

Royaume du Maroc المملكة المغربية



كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le traitement chirurgical de cancer du sein métastatique d'emblée dans le service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II

Mémoire de fin de spécialité présenté par

Dr Nessiba Abdelkader Mohamed Zeine

Née le 22/01/1987 a El Mina

Sous la direction du

Professeur Chahrazed BOUCHIKHI

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité

Option : Gynécologie obstétrique

Session juin 2021

Dr Bouchikhi Chahrazed
Professeur
Gynécologie - Obstétrique
CHU HASSAN II Fès

Pr BANANI ABDELAZIZ
Chef de Service
Gynécologie et Obstétrique
HOPITAL MERE ET ENFANT
Fès

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciement

A mon 2eme pays le royaume du Maroc

Les mots ne suffiront jamais pour exprimer ma reconnaissance et mes remerciements. Tu m'as aidé à terminer cette formation, en me fournissant les ressources nécessaires. Tu es une terre d'accueil, d'hospitalité, d'humanité et une terre de réconciliation.

A notre Maître le chef de service de gynécologie obstétrique I Le professeur Abdelaziz BANANI

Vous nous avez toujours accueillis dans votre service à bras ouverts. Votre modestie, votre humilité et vos hautes qualités scientifiques forcent l'admiration. Permettez-nous de vous exprimer notre profonde gratitude et notre respectueuse admiration.

A notre professeur et directrice du mémoire Madame Chahrazed BOUCHIKHI

Vous êtes pour moi un exemple à suivre mais aussi une chance pour les jeunes médecins. Que le tout puissant vous accorde longévité afin que nous profitons largement de votre immense expérience. Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de diriger ce travail

Pour tous nos enseignants, à qui nous devons beaucoup et qui continueront certainement à illuminer notre chemin, nous espérons être à la hauteur de la confiance qu'ils ont bien voulu placer en nous.

PLAN

Table des matières

Liste des tableaux :	8
Liste des figures :	9
Liste des abréviations	10
I. Introduction :	12
II. Matériels et méthodes	14
A. Type de l'étude :	14
B. Critères d'inclusion :	14
C. Critères d'exclusion :	14
D. Recueil des données :	14
1. Les données démographiques et cliniques :	14
2. Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires :	14
3. Les traitements reçus :	15
4. La réponse au traitement :	15
5. Le suivi :	15
E. Analyse statistique :	15
1. Analyse descriptive :	15
2. Etude Analytique :	16
III. Résultats	18
A. Données épidémiologiques :	18
1. La fréquence :	18
2. L'âge des patientes :	18
3. statut matrimoniale :	19
4. Parité	19
5. Antécédents personnels de néo du sein :	20
6. ATCD Familiaux du néo du sein	20
B. Caractéristiques cliniques	20
1. Circonstance de découverte	20
2. Délai du diagnostic	21
3. OMS	21
4. Siège de la lésion :	21
5. Taille	22

6. Ganglion :.....	22
C. Caractéristiques Radiologique	22
D. anatomo-pathologiques et moléculaires	23
1. Type de prélèvement :.....	23
2. Sous type histologique	23
3. Grade histologique SBR	23
4. Emboles vasculaires.....	23
5. Récepteurs Hormonaux (RH).....	24
6. L'expression de la protéine HER 2 par IHC et/ou FISH	24
7. Le marqueur de prolifération Ki67	24
8. Classification moléculaire basée sur IHC.....	25
E. Bilan d'extension	25
1. Nombre de site Métastatique	25
2. site Métastatique	25
F. Traitement et réponse thérapeutique	26
1. Traitements reçus.....	26
2. Réponse Clinique	28
3. Bilan radiologique post chimiothérapie	28
G. Chirurgie post Chimiothérapie	28
1. Type de chirurgie	28
2. Délai entre diagnostic et chirurgie	29
3. Délai entre chimio et chirurgie	29
3. Réponse histologique	29
4. Staloff	30
5. Grade Chevalier	30
6. Embole VX.....	30
7. YPTNM	31
H. Radiothérapie adjuvant	31
I. Progression	32
J. Evolution et survie :.....	33
1. La survie sans progression.....	34
2. Le suivi global à 3 ans :	34
3. Survie sans progression à 3 ans :.....	34
K. Tableaux croisés	35
1. Métastase pulmonaire en fonction de l'âge des patientes.....	35

2. SSP selon l'âge des patientes	35
3. Survie après chirurgie selon l'âge des patientes	36
4. SG selon la présence de métastase hépatique :	37
IV. Discussion	39
A. les caractéristiques cliniques :	39
1. L'âge des patientes :	39
2. FDR de cancer du sein :	40
3. Taille de la lésion :	40
B. Caractéristiques histologiques et moléculaires :	41
1. L'histologie :	41
2. Les marqueurs moléculaires :	41
C. Métastases :	43
1. Site de métastase :	43
2. Nombre de métastase :	45
D. Traitement :	45
1. Chimiothérapie conventionnelle néo-adjudante :	46
2. Thérapies ciblées : les anti-HER2 :	46
3. Hormonothérapie :	47
4. Autre thérapie :	47
5. La chirurgie :	48
6. Radiothérapie :	54
E. Progression :	55
F. Facteurs pronostiques :	55
1. Survie moyen après chirurgie :	58
2. Survie sans progression :	58
3. Suivie globale :	58
V. Conclusion	61
VI. Annexes	63
A. Questionnaire de recueil de données :	63
B. Base de Données SPSS	69
: الملخص	Erreur ! Signet non défini.
C. Résumé :	Erreur ! Signet non défini.
Summary :	Erreur ! Signet non défini.
VII. Références	75

Liste des tableaux :

Tableau 1: Statistique descriptive : âge de la patiente au moment du diagnostic.....	18
Tableau 2 : Antécédents personnelle de cancers.....	20
Tableau 3:Antécédents Familiaux de cancer du sein	20
Tableau 4:Circonstances de découverte	20
Tableau 5:délai d'évolution en mois	21
Tableau 6: statut de performance OMS :.....	21
Tableau 7 : nombre des lésions du sein droit.....	21
Tableau 8 : Nombre de lésion du sein gauche	21
Tableau 9: Siege des lésions : Bilatéralité	21
Tableau 10 : Taille de lésion cT.....	22
Tableau 11: ganglion cN	22
Tableau 12: ACR.....	22
Tableau 13: Type de prélèvement.....	23
Tableau 14: Sous type histologique.....	23
Tableau 15: Grade histologique SBR	23
Tableau 16: Embole vasculaires sur biopsie.....	23
Tableau 17:Récepteurs Hormonaux.....	24
Tableau 18: L'expression HER 2.....	24
Tableau 19: Le marqueur de prolifération Ki67	24
Tableau 20: phénotype moléculaire.....	25
Tableau 21:Nombre de métastases.....	25
Tableau 22: Site de Métastase	25
Tableau 23: métastase pulmonaire.....	25
Tableau 24: métastase osseuse.....	26
Tableau 25: autre site métastatique	26
Tableau 26: nombre de cure	26
Tableau 27 : nombre total de cure.....	26
Tableau 28: Nombre des cures Chimiothérapie néo-adjuvant à base d'Antracycline.....	27
Tableau 29: Nombre des cures Chimiothérapie néo-adjuvant à base de Taxane.....	27
Tableau 30: Hormonothérapie	27
Tableau 31: Herceptine	27
Tableau 32: Réponse clinique.....	28
Tableau 33: bilan radiologique post chimio	28
Tableau 34: type de chirurgie.....	28
Tableau 35: limite de résection	28
Tableau 36: délai entre diagnostic et chirurgie en mois	29
Tableau 37:délai entre Chimiothérapie et chirurgie en mois	29
Tableau 38: Réponse histologique	29
Tableau 39: Staloff.....	30
Tableau 40: Grade chevalier.....	30
Tableau 41: Embole vasculaire sur pièce	30
Tableau 42: YPTNM	31
Tableau 43: Radiothérapie adjuvant	31
Tableau 44: Progression	32
Tableau 45: Délai entre diagnostic et progression.....	32
Tableau 46 : Délai entre chirurgie et progression	32

Tableau 47: durée de suivi	33
Tableau 48: Suivi après chirurgie	33
Tableau 49: Suivi après progression.....	33
Tableau 50: survie sans progression	34
Tableau 51: Le suivi global à 3 ans	34
Tableau 52: Survie sans progression à 3 ans.....	34
Tableau 53:Tableau croisé âge inférieur a 45 * métastase pulmonaire	35
Tableau 54 : l'âge moyen des patientes de différentes études inclus la présente.....	40
Tableau 55 : le grade tumorale SBR selon la littérature.....	41
Tableau 56:les RH selon la littérature	42
Tableau 57:les récepteurs Her2 selon la littérature.....	42
Tableau 58: classification moléculaire selon la littérature.....	43
Tableau 59: les sites métastatique selon la littérature	44
Tableau 60:Nombre de métastase selon la littérature	45
Tableau 61: radiothérapie dans la littérature	55
Tableau 62: SSP selon la littérature.....	58
Tableau 63: SG selon la littérature	59

Liste des figures :

Figure 1 : la chirurgie mammaire dans notre service entre 2015 et 2018.....	18
Figure 2: répartition des patientes en fonction de statut matrimoniale.....	19
Figure 3: répartition des patientes en fonction de la parité	19
Figure 4: Durée de suivie.....	33
Figure 5: SSP en fonction de l'age des patientes.....	35
Figure 6: Survie après chirurgie en fonction de l'âge des patientes	36
Figure 7: SG en fonction de la présence de métastase hépatique	37
Figure 8:Base de données SPSS1.....	69
Figure 9:Base de données SPSS2	69
Figure 10: Base de données SPSS3	70

Liste des abréviations

ACR: American College of Radiology

ACS : Collège américain des chirurgiens

CHU : centre hospitalier universitaire

COM: cancer oligométastatique

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ATCD: Antécédent

CCI : carcinome canalaire infiltrant

CLI : carcinome lobulaire infiltrant

CS : Cancer du sein

CSM : Cancer du sein métastatique

CSTN : Cancer du sein triple négatif

ECR : essais cliniques randomisés

ER: Récepteur à l'œstrogène

FISH : hybridation in situ fluorescente

HT : Hormonothérapie

IHC : Immunohistochimie

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NCDB : Bases de données nationales du cancer aux Etats-Unis

OMS : Organisation mondiale de la santé

PS : statut de performance

RCRC : Registre des cancers de la région du grand Casablanca

RE : Récepteurs Estrogénique

RH : Récepteurs Hormonaux

RP : Récepteurs Progestéronique

RT : Radiothérapie

SBR : Scarf Bloom Richardson

SSP : Survie Sans Progression

SG : Suivie Globale

TN : Triple négatif

INTRODUCTION

I. Introduction :

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé public. C'est la tumeur maligne la plus courante chez les femmes, avec plus de 2 millions nouveaux cas estimés en 2020 dans le monde, il est également la première cause de mortalité par cancer chez les femmes dans presque tous les pays avec, en 2020, plus de 684 000 décès [1].

De 1975 à 2000, l'incidence des cancers du sein a augmenté dans tous les pays du monde de 0,5 à 1,5 % par an selon les pays. Ces augmentations peuvent s'expliquer par l'évolution des modes et durée de vie, mais aussi par l'amélioration de l'enregistrement des cas [2].

Au Maroc le cancer du sein occupait le premier rang de localisation la plus fréquente des cancers, en considérant les deux sexes, et représentait 20% des cas enregistrés entre 2008 et 2012. C'est la localisation la plus fréquente du cancer chez le sexe féminin avec une proportion de 35,8% des cas enregistrés entre 2008 et 2012. Le cancer du col de l'utérus occupait le deuxième rang avec une proportion de 11,2% des cas [3].

Le nombre total des cas de cancer du sein a connu une augmentation entre 2004 et 2012. Il est passé de 662 en 2004 à 920 cas en 2012. En termes d'incidence brute, le taux du cancer du sein est passé de 35 pour 100 000 en 2004 à 43,5 pour 100 000 en 2012 passant par un pic en 2009 de 53 pour 100 000 [3]. La survie des cas du cancer du sein suivis était de 79% à 5 ans et de 65% à 7 ans [3].

Quarante pour cent des décès féminins prématurés par cancer (avant 65 ans) sont liée au cancer du sein. Même si les progrès de l'imagerie et la généralisation du dépistage ont permis de réduire le stade tumoral au diagnostic et donc d'améliorer le pronostic, environ 30 % des patientes prises en charge pour un cancer du sein au stade localisé vont présenter une évolution métastatique [26].

Environ 3 à 5% des nouveaux cas de cancer du sein diagnostiqués ont une maladie métastatique au moment du diagnostic [12]. Grace à l'évolution des traitements systémiques utilisés ; les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique vivent plus longtemps [4]. Cette survie est influencée par de nombreux caractéristiques des patientes, telles que l'âge, la race, l'état matrimonial, l'état des performances ainsi que la taille de la tumeur, sites métastatiques, nombre de métastases, caractéristiques pathologiques et moléculaires et les traitements utilisés [56–62].

