion, elle varie entre 32 et 94 min, pour une longue durée de perfusion, entre 245 et 638 min.

Cinétique pour certains groupes de patients

La pharmacocinétique de la gemcitabine n'a pas été étudiée chez l'insuffisant hépatique. Dans les études cliniques (carcinome pulmonaire non à petites cellules et cancer du pancréas), aucun rapport n'a été trouvé entre les modifications des valeurs hépatiques et les concentrations maximales de la gemcitabine et du dFdU chez les patients présentant une élévation des transaminases hépatiques (ALAT et ASAT).

Aucune donnée n'est disponible en cas d'insuffisance rénale.

Données précliniques

Carcinogénèse, mutagenèse, fertilité

Chez la lapine gravide, la gemcitabine a été associée à une embryotoxicité et aux posologies les plus élevées, à une faible incidence de malformations.

Conservation du produit :

La stabilité chimique et physique de la solution reconstituée à température ambiante (15-25 °C) a été démontrée pour 24 heures. Ne pas conserver la solution au réfrigérateur, car des précipitations peuvent apparaître. La gemcitabine est administrée par perfusion intraveineuse en l'espace de 30 min. En cas d'extravasation, il faudra immédiatement interrompre la perfusion et la reprendre dans une autre veine. Aucune mesure locale n'est nécessaire, car aucune lésion tissulaire sous gemcitabine n'a été observée jusqu'ici.

Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Allaitement, grossesse, Radiothérapie concomitante (administrée simultanément ou ≤ 7 jours d'intervalle) : une toxicité a été rapportée.

Vaccins vivants : Le vaccin anti-amaril (fièvre jaune) et les autres vaccins vivants atténués ne sont pas recommandés chez les patients traités avec gemcitabine.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Une toxicité accrue a été observée en cas d'allongement du temps de perfusion et d'augmentation de la fréquence des doses administrées.

Les effets secondaires

Toxicité hématologique

La gemcitabine peut induire une myélosuppression qui se traduit par une leucopénie, une thrombocytopénie et une anémie.

Avant chaque administration, un suivi avec numération des plaquettes, des leucocytes et des granulocytes est nécessaire. Une suspension ou une modification du traitement devra être envisagée chaque fois qu'une toxicité médullaire induite par le médicament est décelée. Toutefois, la myélosuppression est de courte durée et ne nécessite habituellement pas de réduction de dose et rarement l'arrêt du traitement.

Insuffisance hépatique Un contrôle des fonctions rénale et hépatique (comprenant des tests virologiques) devra être effectué périodiquement.

La gemcitabine devra être utilisée avec prudence chez les insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux en l'absence de données d'études cliniques suffisantes pour établir des recommandations claires sur les doses à administrer pour ces populations de patients

--**Pulmonaires** : Des effets pulmonaires, parfois sévères (tels qu'œdème pulmonaire, pneumopathie interstitielle ou syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA))

---**Rénal**

Des manifestations cliniques compatibles avec un syndrome hémolytique et urémique (SHU) ont été rarement rapportées chez des patients recevant la gemcitabine La gemcitabine devra être arrêtée dès les premiers signes d'une anémie hémolytique microangiopathique, tels qu'une chute brutale de l'hémoglobine avec une thrombopénie concomitante, une élévation des taux sériques de la bilirubine, de la créatinine de l'urée, ou la LDH. L'insuffisance rénale pourrait ne pas être réversible avec l'arrêt du traitement et une dialyse pourrait être nécessaire.

—**Fertilité**

La gemcitabine a entraîné une hypospermatogénèse chez les souris mâles, par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par gemcitabine de ne pas engendrer d'enfant pendant et dans les 6 mois qui suivent le traitement, et préconiser la cryoconservation de sperme avant de débiter le traitement en raison de la possibilité d'infertilité liée à la gemcitabine.

--La toxicité non hématologique : Vomissements, Nausées, Éruption cutanée allergique, Perte de cheveux, frissons, céphalées, symptômes grippaux avec fièvre, œdèmes (gonflement des chevilles, des doigts, des pieds, du visage)

Analyses urinaires anormales : protéinurie, hématurie.

RESUME

Le cancer du sein métastatique est une maladie incurable et constitue la phase ultime d'un cancer du sein primaire dans 30% des cas environ. La prise en charge thérapeutique à ce stade est complexe et a évolué depuis les années 1990 avec l'arrivée de nouvelles chimiothérapies antinéoplasiques.

L'objectif principal de l'étude, menée au Service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen, est d'évaluer le taux de réponse des deux protocoles. Nous avons aussi comparé la survie sans progression, la survie globale ainsi que la toxicité médicamenteuse des patientes traitées pour cancer du sein métastatique.

Il s'agit d'un essai clinique thérapeutique de phase III comparant la Gemcitabine-doxorubicine versus 5 Fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide le protocole standard en 1^{ère} ligne métastatique dans le traitement du cancer du sein métastatique.

De Janvier 2008 à Décembre 2010 ; 101 patientes ont été incluses dans l'étude, 52 randomisées dans le bras 1 : GA et 49 dans le bras 2 : FAC50. Toutes les patientes présentaient un cancer du sein métastatique.

L'âge moyen est de 47,4 ans (extrêmes : 26-71 ans). Le type histologique prédominant était le carcinome canalaire infiltrant dans 61,4%, 56,4 des patientes étaient prétraitées par des anthracyclines en adjuvant, et 43,6.% étaient chimionaires. 77,2% de nos patientes présentaient des métastases synchrones et 22,8.% métachrones.

Les récepteurs hormonaux étaient positifs chez 53,5.% et négatifs chez 46,5%.