La place de la chirurgie locale dans le traitement du cancer du sein précoce est bien établie [5]. Pour les patientes métastatiques d'emblée, le rôle du traitement locorégional a été limité à traiter les complications locales telles que les ulcérations, les saignements ou les infections [6]. Cependant, il y a un débat sur le bénéfice de la chirurgie locale en présence d'une maladie métastatique. L'objectif de cette étude était de passer en revue les résultats chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IV soumises à une intervention chirurgicale dans le service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de Fès.

MATERIELS

ET

METHODES

II. Matériels et méthodes

A. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective d'une série de cas de CSM colligés au service de gynécologie obstétrique I du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant la période allant du Janvier 2015 au Décembre 2018 ; qui ont subi une chirurgie mammaire sur cancer du sein stade IV.

B. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus toute patiente ayant :

- Un Cancer invasif du sein confirmé histologiquement ;
- Un Stade VI selon la classification de l'AJCC 2010 [15];
- Bénéficiaire d'une chirurgie mammaire ;
- Au service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de Fès.

C. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus toute patiente ayant :

- L'absence de métastases à distance au moment de diagnostic
- Absence de traitement chirurgicale

D. Recueil des données :

Les différents paramètres à l'étude sont issus des questionnaires (Annexe 1) remplie à partir des dossiers sources des patientes ; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net. Chaque donnée a été soigneusement recueillie et saisie sur le logiciel statistique SPSS 13.0 (IBM). Chaque variable a été codifiée numériquement, 0/1 pour non/oui, et 1/2/3/... pour les variables à plusieurs classes. Les données manquantes correspondaient à des cases laissées vides.

Une base de données SPSS a été constituée (Annexe 2) comportant :

1. Les données démographiques et cliniques :

L'âge, le statut matrimonial, le statut ménopausique, les antécédents personnels et familiaux de cancers du sein et/ou de l'ovaire, la circonstance de découverte, la localisation, la bilatéralité, la durée de l'évolution, le stade selon la classification TNM, et AJCC 2010 [15] et le statut de performance (PS).

2. Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires :

Le type histologique (le carcinome canalaire infiltrant (CCI), le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ou autres), le grade de Scarf Bloom Richardson (SBR) [15]. La présence d'embolies vasculaires, l'expression des récepteurs hormonaux (RH) ; oestrogéniques (RE) et

progestéroniques (RP), ainsi, les tumeurs sont considérées RH positif si marquage > 1% pour l'un des deux récepteurs (RE ou RP). L'expression de l'HER2 évaluée par IHC ou par hybridation in situ fluorescente (FISH) avec score 0 et 1 considéré comme négative. L'expression du Ki 67, avec la définition de trois catégories ; Ki 67 > 30 % considéré comme étant élevé, un Ki 67 inférieur à 15% est considéré très bas, et un Ki67 intermédiaire compris entre 15 et 30%.

Les différents cas ont été classés selon la classification moléculaire du cancer du sein selon le consensus de la conférence de Saint Gallen 2015 ; en Luminal A, Luminal B Her2 -, Luminal B Her2+, Her2+ non Luminal, et les cancers triples négatifs [15].

3. Les traitements reçus :

Nous avons relevé les différents types de traitement reçus ainsi que la séquence thérapeutique selon laquelle ils étaient administrés. Ainsi nous avons identifié le type de protocole de la chimiothérapie, le nombre de cycles reçus. Les thérapeutiques anti-Her2, l'hormonothérapie, le type de chirurgie réalisé, la radiothérapie adjuvant.

4. La réponse au traitement :

La réponse histologique à la chimiothérapie d'induction a été évaluée sur la pièce opératoire selon la classification de chevalier [15].

5. Le suivi :

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.

Survie sans progression (SSP) est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.

La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quel que soit sa cause. Etant donné que la date de décès est très rarement mentionnée sur les dossiers des patientes, et que nos appels téléphoniques n'ont pas trouvé de réponse du côté des malades, nous n'avons pas pu calculer la survie globale des patientes.

E. Analyse statistique :

Toutes les l'analyse statistiques ont été effectuée sur un ordinateur SPSSSTM paquet.

1. Analyse descriptive :

Mesure des fréquences, calcul de médiane, mode, moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

2. Etude Analytique :

Les caractéristiques clinico-pathologiques ont été examinées par des tests du chi carré. La survie globale et la survie sans maladie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse des différents facteurs pronostiques indépendants a été réalisée de façon uni puis multi-variée selon le modèle de Cox.

En règle générale, une valeur de p était 0.05 considérée comme statistiquement significative pour toutes les analyses.

RESULTATS

III. Résultats

A. Données épidémiologiques :

1. La fréquence :

Durant la période de l'étude, 636 patientes porteuse d'un cancer du sein ont été opérés dans notre service dont 493 patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical initial, 118 étaient opérées après chimiothérapie primaire, 25 patientes présentant un néo du sein métastatique, dont 20 patientes métastatique d'emblée, soit un pourcentage de 3,34 de la chirurgie mammaire dans cette période pour cancer du sein (Figure 1).

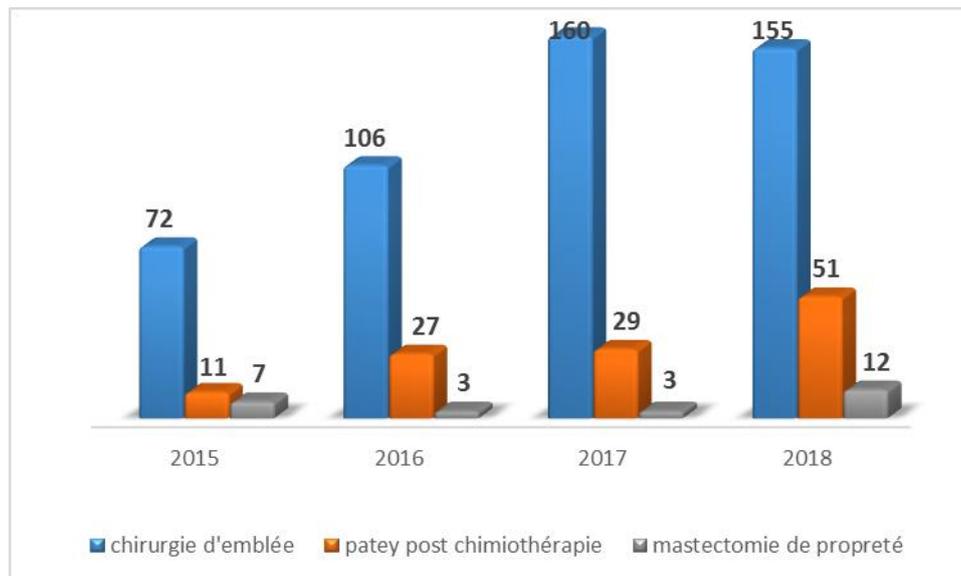


Figure 1 : la chirurgie mammaire dans notre service entre 2015 et 2018.

2. L'âge des patientes :

L'âge moyen de nos patiente état de 49.20 ans, avec un minimum de 37 ans et un maximum de 65 ans.

Tableau 1: Statistique descriptive : âge de la patiente au moment du diagnostic.

Moyenne	Médiane	Mode	Minimum	Maximum	Ecart type
49,20	48	45	37	65	8,237

3. statut matrimoniale :

Cinq de nos patientes était célibataire et 12 mariées.

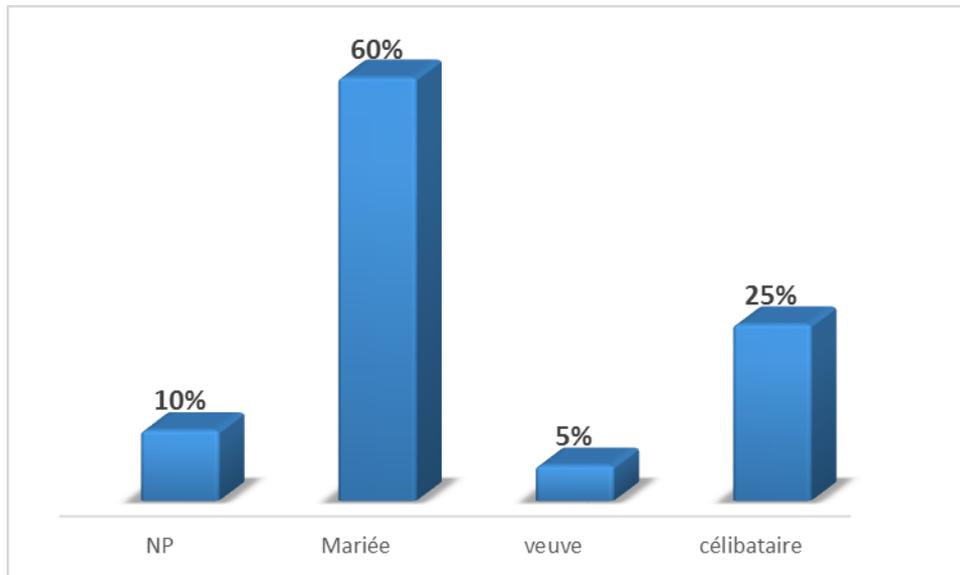


Figure 2: répartition des patientes en fonction de statut matrimoniale.

4. Parité

35% de nos patientes étaient nuligeste et 40% des multipares.

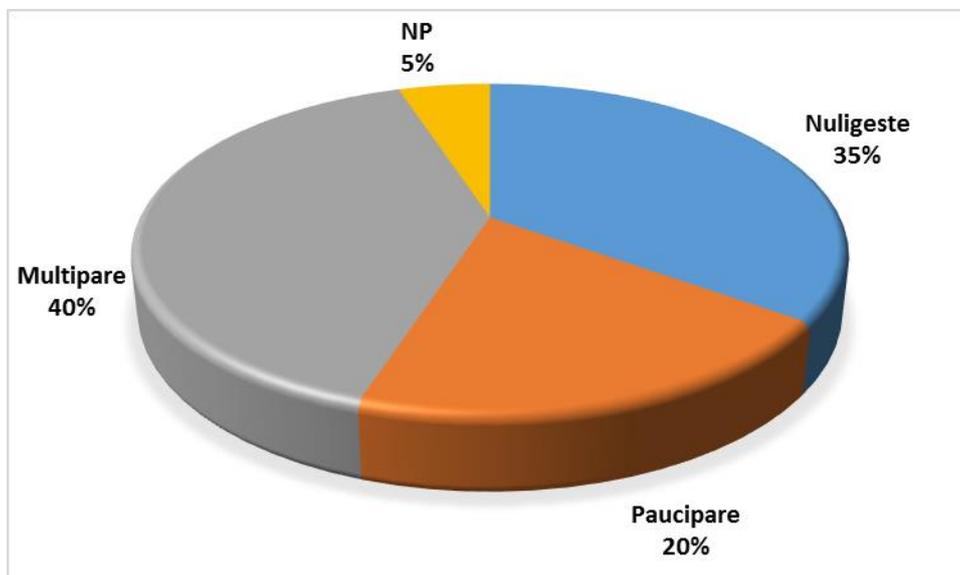


Figure 3: répartition des patientes en fonction de la parité

5. Antécédents personnels de néo du sein :

Une de nos patientes avait une récurrence métastatique du cancer du sein. C'est une patiente âgée de 49 ans ; G3P3, aux antécédents d'un CCI du sein droite il y a 5 ans (RH=0%, her2 score 2), ayant bénéficié d'un traitement conservateur en privée à Meknès (2N+/8N) ; et ayant reçu 04 cures d'antracycline, 04 cures de docetaxel en adjuvant et une radiothérapie puis mise sous herceptine. Puis elle a présenté une récurrence d'emblée métastatique au niveau ganglionnaire controlatéral.

Tableau 2 : Antécédents personnelle de cancers

	Fréquence	Pourcentage
Absence des Antécédents personnelle de cancers	19	95,0
Présence des Antécédents personnelle de cancers	1	5,0
Total	20	100,0

6. ATCD Familiaux du néo du sein

25% des patientes avaient des antécédents familiaux de cancer du sein.

Tableau 3:Antécédents Familiaux de cancer du sein

	Fréquence	Pourcentage
Présence des Antécédents Familiaux de cancer du sein	5	25,0
Absence des Antécédents Familiaux de cancer du sein	15	75,0
Total	20	100,0

B. Caractéristiques cliniques

1. Circonstance de découverte

La plus part des patient ont consulté après la découverte à l'auto palpation d'une masse mammaire 40%; 03 patientes après la découverte d'une métastase et une patiente après une récurrence métastatique.

Tableau 4: Circonstances de découverte

	Fréquence	Pourcentage
	2	10,0
Autopalpation	8	40,0
Inflammation cutanée	4	20,0
Rétraction du mamelon	1	5,0
Adénopathie axillaire	1	5,0
Métastase	3	15,0
Récurrence	1	5,0
Total	20	100,0

2. Délai du diagnostic

Le délai moyen du diagnostic selon l'interrogatoire des patientes était de 14.65 mois.

Tableau 5: délai d'évolution en mois

Moyenne	Médiane	Mode	Ecart type	Minimum	Maximum
14,65	9,00	12	15,166	2	60

3. OMS

75% des patientes étaient OMS à 1.

Tableau 6: statut de performance OMS :

	Fréquence	Pourcentage
1	15	75,0
2	3	15,0
Total	18	90,0

4. Siège de la lésion :

Une patiente avait 3 lésions au niveau du sein droit et une lésion au niveau du sein gauche.

Tableau 7 : nombre des lésions du sein droit

	Fréquence	Pourcentage
0	4	20,0
1	15	75,0
3	1	5,0
Total	20	100,0

Tableau 8 : Nombre de lésion du sein gauche

	Fréquence	Pourcentage
0	15	75,0
1	5	25,0
Total	20	100,0

Tableau 9: Siège des lésions : Bilatéralité

	Fréquence	Pourcentage
Droite	15	75,0
Gauche	4	20,0
bilatérale	1	5,0
Total	20	100,0

5. Taille

50% des patientes étaient en stade cT4d au moment du diagnostic. Et 80% avaient un cancer localement avancé

Tableau 10 : Taille de lésion cT

	Fréquence	Pourcentage
NP	2	10,0
T3	2	10,0
T4b	4	20,0
T4c	2	10,0
T4d	10	50,0
Total	20	100,0

6. Ganglion :

85% des patientes était classer cN1.

Tableau 11: ganglion cN

	Fréquence	Pourcentage
N0	1	5,0
N1	17	85,0
N2	1	5,0
N3	1	5,0
Total	20	100,0

C. Caractéristiques Radiologique

85% des lésions était ACR5.

Tableau 12: ACR

	Fréquence	Pourcentage
4	2	10,0
5	17	85,0
NP	1	5,0
Total	20	100,0

D. anatomo-pathologiques et moléculaires

1. Type de prélèvement :

Une seule patiente a bénéficié d'une tumorectomie en privée puis référer à notre formation pour prise en charge.

Tableau 13: Type de prélèvement.

	Fréquence	Pourcentage
Biopsie	19	95,0
Tumorectomie	1	5,0
Total	20	100,0

2. Sous type histologique

Le CCI a représenté 90% des types histologiques dans notre échantillon.

Tableau 14: Sous type histologique.

	Fréquence	Pourcentage
Carcinome Canalaire Infiltrant	18	90,0
Carcinome Lobulaire Infiltrant	2	10,0
Total	20	100,0

3. Grade histologique SBR

Le grade intermédiaire (Grade II SBR) a représenté 55% de nos tumeurs.

Tableau 15: Grade histologique SBR

	Fréquence	Pourcentage
Grade I SBR	4	20,0
Grade II SBR	11	55,0
Grade III SBR	5	25,0
Total	20	100,0

4. Emboles vasculaires

La présence des Embole vasculaires sur biopsie était étudiée chez 50% des patientes et était positive chez 7 patientes.

Tableau 16: Embole vasculaires sur biopsie

	Fréquence	Pourcentage
NP	10	50,0
NON	7	35,0
OUI	3	15,0
Total	20	100,0

5. Récepteurs Hormonaux (RH)

90% des patientes avaient des RH positive. Avec 80% de positivité pour les RP et 90% pour les RO.

Tableau 17: Récepteurs Hormonaux

	Fréquence RO	Fréquence RP	Fréquence RH	Pourcentage RH
NEG	2	4	2	10,0
POS	18	16	18	90,0
Total	20	20	20	100,0

6. L'expression de la protéine HER 2 par IHC et/ou FISH

L'expression de la protéine HER2 était négative chez 55% des patientes.

Tableau 18: L'expression HER 2

	Fréquence	Pourcentage
Scor 0	9	45,0
Scor 1	2	10,0
Scor 2	2	10,0
Scor 3	7	35,0
Total	20	100,0

7. Le marqueur de prolifération Ki67

30% de nos patientes ont un marqueur de prolifération Ki67 inférieure à 15%.

Tableau 19: Le marqueur de prolifération Ki67

	Fréquence	Pourcentage
(<15%)	6	30,0
(15 – 30%)	5	25,0
(>30%)	2	10,0
NP	7	35,0
Total	20	100,0

8. Classification moléculaire basée sur IHC

40% de classification moléculaire était Lumunal A Her 2 Positif.

Tableau 20: phénotype moléculaire

	Fréquence	Pourcentage
LUMUNAL A	7	35,0
LUMINAL B Her 2 négatif	2	10,0
LUMINAL B Her 2 positif	8	40,0
Surexpression Her 2	2	10,0
Triple négative	1	5,0
Total	20	100,0

E. Bilan d'extension

1. Nombre de site Métastatique

60% des patientes avaient un seul site métastatique.

Tableau 21: Nombre de métastases

	Fréquence	Pourcentage
1	12	60,0
2	7	35,0
3	1	5,0
Total	20	100,0

2. site Métastatique

45% des patientes ont une métastase osseuse.

Tableau 22: Site de Métastase

	Fréquence	Pourcentage
Os seul	9	45,0
Poumon seul	1	5,0
Foie seul	1	5,0
ADP axillaire controlatérale	1	5,0
Métastase multiple	8	40,0
Total	20	100,0

Tableau 23: métastase pulmonaire

	Fréquence	Pourcentage
NON	14	70,0
OUI	6	30,0
Total	20	100,0

Tableau 24: métastase osseuse

	Fréquence	Pourcentage
NON	5	25,0
OUI	15	75,0
Total	20	100,0

Tableau 25: autre site métastatique

	Fréquence	Pourcentage
Poumon + Os	12	60,0
HEPATIQUE	4	20,0
SPLENIQUE	1	5,0
ADP axillaire controlaterale	2	10,0
muscle gd dorsal gauche	1	5,0
Total	20	100,0

F. Traitement et réponse thérapeutique

1. Traitements reçus

a. Chimiothérapie

35% de patientes ont reçu 06 cures de chimiothérapie, et 15% ont reçu 14 cures.

Tableau 26: nombre de cure

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
20	6,00	14,00	8,6500	3,09966

Tableau 27 : nombre total de cure

	Fréquence	Pourcentage
6,00	7	35,0
7,00	4	20,0
8,00	2	10,0
9,00	1	5,0
11,00	1	5,0
12,00	1	5,0
13,00	1	5,0
14,00	3	15,0
Total	20	100,0

Tableau 28: Nombre des cures Chimiothérapie néo-adjuvant à base d'Antracycline

Nombre des cures	Fréquence	Pourcentage
0	6	30,0
3	5	25,0
4	2	10,0
5	1	5,0
6	4	20,0
7	2	10,0
Total	20	100,0

Tableau 29: Nombre des cures Chimiothérapie néo-adjuvant à base de Taxane

Nombre des cures	Fréquence	Pourcentage
0	4	20,0
2	1	5,0
3	2	10,0
6	3	15,0
7	4	20,0
8	4	20,0
10	1	5,0
11	1	5,0
Total	20	100,0

b. Hormonothérapie

70% des patientes ont reçu une hormonothérapie.

Tableau 30: Hormonothérapie

	Fréquence	Pourcentage
NP	1	5,0
NON	5	25,0
OUI	14	70,0
Total	20	100,0

c. Herceptine

30% des patientes ont bénéficié d'un traitement à base d'herceptine.

Tableau 31: Herceptine

	Fréquence	Pourcentage
NP	1	5,0
NON	13	65,0
OUI	6	30,0
Total	20	100,0

2. Réponse Clinique

25% des patientes ont une réponse clinique complète ; 55% avec réponse partielle.

Tableau 32: Réponse clinique

	Fréquence	Pourcentage
Réponse complète	5	25,0
Réponse partiel	14	70,0
Stabilisation	1	5,0
Total	20	100,0

3. Bilan radiologique post chimiothérapie

60% de patientes avaient une stabilisation des lésions radiologique des métastases à distance poste chimiothérapie.

Tableau 33: bilan radiologique post chimio

	Fréquence	Pourcentage
DIMINUTION	4	20,0
STABILISATION	12	60,0
AGGRAVATION	4	20,0
Total	20	100,0

G. Chirurgie post Chimiothérapie

1. Type de chirurgie

17 patientes ont bénéficié d'une mastectomie unilatérale ; une patiente a bénéficié d'une mastectomie bilatérale ; une patiente a bénéficié d'une mastectomie avec curage axillaire controlatérale (ATCD de néo du sein avec traitement conservateur et présente une ADP controlatérale) ; une patiente a bénéficié d'un ptey.

Tableau 34: type de chirurgie

	Fréquence	Pourcentage
Mastectomie	18	90,0
Patey	2	5,0
mastectomie avec curage controlatérale	1	5,0
Total	20	100,0

Tableau 35: limite de résection

	Fréquence	Pourcentage
Non saine	3	15,0
Saine	17	75,0
Total	20	100,0

Cas 1 : 39 ans, G0P0, non ménopausée, HDM remonte a 1 an, tumeur classer T4dN0, biopsie : CCI gd I de SBR, RP : 0% ; RE : 80% ; KI67 : 5% ; her2 :0, métastase osseuse, TTT : 6 cure de chimio + mastectomie ; residue de 5.4 cm avec limite de résection au contact du limite profonde avec barrière chirurgicale atteinte ; puis RTH sur paroi et hormono, SG :3 ans.

Cas 2 : 38 ans, G2P2, non ménopausée, HDM remonte a 1 an, tumeur classer T3N1, biopsie : CCI gd II de SBR, RP : 70% ; RE : 90% ; her2 :0, métastase osseuse et hepaticque, TTT : 6 cure de chimio ; mastectomie ; residue de 2.2 cm avec limite de résection profonde moin de un mm avec barrière chirurgicale atteinte ; puis mise sous hormono ; perdue de vie 4 mois après chirurgie

Cas 3 : 46 ans, G0P0, non ménopausée, HDM remonte a 2 mois, tumeur classer T4dN1, biopsie : CCI gd II de SBR, RP : 5% ; RE : 0% ; KI67 : 5% ; her2 :3, métastase osseuse, TTT : 9 cure de chimio mastectomie ; reponse fragmente avec limite de résection au contact du limite profonde avec barrière chirurgicale atteinte ; RTH sur paroi et hormono, SG : un an.

2. Délai entre diagnostic et chirurgie

Le délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie était de 12.6 mois.

Tableau 36: délai entre diagnostic et chirurgie en mois

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
20	6,00	27,00	12,6500	5,40248

3. Délai entre chimio et chirurgie

Le délai minimum entre la dernière cure de chimiothérapie et la chirurgie était de 16 jours.

Tableau 37:délai entre Chimiothérapie et chirurgie en mois

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
20	,00	9,00	2,1500	2,05900

3. Réponse histologique

35% des patientes ont une réponse histologique supérieure à 50% et 25% ont une réponse complète.

Tableau 38: Réponse histologique

	Fréquence	Pourcentage
Réponse histologique complète	5	25,0
Inférieure à 50%	8	40,0
Supérieure à 50	7	35,0
Total	20	100,0

4. Staloff

30% des patientes ont une réponse classée TcNx.

Tableau 39: Staloff

	Fréquence	Pourcentage
TaNd	2	10,0
TaNx	3	15,0
TbNx	7	35,0
TcNb	1	5,0
TcNx	6	30,0
TdNx	1	5,0
Total	20	100,0

5. Grade Chevalier

75% de nos patientes ont un grade Chevalier élevé.

Tableau 40: Grade chevalier

	Fréquence	Pourcentage
1	4	20,0
2	1	5,0
3	14	70,0
4	1	5,0
Total	20	100,0

6. Embole VX

Des embolies vasculaires étaient présentes sur la pièce opératoire dans 15% des cas.

Tableau 41: Embole vasculaire sur pièce

	Fréquence	Pourcentage
NP	3	15,0
Absence d'Embole vasculaire	14	70,0
Présence d'Embole vasculaire	3	15,0
Total	20	100,0

7. YPTNM

20% des patientes était classée ypT3 et T4. Et 80% moins que typt2.

Tableau 42: YPTNM

YPTNM	Fréquence	Pourcentage
ypT0N1aM1	1	5,0
ypT0N2	1	5,0
ypT0Nx	2	10,0
ypT1aNx	1	5,0
ypT1cNx	2	10,0
ypT1Nx	3	15,0
ypT2N0	1	5,0
ypT2N2	1	5,0
ypT2Nx	4	20,0
ypT3Nx	2	10,0
ypT4bNx	1	5,0
ypT4Nx	1	5,0
Total	20	100,0

H. Radiothérapie adjuvant

40% des patientes ont bénéficié de radiothérapie adjuvant. Sur les parois pour soit des limites de résections non saines (02 cas) ou la présence des ganglions positifs en cas de curage axillaire (02 cas). Et sur des métastases cérébrales (02 cas) et osseuses (02).