L'envahissement métastatique était unique dans 57,4% des cas et multiple dans 42,5%.

L'association Gemcitabine-Doxorubicine paraît plus efficace que l'association 5Fluorouracile-doxorubicine-cyclophosphamide, en termes de réponses objectives 61,5% versus 40,8%, en durée de réponse (8,1 mois versus 6,5 mois) et en temps jusqu'à progression (8,9 versus 7,1 mois). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la survie globale.

Le profil de toxicité rapporté pour les deux protocoles est acceptable.

Mots clés : cancer du sein métastatique, chimiothérapie première ligne, Essai de phase III, Gemcitabine-Doxorubicine, 5Fluorouracile-Doxorubicine-Cyclophosphamide

Auteur : **Dr ROSTANE née BENYELLES Amina**
Maitre assistante en Médecine Interne
Service d'Oncologie Médicale
CHU de Tlemcen

Directeur de Thèse : **Pr. DJELLALI Louafi**
Chef de Service d'Oncologie Médicale
CHU Oran

Summary

Metastatic breast cancer is an incurable disease and is the final phase of a primary breast cancer in 30% of cases. The therapeutic management at this stage is complex and has evolved since the 1990s with the arrival of new antineoplastic chemotherapy.

The main objective of the study conducted at the Medical Oncology Department of the CHU- Tlemcen, is to assess the response rate of the two protocols. We also compared the progression-free survival, overall survival and drug toxicity in patients treated for metastatic breast cancer.

It is a therapeutic clinical trial phase III comparing gemcitabine- doxorubicin versus 5-fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide protocol standard first-line treatment of metastatic breast cancer.

From January 2008 to December 2010, 101 patients were included in the study, 52 randomized to arm 1 GA and 49 in the arm 2 FAC50. All patients had metastatic breast cancer.

The average age was 47,4 years (range: 26-71 years). The predominant histological type was invasive ductal carcinoma in 61,4 %, 56,4 patients were pretreated with anthracyclines in adjuvant, and 43,6 % were chemonaïves. 77,2 % of our patients had synchronous metastases and 22,8 % metachronous.

Hormone receptors were positive in 53,5 % and negative in 46,5 %.

The metastatic site was single in 57,4% of cases and multiple in 42,5 %.

The combination gemcitabine-doxorubicin appears more effective than the combination 5Fluorouracile, doxorubicin and cyclophosphamide in terms of objective response 61,5% versus 40,8 %, duration of response (8,1 months versus 6,5 months) and time until to progression (8,9 months versus 7,1). We had not found any significant difference between the two groups in overall survival.

The profile toxicity reported for both protocols is acceptable.

Keywords: breast cancer metastatic, chemotherapy first-line phase III trial, gemcitabine, doxorubicin, cyclophosphamide, doxorubicin 5Fluorouracile

ملخص

يعتبر سرطان الثدي المنتشر مرض عضال وهي المرحلة النهائية لسرطان الثدي الابتدائي في 30% من الحالات. إدارة العلاج في هذه المرحلة معقدة وتطورت منذ 1990 بفضل العلاج الكيميائي الجديد المضاد للأورام.

والهدف الرئيسي لهذه الدراسة التي تمت بمصلحة طب الأورام بالمستشفى الجامعي بثلّمسان، هو تقييم نسبة التجاوب التسمم البروتوكولين. قارنا أيضا نسبة البقاء الإجمالي و الوقت الفاصل للتدهور للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي المنتشر.

هذه دراسة استقبلية للمرحلة الثالثة عن طريق مقارنة جيمسيتابين-دوكسوروبيسين مقابل 5 - فلورويوراسيل -دوكسوروبيسين سيكلوفوسفاميد- للعلاج الأولي لسرطان الثدي المنتشر. من يناير 2008 إلى ديسمبر 2010، شملت الدراسة 101 مريضة، 52 في المجموعة 1، GA و 49 في المجموعة 2، FAC50 و كانت جميع المرضى مصابين بسرطان الثدي المنتشر. تراوحت أعمار المرضى من 26 إلى 71 سنة مع متوسط السن 47.4 سنة. وكان النوع النسيجي السائد كان سرطان الأبنية المتسرب في 61.4% من الحالات، نسبة 56.4% من المريضات سبق لها علاج بالانتراسايكلين مساعد، و 43.6% لم تلقى أي علاج من قبل. كانت لدينا نسبة 77.2% تعاني من إنتشار المرض بصفة متزامنة و 22.8 بصفة متبدلة الزمن.

كانت مستقبلات هرمون إيجابية في 53.5% من الحالات وسلبية في 46.5%. كان انتشار فردي في 57.4% من الحالات ومتعدد في 42.5%. التركيبة جيمسيتابين-دوكسوروبيسين بدت أكثر فعالية من التركيبة دوكسوروبيسين ، وسيكلوفوسفاميد -5فلورويوراسيل من حيث التجاوب الإيجابي بنسبة 61.5% مقابل نسبة 40.8%، ومدة التجاوب (8.1 شهرا مقابل 6.5 شهرا) وحتى الوقت لتقدم (8.9 مقابل 7.1 أشهر). لم نعث على اختلاف كبير بين المجموعتين في البقاء على قيد الحياة بشكل عام. وكانت جوانب التسمم لكل من التركيبتين مقبولة.

الكلمات الجوهرية : سرطان الثدي المنتشر، الخط الأول للعلاج الكيميائي، المرحلة الثالثة من الدراسة، جيمسيتابين، دوكسوروبيسين، 5 -الفلوري اليوراسيل، دوكسوروبيسين سيكلوفوسفاميد