Tableau 43: Radiothérapie adjuvant

	Fréquence	Pourcentage
Pas de Radiothérapie adjuvant	12	60,0
Paroi thoracique	4	20,0
Palliative sur métastase	4	20,0
Total	20	100,0

I. Progression

25% des patientes avaient des progressions multiples.

Tableau 44: Progression

	Fréquence	Pourcentage
NP	1	5,0
Non	1	5,0
Osseuse	3	15,0
Viscérale	5	25,0
Cérébrale	4	20,0
Multiple	5	25,0
Ganglionnaire	1	5,0
Total	20	100,0

Le délai moyen entre le diagnostic et la progression était de 32,2 mois.

Tableau 45: Délai entre diagnostic et progression

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
19	6,00	68,00	32,2105	18,17684

Le délai moyen entre la chirurgie et la progression était de 19,15 mois, avec 04 cas de progression métastatique avant la chirurgie.

Tableau 46 : Délai entre chirurgie et progression

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
19	-12,00	60,00	19,1579	20,36681

J. Evolution et survie :

La durée moyenne de suivi était de 44,9 mois.

Tableau 47: durée de suivi

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
20	11,00	79,00	44,9000	19,31975

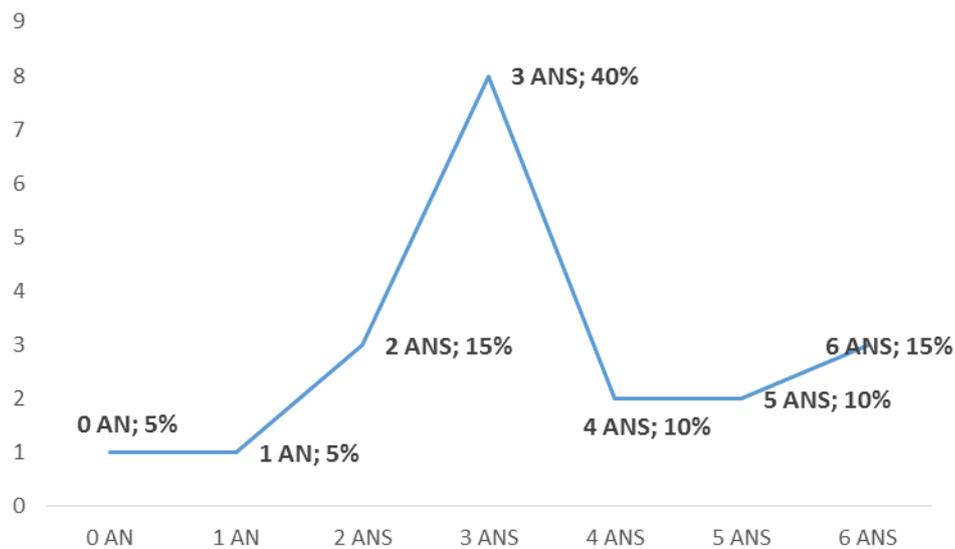


Figure 4: Durée de suivie

Le suivi moyen après chirurgie était de 31,7 mois.

Tableau 48: Suivi après chirurgie

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
20	0,00	67,00	31,7500	20,54744

Le suivi moyen après progression était de 14,1 mois.

Tableau 49: Suivi après progression

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
19	0,00	42,00	14,1053	12,61346

1. La survie sans progression

La survie moyenne sans progression était de 32,2 mois.

Tableau 50: survie sans progression

N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
19	6,00	68,00	32,2105	18,17684

2. Le suivi global à 3 ans :

Le suivi global à 3 ans était de 75%.

Tableau 51: Le suivi global à 3 ans

	Fréquence	Pourcentage
Suivi moins de 3 ans	5	25,0
Suivi de 3 ans et plus	15	75,0
Total	20	100,0

3. Survie sans progression à 3 ans :

La survie sans progression à 3 ans était de 30%.

Tableau 52: Survie sans progression à 3 ans

	Fréquence	Pourcentage
Suivi sans progression moins de 3 ans	14	70,0
Suivi sans progression de 3 ans et plus	6	30,0
Total	20	100,0

K. Tableaux croisés

1. Métastase pulmonaire en fonction de l'âge des patientes

Toutes les patientes avec métastase pulmonaire avaient un âge supérieur à 45 ans ; $p=0,032$.

Tableau 53: Tableau croisé âge inférieur a 45 * métastase pulmonaire

	Sans métastase pulmonaire	Avec métastase pulmonaire	Total
Age inférieure a 45	7	0	7
Age supérieure à 45	7	6	13
Total	14	6	20

2. SSP selon l'âge des patientes

La survie sans progression en fonction de l'âge des patientes est représenté sur la figure 5 avec $p=0,044$. Il existe une corrélation directe statistiquement significative entre la durée de SSP et l'âge des patientes.

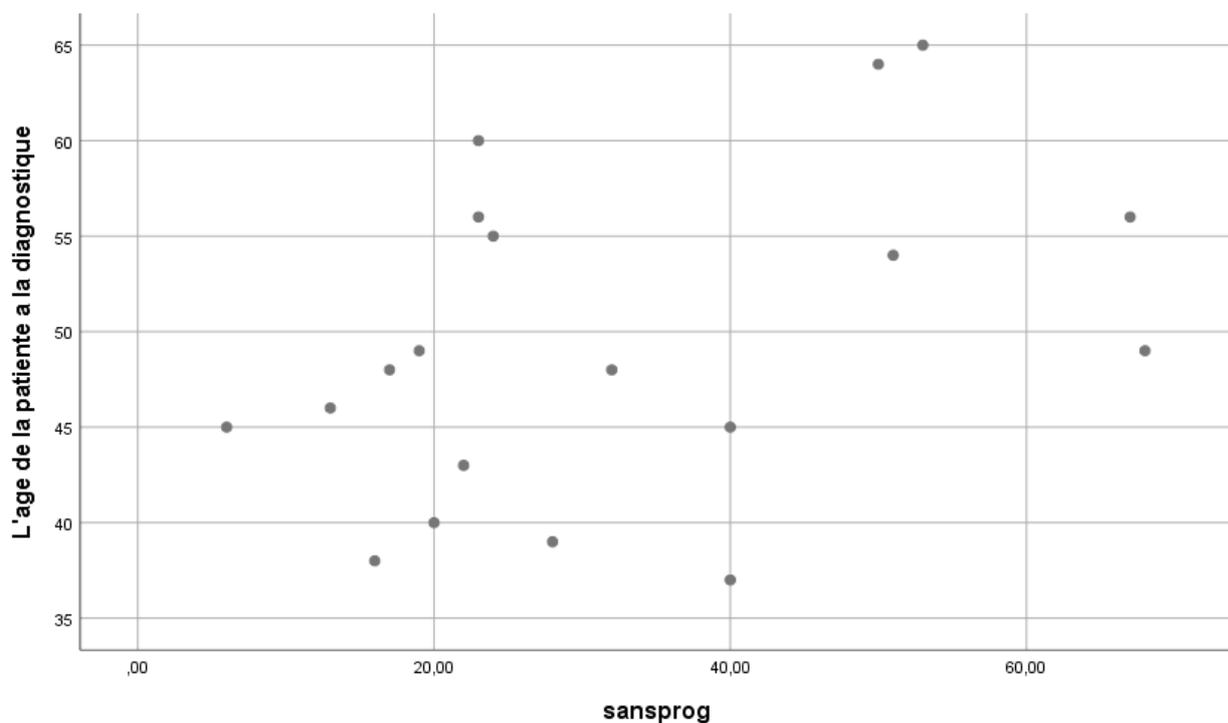


Figure 5: SSP en fonction de l'âge des patientes

3. Survie après chirurgie selon l'âge des patientes

Le suivi après chirurgie en fonction de l'âge des patientes est représenté sur le figure 6 avec $p=0,040$. Il existe une corrélation directe statistiquement significative entre la survie après chirurgie et l'âge des patientes.

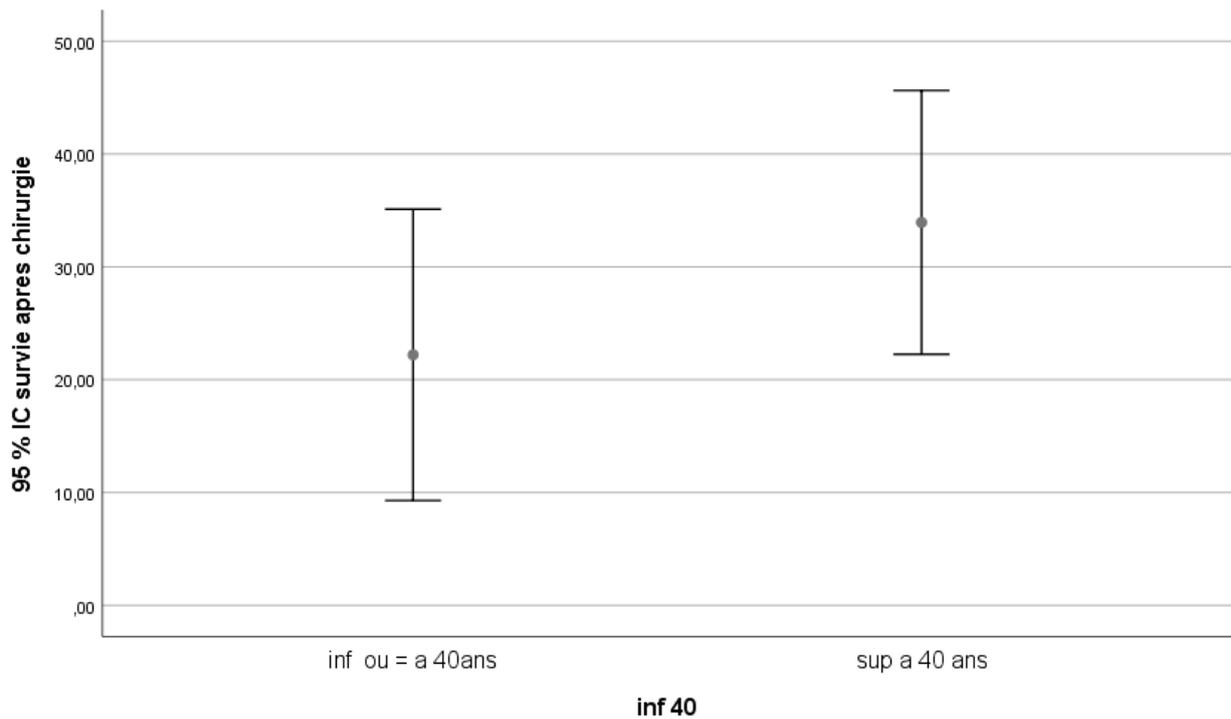


Figure 6: Survie après chirurgie en fonction de l'âge des patientes

4. SG selon la présence de métastase hépatique :

Le suivi globale en fonction de la présence de métastase hépatique est représenté sur le figure 7 avec $p=0,032$. Il existe une corrélation directe statistiquement significative entre l'absence de métastase hépatique et la durée de survie globale.

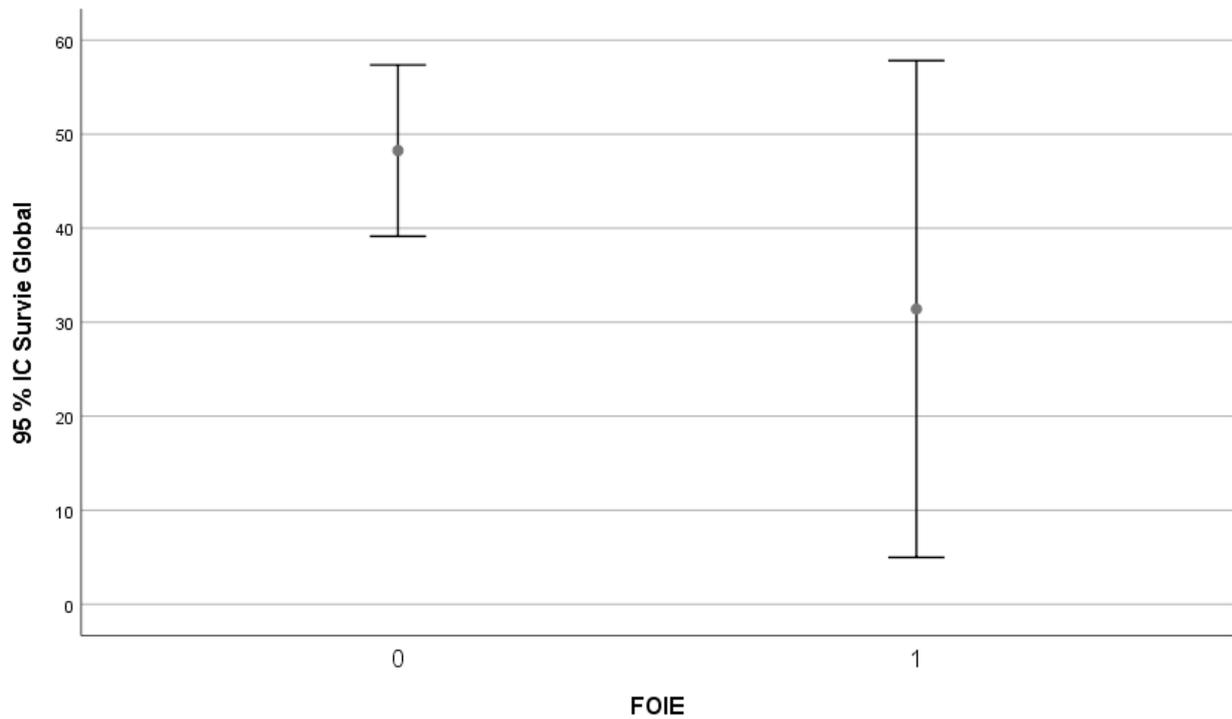


Figure 7: SG en fonction de la présence de métastase hépatique

DISCUSSION

IV. Discussion

Dans cette étude, nous avons analysé les caractéristiques clinico-épidémiologiques et la durée de suivi des patientes atteintes de cancer du sein métastatique d'emblée au moment du diagnostic et opérées dans notre service.

Le cancer du sein métastatique (CSM) est largement connu pour avoir un mauvais pronostic par rapport au cancer du sein non métastatique. C'est une maladie relativement rare, et la plupart des patientes sont traitées uniquement par thérapie systémique. L'efficacité du traitement local, comme la chirurgie et ou la radiothérapie reste controversée selon la littérature [6,12].

Khan SA et coll. [16] ont été les premiers à s'intéresser à la place de la chirurgie de la tumeur du sein métastatique d'emblée sur un total de 16023 patientes diagnostiquées initialement au stade IV. Ils reposent sur les bases de données nationales du cancer aux Etats-Unis (NCDB) qui sont gérées par le Collège américain des chirurgiens (ACS). Les patientes métastatiques d'emblée représentent 4,1% de tous les cas de cancer du sein traités durant la période de l'étude (1990-1993). Dans notre série les patientes avec un néo du sein métastatique d'emblée représentent 3,14% des cancers du sein opérées entre 2015 et 2018 dans notre service. Ce taux relativement bas; peut-être expliqué par le fait que dans notre formation (CHU Hassan II) existe deux services de gynécologie.

A. les caractéristiques cliniques :

1. L'âge des patientes :

L'âge moyen au moment de diagnostique chez nos patientes était de 49,2 ans ; ce qui est comparable au résultat des études réalisées dans la région sub-saharienne alors que dans les pays occidentaux ce moyen est plus élevée.

Dans les pays développés, environ 5-7% des patientes atteintes de cancer du sein sont diagnostiquées avant 40 ans [32], alors que dans les pays en voie de développement, la prévalence est beaucoup plus élevée. Cette tranche d'âge représente 20% dans notre série.

Au Maroc, la fréquence du cancer du sein chez la femme jeune varie entre 8% et 25,4%, ce qui représente la plus haute fréquence publiée jusqu'à présent [33, 29, 34].

Tableau 54 : l'âge moyen des patientes de différentes études inclus la présente.

	Carmichael [4]	Quinn [6]	Wang [43]	Perol [9]	Ahmed [108]	Mahnane [109]	Notre étude
L'âge moyen	45 ans	62,1 ans	62,34	62 ans	50 ans	48,5 ans	49,2 ans
Payer	Angleterre	Irlande	Chine	France	Tunis	Alger	Maroc

2. FDR de cancer du sein :

Plusieurs milliers d'études épidémiologiques ont été réalisées dans le monde sur les facteurs de risque des cancers du sein. En effet les facteurs identifiés interagissent entre eux et varient selon que les cancers surviennent avant ou après la ménopause, selon leur type histologique, biologique ou moléculaire [2, 21, 110, 111, 112]. De plus leur prévalence varie d'une région à une autre et dans le temps. Le niveau de risque de la majorité de ces facteurs est ≤ 2 , seuls les facteurs génétiques, la présence d'une mastopathie proliférante, un premier enfant après 35 ans et les irradiations thoraciques présentent des risques relatifs entre 2 et 5 [2]. Les facteurs reproductifs et les hormones exogènes variaient dans leurs associations avec le risque de cancer, et les recherches sur l'utilisation de l'alcool, du Tabac et l'IMC ont également démontré un risque possible [47]. Les antécédents familiaux de cancer du sein étaient les seuls facteurs de risque constamment associés à un risque accru de l'atteinte d'un cancer du sein selon plusieurs études [2, 47, 98]. Dans notre série 5 patientes ont des antécédents familiaux des cancers du sein et une patiente avait une récurrence métastatique.

3. Taille de la lésion :

55% de nos patientes étaient au stade cT4d au moment du diagnostic (Tumeur inflammatoire) Ce groupe représente 31,5% de la série du Fonc et coll [12] et 41,6% de la série du Rapiti et coll [17]. Et selon plusieurs auteurs la taille initiale conditionne la durée de traitement systémique avant la faisabilité de la chirurgie [76, 78]. Ce qui n'a pas été marqué

dans notre série vu l'importance des tumeurs localement avancées, qui présente 80% de notre série.

B. Caractéristiques histologiques et moléculaires :

1. L'histologie :

a. Type du carcinome :

Le CCI est le type le plus fréquent des cancers du sein [15], il représente 90% de nos patientes et 92,9 de la série du Lian CL [12] au Chine. Qui est une série qui c'est intéressé a 5374 patients avec néo du sein métastatique.

b. Grade SBR :

Dans notre étude le grade intermédiaire était plus de la moitié ce qui est proche de l'étude de Perol [9] et du Quinn [6], alors que cette grade a présentée 31% de la série du Wang [43].

Tableau 55 : le grade tumorale SBR selon la littérature

	Wang [43]	Perol [9]	Lian [12]	Quinn [6]	Notre étude
I	6,48	13	5,1		20,0
II	31,7	54	32,3	48	55
III	35,5	22,6	62,5	52	25
Payer	Chine	France	Chine	Irlande	Maroc

2. Les marqueurs moléculaires :

a. Les récepteurs hormonaux (RH) :

Le taux de positivité des récepteurs hormonaux a représenté 90% de nos patientes ; ce qui présente le taux le plus élevée de la littérature consultée, ce qui peut être expliqué par le seuil de positivité qui a été fixée à partir de 01%.

Tableau 56:les RH selon la littérature

	Weiss [10]	Lian [12]	Rapiti [17]	Notre étude
RE positif	54.6	64,13	85,7	90
RP positif		49,7		80
RH négatif	45.4			10
Payer	USA	Chine	USA	Maroc

b. Les récepteurs aux facteurs de croissance épidermique HER2 :

La présence des récepteurs aux facteurs de croissance épidermique Her2 est l'un des facteurs qui conditionne la classification et la prise en charge des cancers du sein métastatique d'emblée ; ce facteur était positive chez 45% des patientes dans notre série ce qui est proche à la plupart des études.

Tableau 57:les récepteurs Her2 selon la littérature

	Weiss [10]	Michael Co [75]	Notre étude
Her2 positif	38.5	40,7	45
Her2 négatif	61.5	59,3	55
Payer	USA	Chine	Maroc

c. Classification moléculaire :

Le cancer du sein est classé sur la base de la présence ou de l'absence des RH et Her2 en quatre sous-types moléculaires intrinsèques: luminal A, luminal B, cancer du sein enrichi en HER2 et triple négatif [48], qui déterminent différents comportements biologiques et diverses évolutions cliniques [49]. La moitié de nos patientes étaient classée Luminal B, alors que le classe Luminal A était plus représentée chez Wang et Quinn.

Tableau 58: classification moléculaire selon la littérature

	Wang [43]	Quinn [6]	Notre étude
Luminal A	52,05	55.7	35
Luminal B Her2 négatif	13,6	23	10
Luminal B Her 2 positif			40
Surexpression Her2	7,1	3,8	10
Triple négative	11,2	13,4	5
Payer	Chine	Irlande	Maroc

C. Métastases :

Le cancer du sein métastatique (MBC) est largement connu pour un mauvais pronostic par rapport au cancer du sein non métastatique.

1. Site de métastase :

Les os, le foie, les poumons et le cerveau sont des sites communs de métastases à distance dans le cancer du sein [58]. Des études précédentes ont montré que l'os est l'organe le plus métastatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein [56, 85]. De même, nos résultats montrent également que la métastase osseuse est le sous-groupe le plus répandu, et a été présent chez 75% des patientes.

Ru Wang et col. [43] ont montré que les patientes atteintes de métastases osseuses ont principalement le sous-type HR + / HER2-, ce qui est soutenu par plusieurs études [55, 62]. Les patients avec HR + sont plus susceptibles à développer des métastases osseuses [54, 55]. La valeur prédictive et la relation entre les métastases viscérales et le sous-type de cancer du sein sont encore controversées. Kennecke et coll. [56] ont conclu que les tumeurs du sein avec surexpression HER2 étaient plus susceptibles de développer des métastases hépatiques que les tumeurs lumbinales A. Cependant, d'autres études ont rapporté que les métastases hépatiques n'étaient pas associées au sous-type de cancer du sein [57].

Dans l'étude de Wang et col. [43], les tumeurs HER2+/ RH - présentait les taux les plus élevés de métastases hépatiques, tandis que HER2-/ RH + présentait les taux les plus élevés

de métastases pulmonaires. Le cerveau a été décrit comme un site préféré de métastase parmi les cancers triple négatifs. Martin et coll. [86] ont rapporté aussi que l'incidence de la proportion de métastases cérébrales était la plus élevée chez les patients avec RH- / HER2 + et le sous-type triple négatif (11,37 et 11,45%, respectivement).

Dans notre série les patiente le plus jeunes étaient plus susceptibles d'avoir des métastases ganglionnaires multiples et a distantes, mais moins susceptibles d'avoir des métastases pulmonaires (p=0,032). Nos résultats sont généralement cohérents avec certaines des études précédentes [44, 96, 97].

Tableau 59: les sites métastatique selon la littérature

	Carmichael [4]	Weiss [10]	Quinn [6]	Wang [43]	Perol [9]	Notre étude
OS	30		50,9	39.8	31	45
GG	15					5
Poumon	30	50.1		10.9	22	5
VISCERAL				7,3	27	5
MULTIPLE	25			33.07		40
CERVEAU		3.4		1.5		
Payer	Angleterre	USA	Irlande	Chine	France	Maroc

2. Nombre de métastase :

Cady et coll. ont identifié 27% de leur cohorte de patients de stade IV comme ayant une maladie oligométastatique [35]. Ce groupe représente 60% de nos patientes.

Tableau 60: Nombre de métastase selon la littérature

	Weiss [10]	Quinn [6]	Rapiti [17]	Perol [9]	Notre étude
1	54.7	25	49,3	53	60
2	17.7	75	31,6	25,2	35
3 ou plus	4.3		19	21,7	5
Payer	USA	Irlande	USA	France	Maroc

D. Traitement :

La prise en charge du cancer du sein métastatique d'emblée reste une tâche difficile pour les chirurgiens du sein du monde entier. Les récentes lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent l'utilisation de la thérapie endocrinienne en fonction du statut ER, PR, HER2 et de la ménopause, ainsi que de la chimiothérapie dans le cancer du sein de stade IV d'emblée [107].

Dans notre centre, toutes les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée sont présentée en renions de concentration multi-displinaire et prises en charge conjointement par des oncologues médicaux, des chirurgiens et des radiothérapeutes. Un traitement systémique sera administré en fonction du statut immunohistochimique de la tumeur tandis que la résection chirurgicale de la tumeur primaire n'a été réalisée que chez des patients soigneusement sélectionnés.

Le cancer du sein métastatique est considéré comme largement incurable [17]. La nature hétérogène de la maladie et la résistance au traitement sont quelques-uns des défis qui influent le succès du processus thérapeutique.

La propagation à distance du cancer aux ganglions de drainage lymphatique direct nécessite une prise en charge systématique de la maladie métastatique. Les deux armes classiquement opposées de cette situation sont la chimiothérapie cytotoxique et l'hormonothérapie. Des thérapies ciblées se sont récemment ajoutées à cet arsenal, aidées par une meilleure sélection des groupes cancéreux grâce aux progrès de la biologie moléculaire. Cependant, malgré toutes ces avancées, les résultats cliniques, bien qu'encourageants, restent limités [25].

1. Chimiothérapie conventionnelle néo-adjuvante :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, 35% des patientes ont reçu 06 cures de chimiothérapie avec le protocole : 3FEC + 3 taxanes, et en fonction de la réponse clinique on a augmenté le nombre des cures cas par cas. 70% ont reçu un protocole à base d'Antracycline, et 80% ont reçu un protocole à base de Taxane.

2. Thérapies ciblées : les anti-HER2 :

Le développement du trastuzumab en oncologie mammaire a été débuté sur les bases d'études démontrant la valeur pronostique de l'expression de l'antigène HER-2. L'HER-2, est une glycoprotéine transmembranaire de 185 kDa, présentant un grandes homologies avec l'EGFR impliquée dans les mécanismes de communication intercellulaire, selon un mécanisme de transduction du signal, son activité tyrosine kinase permettant l'activation par phosphorylation de différentes protéines intracellulaires impliquées dans des voies de signalisation induisant un phénotype tumoral (prolifération, mécanismes de survie, mobilité et modification des mécanismes d'adhésion) [26]. Dès 1987, un fort taux d'expression cellulaire d'HER-2 a été incriminé dans la physiopathologie de nombreux cancers humains, dont les adénocarcinomes mammaires, et une amplification génique ou une hyperexpression tissulaire d'HER-2 en immunohistochimie (IHC) est détectée dans 10 à 34 % des adénocarcinomes mammaires invasifs [27]. Cette hyperexpression est associée à un phénotype cellulaire agressif, une plus grande proportion de négativités pour les récepteurs hormonaux (estrogènes et progestérone) ainsi que à un pronostic péjoratif [28].

Le cancer du sein HER2 + constitue 15 à 20% des carcinomes mammaires invasifs nouvellement diagnostiqués [50]. Les thérapies bloquant HER2, comme le trastuzumab et / ou le pertuzumab en association avec la chimiothérapie, représentent le traitement

standard de première intention de CSM HER2 + [51]. De plus, plusieurs agents thérapeutiques ciblant HER2, y compris le conjugué médicament-anticorps ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) et, moins récemment, le lapatinib, un inhibiteur réversible de la tyrosine kinase (TKI), ont été approuvés pour le traitement de cette tumeur. [52, 53].

3. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie est indiquée dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH positif) et négatif au facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2 négatif) en association avec un inhibiteur de l'aromatase; ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par une hormonothérapie. Chez les patientes en pré/péri ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH) [113]. Dans notre série 70% ont bénéficié d'une hormonothérapie ce qui présente un taux plus élevée que les séries de Rapiti [17] et Perol [9] respectivement de 41,6% et 59%.

4. Autre thérapie :

Ces dernières années, l'immunothérapie est apparue comme une nouvelle approche thérapeutique, en particulier l'inhibiteur de l'antigène 4 (CTLA-4) associé aux lymphocytes T cytotoxiques et l'inhibiteur de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) des protéines de point de contrôle immunitaire [40].

Selon Perol D et coll. [9] les inhibiteurs de CDK4/6 associés à une hormonothérapie ont montré leur efficacité chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (CSM), hormonosensible (RH+) et sans amplification du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2-) dans plusieurs essais thérapeutiques.

Le cancer du sein était traditionnellement considéré comme faiblement immunogène alors que les résultats cumulés ont démontré qu'une infiltration plus élevée des lymphocytes T a été observée dans le cancer du sein triple négatif et le cancer du sein avec surexpression HER2 par rapport au cancer du sein luminal HER2 négatif avec récepteurs ostrogénique

positifs. Parmi les sous-types moléculaires, l'immunothérapie anticancéreuse en monothérapie a montré les résultats les plus prometteurs dans le cancer du sein triple négatif [41]. La réponse à l'immunothérapie dépend de l'interaction dynamique entre la tumeur et les cellules immunitaires dans le microenvironnement tumoral. À l'ère de la médecine précise, l'exploration de la réponse immunitaire réelle et le développement de biomarqueurs sont nécessaires pour maximiser le bénéfice clinique de l'immunothérapie anticancéreuse [40].

5. La chirurgie :

La résection chirurgicale de la tumeur primitive était traditionnellement considérée comme palliative pour les patients avec cancer du sein présentant des métastases (stade IV) et réalisée uniquement pour soulager des symptômes tels que : saignement, infection ou douleur [4, 16, 23, 42].

a. Ce qui est pour :

La valeur du traitement local de la tumeur primaire dans les cas d'une tumeur solide métastatique a été mise en évidence pour les carcinomes rénaux, neuroendocrinien pancréatique non fonctionnel, tumeurs et carcinome hépatocellulaire [65–66]. Cependant, il n'y a pas eu de chirurgie consensuelle fondée sur des données probantes pour les patients atteints de CS métastatique. Une stratégie similaire fait actuellement l'objet de plusieurs études en cours pour les patients atteints de CSM lors de la présentation initiale [88]. Quelques anciennes données rétrospectives ne suggéraient aucun bénéfice de la chirurgie résection de la tumeur primaire et des métastases, car les chirurgies peuvent augmenter la progression des métastases à distance, malgré un meilleur contrôle local du cancer du sein. Mais un nombre croissant d'études suggèrent que la chirurgie résection de la tumeur primitive chez les patientes de stade IV hautement sélectionnés qui a eu des réponses favorables au chimiothérapie systémique néoadjuvant doit être envisagée [89, 90]. En outre, la justification de procéder à une chirurgie supplémentaire comprend la possibilité d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie, de réduire la charge tumorale totale, de restaurer l'immunité, d'éliminer les cellules souches du cancer du sein et de réduire la probabilité de maladie résistante, ce qui peut réduire le potentiel métastatique de la tumeur primitive [12, 20].

b. Ce qui est contre :

Il existe des rapports isolés selon lesquels la résection chirurgicale peut entraîner une augmentation du taux de croissance de la maladie métastatique et, par conséquent, être délétère pour les patientes [102]. L'hypothèse selon laquelle la résection chirurgicale accélère la propagation métastatique repose sur le principe que la manipulation chirurgicale affecte le processus d'angiogenèse d'une manière qui favorise la croissance tumorale [103–104]. Dans ces modèles, la résection chirurgicale a conduit à la désinhibition de l'angiogenèse par divers mécanismes, y compris une augmentation des facteurs de pro-angiogenèse et une régulation à la baisse des facteurs anti-angiogenèse, faisant ainsi pencher la balance vers une angiogenèse tumorale accrue et par la suite une croissance tumorale. Les interventions chirurgicales et l'anesthésie générale, quelle que soit la procédure pratiquée, entraînent une diminution de la capacité à développer une réponse immunitaire efficace qui a également été citée comme un facteur contribuant à la raison pour laquelle la résection chirurgicale peut conduire à une augmentation de la croissance des métastases tumorales [114, 115].

c. Sélection des patientes pour le geste chirurgical :

De nombreuses études ont montré que - les femmes plus jeunes, - celles qui avaient une dissémination métastatique limitée, - avec une bonne réponse à un traitement systémique antérieur, - et un statut de performance OMS a 1 ; étaient plus susceptibles de subir une intervention chirurgicale [17, 73, 75]. Il a été difficile d'établir dans quelle mesure la sélection des patientes explique l'amélioration de la survie globale des femmes ayant subi une chirurgie mammaire pour cancer du sein de stade IV. Alors que les ensembles de données rétrospectives ont tenté de neutraliser le biais de sélection en ajustant les facteurs cliniques tels que l'âge, les sites métastatique et la thérapie systémique, il y a eu la suspicion persistante d'une sélection clinique prudente pourrait expliquer ces résultats à long terme (opérée uniquement les patientes présentant la plus grande probabilité de la survie à long terme basée sur des facteurs cliniques apparents).

d. *Le moment de la chirurgie :*

Le moment de la chirurgie en relation avec les thérapies adjuvants et néo-adjuvants demeure une zone d'incertitude [78]. Lane et coll [76] ont constaté que les femmes métastatiques qui sont allés en premier à la chirurgie avaient une survie globale plus faible malgré des tumeurs plus petites avec des ganglions lymphatiques cliniquement négatifs que celles qui ont reçu un traitement systémique avant la chirurgie.

Rao et coll [105] ont mené une étude rétrospective de 75 patientes subissant une résection d'une tumeur primitive qui ont été classés par moment de la chirurgie à partir du diagnostic comme suit: 0-2,9 mois ; 3-8,9 mois et > 8,9 mois. Les résultats ont montré un bénéfice statistique sur la survie sans progression pour le groupe 3-8,9 mois, sans différence sur la SG. Ces résultats, cependant, étaient basés sur les données d'un petit nombre d'événements dans chaque sous-groupe. Bafford et coll [106] ont par la suite évalué l'effet du moment de la chirurgie dans deux sous-groupes par rapport à une cohorte de 86 patients non opérés. Les données ont montré un bénéfice de la chirurgie uniquement dans le groupe «avant». Aucune différence significative n'a été trouvée entre les patients du groupe «après» et ceux de la cohorte «sans chirurgie», ce qui suggère que le bénéfice observé de la chirurgie était dû à un autre biais de sélection des patientes (âge et nombre de métastase). Dans l'étude de Fidalgo et coll [70], le bénéfice de la chirurgie sur la survie a été maintenu après évaluation de l'effet sur la SG en fonction du moment de la chirurgie. Les deux sous-groupes chirurgicaux («avant» et «après») ont démontré des différences statistiques par rapport à la cohorte «non chirurgicale». De plus Retsky et al. [99] ont démontré que la chirurgie primaire accélérât la rechute chez les patientes pré ménopausiques avec ganglion positifs. Et suggère que la chirurgie primaire ait effectivement un effet délétère sur l'issue, mais ceci est masqué par le profil favorable des patients qui la subissent.

Dans notre série toutes nos patientes étaient opérées après traitement systémique initiale et le délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie était de 12.6 mois. Et nous n'avons pas objectivé une différence significative sur la SSP et la SG en fonction de la durée entre diagnostic et chirurgie.

e. Le type de chirurgie :

La question de savoir si une mastectomie serait une intervention plus appropriée que la résection tumorale est encore sans réponse consensuelle, la plus part des auteures préfère la mastectomie pour une meilleur contrôle locale de la maladie [16, 17, 78]. Le curage axillaire ne semble pas apporter d'amélioration en termes de survie selon plusieurs auteurs [6, 7, 18]. Il a été montré dans l'essai B-04 du NSABP [18] (National surgical adjuvant breast and bowel project), que le curage axillaire devrait être considéré comme une intervention diagnostique, et non curative. Alors que dans l'étude de Rapiti et coll [17] qui ont évalué l'effet de la chirurgie dans les deux sous-groupes de femmes avec et sans curage axillaire, le risque de décès par cancer du sein a été réduit dans les deux groupes, mais l'effet semble plus évident pour le groupe qui ont bénéficié d'un curage axillaire, bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative (HR, 0,2; IC à 95%, 0,02 à 1,9 v HR, 0,7; IC à 95%, 0,4 à 1,2 pour les femmes avec et sans curage axillaire, respectivement).

f. Impact du traitement locorégional sur la survie :

L'impact de la résection chirurgicale de la tumeur primaire sur la survie des patients métastatiques est controversé. Une série d'études rétrospectives sur le traitement local du cancer du sein de stade IV d'emblée suggère un bénéfice de survie chez les patientes ayant subi une résection complète de la tumeur primaire; cependant, ces études présentent un biais de sélection important des sujets. Les patientes soumise à la chirurgie étaient auparavant très sélectionnées plus jeunes, avec oligo-métastase, masse tumorale plus petite et une meilleure réponse à la chimiothérapie, ce qui a probablement influencé les résultats [78–79].

Une étude prospective multicentrique a évalué le rôle de la chirurgie sur le cancer du sein de stade IV. Le consortium de recherche translationnelle sur le cancer du sein 013 [80], a recruté 112 patientes atteintes de CSM d'emblée diagnostiquées entre 2009 et 2012, toutes ayant reçu une chimiothérapie de première intention et les patientes qui ont répondu ont subi une intervention chirurgicale. Quarante-vingt-cinq pour cent des patients ont été classés comme répondeuses, avec une survie significativement plus élevée à 3 ans par rapport aux non-répondeuses (78% contre 24%, $p < 0,001$). Entre les répondeuses, 41% ont été soumis à une intervention chirurgicale, sans impact sur la survie globale à 3 ans (77% avec chirurgie

versus 76% sans chirurgie). Ces patientes avaient des tumeurs plus grosses, des métastases isolées dans un organe et une chimiothérapie de première intention.

Dans un ECR mené en Turquie, le MF07-01 [82] incluant 274 patientes entre 2007 et 2012, groupe TL (traitement locale plus chimiothérapie n = 138), ou seulement chimiothérapie (n = 136), sans différences de survie globale à 3 ans (60% contre 51%, respectivement, p = 0,10), trouvant une diminution de 34% du risque de décès dans le groupe avec traitement locale à 40 mois (HR 0,66; IC à 95%: 0,49-0,88, p = 0,005). Entre le groupe sans traitement locale, 5,9% ont nécessité une chirurgie palliative et la stratification des facteurs avant la randomisation n'était pas prévue, ce qui se traduisait par un taux plus élevé de tumeurs positives aux récepteurs hormonaux et un taux plus faible de tumeurs triple-négatives dans le groupe TL (85,5% contre 71,8% et 7,3% contre 17,4%, respectivement), ce qui aurait pu influencer Les résultats. De plus, lors de l'analyse en sous-groupe, il a été observé que les tumeurs triple-négatives n'avaient aucun bénéfice de la chirurgie, montrant 85% de mortalité à 17,5 mois, contre 18 mois sans chirurgie, et les patients avec de multiples métastases hépatiques ou pulmonaires avait un pronostic significativement plus mauvais avec la chirurgie à 3 ans (survie de 31% contre 67% sans chirurgie).

Les deux ECR ont des limites et leurs résultats ne peuvent pas être extrapolés aux centres où les patientes atteintes de la maladie avancée reçoivent une chimiothérapie néoadjuvante avec anthracycline / chimiothérapie à base de taxane et traitement dirigé par HER2 (trastuzumab et / ou pertuzumab) lorsque cela est indiqué. A la lumière de ces études, il n'est pas recommandé aux patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IV d'emblée de subir une intervention chirurgicale dans le but d'améliorer la survie.

g. Marges de résection :

Les limites de résections été saine chez 75% de nos patientes ; et nous n'avons pas objectivé une différence statiquement significative sur le SSP et SG entre les deux groupes (résection saine et non saine).

Dans l'étude de Khan SA et coll. [16], la survie globale à trois ans était de 25% chez les patientes opérées, cette survie était de 35% à trois ans si les marges chirurgicales étaient

négligentes et diminuait à 26% quand les marges étaient positives. Pour les patientes qui n'ont pas été opérées ($p=0,0001$), la survie à trois ans était inférieure à 17,3% seulement.

Rapiti et coll. [17] ont trouvé une survie à cinq ans de 27% (IC à 95%, 16-39%) pour les femmes avec des marges négatives, 16% (IC à 95%, 3-28%) pour celles avec des marges positives et de 12% (IC à 95%, 7-17%) pour celles qui n'ont pas été opérées.

De même Anna Weiss et coll. [10] ont signalé une meilleure survie chez les patients ayant subi une chirurgie à marge négative ($p = 0,024$). Alors que Pathy et al ont observé que les patients avec des marges positives ne bénéficiaient d'aucun bénéfice de la résection en termes de SG [116]

h. Maladie oligométastatique :

CSM est une maladie hétérogène, qui comprend à la fois des lésions métastatiques uniques et une atteinte diffuse de plusieurs organes. Le terme oligométastases, inventé en 1995 par Hellman et Weichselbaum [83], fait référence à une maladie métastatique caractérisée par seulement une ou quelques métastases détectables, généralement inférieures à 5 et inférieures à 5 cm. Il est proposé que la maladie oligométastatique COM corresponde à un état clinique intermédiaire, avec un nombre et des localisations de métastases limités, représentant un stade précoce de la chaîne de progression métastatique modifiable par l'application d'une stratégie thérapeutique curative. L'incidence des COM est inconnue, et elle est estimée à 1% à 10% des cancers du sein métastatique nouvellement diagnostiquée, mais elle pourrait augmenter à mesure que les études d'imagerie telles que la TEP / TDM et l'IRM deviendraient plus accessibles, améliorant la capacité à détecter les métastases. Plusieurs études rétrospectives montrent que les patients COM ont un meilleur pronostic lorsqu'ils sont traités avec un traitement local agressif, atteignant des taux de survie globale de 82% à 10 ans et de 53% à 20 ans, mais il n'est pas clair si cela est dû à une biologie tumorale plus favorable ou aux effets du traitement [84].

La chirurgie avant la chimiothérapie pour les patientes de stade IV oligo-métastatique s'est avérée associée à des résultats encourageants, selon Blumenschein GR et coll. [24], dans une étude portant sur 45 patients atteints d'une maladie de stade IV oligo-métastatique, après

une chirurgie locale et une chimiothérapie, 53% des patientes étaient vivantes et indemnes de la maladie après 44 mois de suivi. Tandis que Tosello G et coll. [42], trouvent que la pratique d'une chirurgie mammaire chez les patientes avec cancer du sein métastatique d'emblée doit être individualisée et partagée entre le médecin et la patiente en tenant compte des risques, des avantages et des coûts potentiels de chaque intervention.

6. Radiothérapie :

a. Sur paroi thoracique

Selon notre littérature il n'y a pas de recommandations pour la dose ou le volume de RT pour les patientes atteintes d'un cancer du sein M1. Des études antérieures ont montré qu'une dose moyenne de 45 à 50 Gy a été appliquée et que des ADP régionaux ont été irradiés chez plus de 70% des patients [117, 118, 119]. Et il peut être raisonnable d'inclure les ADP régionaux dans la RT post-mastectomie pour les patients atteints de la maladie M1 [72]. 20% de nos patiente avait bénéficiée d'une radiothérapie sur la paroi thoracique ces patientes était initialement des classée cT4 avec marge chirurgicale non saine pour trois patientes.

Dans la pratique clinique actuelle, environ la moitié des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée ont été traitées par un traitement local [6, 12, 73, 75, 76, 77]. Par conséquent, si les cliniciens décident d'utiliser un traitement local dans certains cas, il apparaît que la chirurgie + radiothérapie est meilleure que ceux avec radiothérapie ou chirurgie seule. Selon Lian CL et coll. [12], une radiothérapie postopératoire supplémentaire améliore encore les résultats après l'ablation primaire de la tumeur dans les tumeurs du sein métastatique d'emblée ; avec une survie à 3 ans spécifique au cancer du sein chez les patientes traitées par chirurgie seule, radiothérapie seule et chirurgie + radiothérapie était respectivement de 57,1 ; 35,9 et 63,9%, ($p < 0,001$).

b. Sur métastase

La RT peut avoir des avantages supplémentaires chez les patientes atteintes d'une maladie locorégionale avancée qui subissent une mastectomie, tel que le contrôle des sites métastatique, 20% de nos patientes avait bénéficiée d'une radiothérapie sur métastase.

Tableau 61: radiothérapie dans la littérature

	Lian CL [12]	Choi SH [72]	Nguyen [73]	Scodan [74]	Notre étude
radiothérapie supplémentaire%	38,8	56,1	13,9	57,7	40
Payer	China	Korea	Canada	France	Maroc

E. Progression :

Les patientes ayant présenté une progression durant la période d'étude, ont connu une rechute locorégionale ou à distance (Métastases) ou les deux. On a marqué que les femmes jeunes (40%) ont tendance à développer des progressions multiple plus que les femmes âgées (18,8%), ce qui montre un autre aspect agressif du cancer du sein chez cette population jeune et une plus grande capacité de migration tumorale. D'autres études ont également souligné la rechute métastatique multiple prédominante chez les jeunes patientes. Il s'agissait respectivement de 62% ; 77,2% ; 66,7% et 72,3% dans les séries de SLAOUI, Bouzid, Liukkonen, et Boufettal [8,59, 60,61].

Quelle que soit le site de métastase, la survie après récurrence métastatique pour les patients HR + était mieux que pour les patients avec surexpression HER2. Certains auteurs ont suggéré une relation entre l'état des RH et le site de récurrence. L'étude de R. Largillier [62] confirme cette tendance et montre que les RH positives étaient plus susceptibles de réapparaître dans les os tandis que dans les récepteurs négatifs le statut se produisait plus souvent dans le cerveau et sur plusieurs sites.

F. Facteurs pronostiques :

Les études sur les facteurs pronostiques chez les patients atteints du CSM varient considérablement et sont parfois contradictoires en ce qui concerne la sélection des patientes, la disponibilité des paramètres biologiques et cliniques, le suivi des patientes et les méthodes d'analyse. Rappelons que Dans cette étude nous avons inclus uniquement les patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie ; l'âge au diagnostic, le taille tumoral, et le sous type moléculaire sont des facteurs pronostiques qui ont influencé la durée de suivi en plus

des sites initiaux de métastases, ce qui est conforme avec d'autres études portant sur les facteurs pronostic dans les CSM [43, 44, 91, 92]. L'analyse actuelle a montré que les patientes mariées ont une meilleure survie par rapport aux patients non mariés. Cette différence peut être expliquée par la psychologie sociale et le soutien apporté par un partenaire.

Yamamura et coll. [64] ont étudié les différences dans les résultats de survie entre les patientes CSM d'emblée et la récurrence métastatique des cancers du sein déjà traité, et ont constaté que CSM conduisait à un meilleur pronostic que la récurrence métastatique des cancers déjà traité avec un intervalle sans maladie de moins de 2 ans ou intervalle entre la fin du traitement adjuvant et le premier récurrence inférieure à 1 an. L'explication peut-être que le CSM d'emblée pourrait être plus sensible aux traitements systémiques en raison de son statut naïf vue le traitement. Cependant, la récurrence métastatique pourrait être plus résistante aux traitements systémiques après avoir reçu des thérapies adjuvants. D'autres différences biologiques possibles en plus des facteurs thérapeutiques entre les patients CSM d'emblée et la récurrence métastatique doivent également être prises en compte [16,65,66].

Une autre étude menée par Rueda et coll. [63] a présenté un modèle statistique basé sur des stades distincts de la maladie et des risques concurrents de mortalité pour prédire le risque individuel de récurrence à distance. Ils ont appliqué le modèle à une population de 3240 patientes et analysé les taux et les voies de métastases et leur mortalité, suggérant que les patientes RE-négatifs présentaient plus de maladies viscérales que les cas RE positifs. Il a fallu plus de temps pour développer des métastases osseuses qui étaient plus fréquentes chez les patientes RE-positifs que chez les patientes RE-négatifs (71% contre 43%). Ils ont également noté que ce modèle avait une valeur plus prédictive dans la prédiction des métastases cérébrales intégrant l'influence du nombre et du site des rechutes sur le risque de décès après récurrence.

Les prédicteurs les plus pertinents du pronostic et des résultats du traitement comprennent l'expression des récepteurs hormonaux (HR) et la surexpression de HER2 ou l'amplification du gène inhérent [47], qui déterminent différents comportements biologiques et diverses évolutions cliniques [49].

Le cancer du sein triple négatif (CSTN) représente environ 15 à 20% de tous les carcinomes du sein et est associé avec un âge précoce d'apparition, une évolution clinique agressive, et un pronostic sombre par rapport carcinomes du sein HER2-positifs [46]. Compte tenu du manque des traitements efficaces dans ce sous-type de cancer du sein, plusieurs efforts ont été menés ces dernières années pour augmenter les opportunités thérapeutiques pour les patients CSTN [38].

La survie globale après le diagnostic de la maladie de stade IV est largement déterminée par le site de métastases soit moins de 6 mois pour les métastases viscérales, environ 18 mois pour les métastases ganglionnaires et 3 ans pour les métastases osseuses [25].

Dans une série de cas de maladie oligométastatique uniquement, Kobayashi et al. [37] ont trouvé une survie médiane globale de 185 mois, bien plus longue que ce on pourrait s'attendre avec une maladie de stade IV. Dans cette série, la survie globale était significativement prolongée chez les patients atteints de métastases à site unique. Egalement Quinn et coll. [6] ont montré que le nombre de sites de métastases est un prédicteur significatif de la survie.

Selon Anna Weiss et coll. [10] les patientes qui ont des métastases cérébrales avaient un risque accru de décès ($p < 0,0001$). Tandis que les patientes présentant des métastases osseuses avaient la meilleure survie selon Ru Wang [43].

Gerratana et coll. ont rapporté que les patientes atteintes d'un cancer du sein avec le poumon comme premier site de métastases à distance avaient le meilleur résultat de survie (58,5 mois) par rapport à celles avec des os (44,4 mois), du foie (36,7 mois) ou du cerveau (7,35 mois) comme première métastase identifiée [58]. Mais la survie à 5 ans est significativement élevée chez les patients présentant des métastases osseuses par rapport à d'autres métastases dans une autre étude [87],

Nous avons objectivé une relation significative entre la présence de métastases hépatiques (MH) au diagnostic, et la diminution du durée de suivi ; $p=0.032$, ce facteur (MH) a été signalé par PEROLD et coll. [9], comme facteur pronostique indépendant de la survie sans progression (SSP) avec le statut du récepteur à la progestérone (RP), le grade tumoral (G) et la performance status (OMS).

1. Survie moyen après chirurgie :

Le dogme est que la résection chirurgicale d'un cancer métastatique n'entraîne aucun avantage de survie car la survie est généralement déterminée par le charge tumorale métastatique, pas par la tumeur primaire [69, 100]. Cependant, un nombre d'analyses rétrospectives récentes ont suggéré que le traitement chirurgical de la tumeur primitive dans le cancer du sein de stade IV peut, en fait, entraîner une augmentation de la survie [6, 25, 37, 81, 82]. Le bénéfice de la chirurgie en tant que facteur pronostique indépendant de survie a également été démontré dans l'analyse multivariée [9 ; 10, 16, 17].

Dans notre étude la durée moyenne de suivi après chirurgie était de 31.7 mois, ce qui est plus élevée que la durée observée par Carmichael [4] qui était de 23 mois.

2. Survie sans progression :

Babiera et al. [101] ont démontré que l'ablation de la tumeur primaire pour les patients avec la maladie de stade IV était associée à une amélioration de la survie sans progression métastatique et une tendance à l'amélioration de la survie globale. De même, Rapiti et al. [17] ont démontré que l'excision chirurgicale de la tumeur primaire a conduit à un 40% réduction du risque de décès par cancer du sein et le plus prononcé chez les femmes présentant des métastases osseuses uniquement. Notre SSP était plus élevée de celle objectivée par Carmichael et Perol.

Tableau 62: SSP selon la littérature

	Carmichael [4]	Perol D [9]	Notre étude
SSP en mois	20	12,2	32,2
Payer	Angleterre	France	Maroc

3. Suivie globale :

La résection chirurgicale de la tumeur primitive était associée à une amélioration de la survie, quelle que soit la séquence de traitement [76]. Le bénéfice le plus important a été

observé chez les patientes de stade IV atteintes d'un cancer du sein RH positif qui ont subi une intervention chirurgicale après avoir reçu un traitement systémique, quel que soit le site de leur maladie métastatique. Un certain nombre d'études ont montré une survie significativement plus longue pour les patientes atteintes d'une maladie de stade IV qui subissent une intervention chirurgicale par rapport à celles qui ne le font pas [67,68]. Dans certaines études, cet avantage de survie a persisté dans les analyses multi variées [67], même après correction en fonction de l'âge, de la comorbidité, du grade de la tumeur, de l'histologie et du site métastatique [69]. Bizarrement d'autres études ont trouvé l'avantage de survie seulement dans certains groupes; comme ceux qui ont de métastases viscérales mais pas de métastases osseuses [70] ou les patientes plus jeunes et celles sans comorbidité [71].

Anna Weiss et coll. [10] ont signalé aussi une meilleur survie chez les patients ayant un récepteur hormonal positif ($p = 0,019$), une maladie HER2 positive ($p < 0,0001$), et ayant bénéficié d'une chimiothérapie ($p < 0,0001$) et d'une hormonothérapie ($p < 0,0001$).

Notre taux de suivi global était comparable avec les taux de Perol et Lane, et était plus élevée que les autres auteurs dans le tableau 62.

Tableau 63: SG selon la littérature

	Barbiera [19]	Weiss [10]	Carmichael [4]	Wang [43]	Perol [9]	Lane [76]	Notre étude
SG en mois	32,1	36	20	26	50,2	52,8	44,9
Payer	USA	USA	Angleterre	Chine	France	USA	Maroc

CONCLUSION

V. Conclusion

Le cancer du sein demeure un problème de santé publique. La poursuite faire négliger la prise en charge des patientes au stade avancé de la maladie. Même si les patientes présentant des métastases à distance sont toutes définies comme un cancer avancé, le pronostic varie considérablement par de nombreuses caractéristiques des patientes, telles que l'âge, la taille de la tumeur, les sites métastatiques, le nombre de métastases, ainsi que les caractéristiques pathologiques et moléculaires de la tumeur et les traitements utilisés.

Malgré ces limites, nos résultats donnent un aperçu de l'épidémiologie, des caractéristiques clinico-pathologiques et les durée de suivi chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée.

Sur la base de l'étendue de la littérature et de nos propres résultats, nous suggérons que des patients correctement sélectionnés peuvent tirer un avantage de survie sans progression et survie globale de la résection de la tumeur primitive. En particulier les patiente avec :

- ✓ Âge jeune au moment diagnostic.
- ✓ L'absence des comorbidités.
- ✓ Une taille tumorale faible, sans dissémination ganglionnaire.
- ✓ Un sous type moléculaire avec RH positive.
- ✓ Une dissémination métastatique limitée, avec l'absence de métastases viscérale.
- ✓ Bonne réponse au traitement systémique.
- ✓ Geste chirurgicale radicale (mastectomie), avec marge de résections négatives.

Des recherches supplémentaires avec un effectives plus grand et surtout des études comparative ; sont nécessaires pour bien évaluer la valeur de la chirurgie dans la maladie de stade IV dans notre contexte.

ANNEXES

VI. Annexes

A. Questionnaire de recueil de données :

IDENTITE

- 1.Nom :
- 2.N° Dossier :
- 3.Date de chirurgie:
- 4.IP :
- 5.Age :.....
- 6.Statut matrimoniale : 1 Mariée 2 divorcée 3 veuve 4 célibataire
- 7.Tel :

ANTECEDENT

- 8.Gestité:
- 9.Parité :
- 10.Antécédents de mastopathie bénigne : 1 Oui 0 Non
- 11.Antécédents de cancers : 1 Oui 0 Non
 - Lequel :
- 12.Antécédents Familiaux de cancer du sein : 1 Oui 0 Non
 - Degrés parenté :
- 13.Ménopause : 1 Oui 0 Non
- contraception : 1 Oui 0 Non
 - méthode :
 - durée :
- Allaitement : Oui Non
 - Durée :
- Autres antécédents :

SIGNES FONCTIONNELLES

- 14. Circonstances de découverte :
 - 1. Autopalpation d'un nodule :
 - 2. Mastodynie :
 - 3. Inflammation cutanée :
 - 4. Écoulement mamillaire :
 - 5. Rétraction du mamelon :
 - 6. Adénopathie axillaire :
 - 7. Métastase :
 - Sièges :
 - 8. examen de dépistage :
 - 9. Récidive
 - autre à préciser :
- 15. délai d'évolution en mois :
- autres :

EXAMEN PHYSIQUE

- 16. OMS :
- Comorbidité :
- 17. Nombre de lésion SD :
- 18. Nombre de lésion SG :
- Lésion 1 :
 - Nodule :
 - sein : droite gauche
 - quadrant.....
 - signes associés :
- Lésion 2 :
 - Nodule :
 - sein : droite gauche

- quadrant.....
- signes associé :
- 19.Taille : 8Tx 0T0 1T1 2T2 3T3 4T4a 5T4b 6T4c 7T4d
- 20.Taille en mm:.....
- 21.N : 0N0 1N1 2N2 3N3
- Pev : Pev 1 Pev 2 Pev 3
- Autres :

Examen para clinique :

- 22.Radiologie : ACR.....
- Histologie :
 - 23.Date de Dc :
 - 24.Type de prélèvement
 - 1.Biopsie trucut
 - 2.Tumorectomie
 - Autre :
 - 25.Anapath
 - 1.Carcinome CanalairInfiltrant
 - 2.Carcinome Lobulaire Infiltrant
 - 26.Grade : 1SBR 1 2SBR 2 3SBR 3
- 27.Embols vasculaires : 1Oui 0Non
- Récepteurs Hormonaux :
 - 28.RE : %
 - 29.RP : %
- 30.HER 2 : Scor :
- 31.Ki 67 : 1faible (<15%) 2modéré (15 – 30%) 3élevé (>30%)
- 32.Phenotype
 - 1Luminal A
 - 2Luminal B Her 2 neg

3Luminal B Her 2 pos

4Surexpression Her 2

5TN (Triple Négatif)

➤ Autre :

BILAN D'EXTENSION

➤ 33.Nbr de site :

➤ 34. poumon : 1 Oui 0 Non

➤ 35.OS : 1 Oui 0 Non

Autres :

➤ 36.Autre métastase: 1foie 2rate 3ADP controlatérale 3muscle gd dorsale

➤ 37.date métastase :

CLASSIFICATION CTNM

Avant ttt medicale :

Avant chirurgie:

TRAITEMENT

➤ Chimiothérapie première :

• Protocole :

✓ 38A base d'Anthracycline Nbrcures:

✓ 39A base de Taxane Nbrcures :

• 40.Tolérance :

✓ Toxicité : 1 Oui 0 Non

✓ A type de :

✓ Décès toxique : Oui Non

➤ Thérapeutique ciblé : Oui Non

Type :

Nbr de curs:

- 41. Hormonothérapie : 1 Oui 0 Non
- 42 .Herceptine : 1 Oui 0 Non
- 43. Réponse clinique : 1CR 2PR 3PD 4SD
- 44. Réponse radiologique post chimio
 - 1Disparition 2diminution 3stabilisation 4aggravation
- 45. Taille Rx en mm :
- 46. date dernier cure :
- 47. Type chirurgie : 1mastectomie 2patey 3autre :
- 48. Limite de résection: 1 saine 0 Non
- 49. Taille résiduel en mm :
- 50. CIS : 1 Oui 0 Non
- 51. Réponse histologique :
- 52. Staloff
- 53. Grade chevalier :
- 54. Embols VX : 1 Oui 0 Non

55.YPT :

56.YPN :

57.YPTNM :

- 58. Radiothérapie adjuvante : 0 Non 1paroi thoracique 2palliative sur métastase
- 59. délai entre chirurgie et radio :
- autres thérapeutiques locorégionale et sur métastases :

SUIVI ET PRONOSTIC

- 66. Durée du suivi :mois
- 60. progression : 0Non 1os 2viscérale 3cérébrale 4poumon
5multiple 6récidive locale 7ganglionnaire

- 61.date de progression :
- 62.Décès : Oui Non
- Survie globale :mois
- 63.Date de dernier nouvelle :.....
- 64.lieu de dernier nouvelle
- 65.Survie sans progression SSP : mois

OBSERVATION:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

B. Base de Donnés SPSS

	Nom	Type	Largeur	Décimales	Libellé	Valeurs	Manquant	Colonnes	Align	Mesure	Rôle
1	NOM	Chaîne	28	0		Aucun	Aucun	16	Gauche	Nominales	Entrée
2	Dossier	Numérique	8	0		Aucun	Aucun	8	Droite	Echelle	Entrée
3	DATE	Date	11	0	date de la chirurgie	Aucun	Aucun	8	Droite	Echelle	Entrée
4	IP	Numérique	8	0		Aucun	Aucun	8	Droite	Echelle	Entrée
5	age	Numérique	8	0	L'age de la patiente a la diagnostique	Aucun	Aucun	8	Droite	Echelle	Entrée
6	Statutmatrimon...	Chaîne	8	0	Statut matrimoniale	{1, Mariée}...	Aucun	8	Droite	Ordinales	Entrée
7	Tel	Numérique	8	0		Aucun	Aucun	8	Droite	Echelle	Entrée
8	gestite	Numérique	8	0		Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
9	parite	Numérique	8	0		Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
10	ATCDmastopat...	Chaîne	8	0	Antécédents de mastopathie bénigne	{0, NON}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
11	ATCDcancers	Chaîne	8	0	Antécédents personnelle de cancers	{0, NON}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
12	ATCDFamiliaux...	Chaîne	8	0	Antécédents Familiaux de cancer du sein	{0, NON}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
13	Ménopause	Chaîne	8	0		{0, NON}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
14	Circonstancesd...	Chaîne	9	0	Circonstances de découverte	{1, Autopalp...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
15	délaidévolutions...	Numérique	8	0	délaï d'évolution en mois	Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
16	OMS	Numérique	8	0		Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
17	nmbresiondth	Chaîne	8	0	nombre des lesion du sein droite	Aucun	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
18	nombrelésiongh	Numérique	8	0	Nombre de lésion du sein gauche	Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
19	Taille	Chaîne	8	0	la lesion le plus grand	{0, T0}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
20	TAILLEMM	Numérique	8	0	TAILLE EN MM	Aucun	Aucun	8	Droite	Echelle	Entrée
21	GANGULION	Chaîne	8	0		{0, N0}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
22	ACR	Numérique	8	0	RADIOLOGIE	Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
23	DATEDG	Date	11	0	DATE DE LA BIOPSIE	Aucun	Aucun	8	Droite	Echelle	Entrée
24	prelevement	Chaîne	8	0		{1, biopsie}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée

Figure 8:Base de donnés SPSS1

	Nom	Type	Largeur	Décimales	Libellé	Valeurs	Manquant	Colonnes	Align	Mesure	Rôle
25	Histologie	Chaîne	8	0		{1, Carcino...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
26	GradeSBR	Chaîne	8	0		{1, Grade I ...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
27	EmbolsVxb	Chaîne	8	0	Embols vasculaires sur biopsie	{0, NON}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
28	RécepteursProg	Numérique	8	0	Récepteurs Hormonaux progesterone	Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
29	RécepteursOstro	Numérique	8	0	Récepteurs Hormonaux Oesrogene	Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
30	HER2	Numérique	8	0		Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
31	Ki67	Numérique	8	0		Aucun	Aucun	3	Droite	Nominales	Entrée
32	phenotype	Chaîne	8	0		{1, LUMUN...	Aucun	3	Gauche	Nominales	Entrée
33	Nbrdemétastases	Numérique	8	0	Nombre de métastases	Aucun	Aucun	4	Droite	Nominales	Entrée
34	métastasepn	Chaîne	8	0	métastase pulmonaire	{0, NON}...	Aucun	4	Gauche	Nominales	Entrée
35	métastaseos	Chaîne	8	0	métastase osseuse	{0, NON}...	Aucun	3	Gauche	Nominales	Entrée
36	métastaseaur	Chaîne	8	0	autre métastases	{1, HEPATI...	Aucun	4	Gauche	Nominales	Entrée
37	DATMETA	Date	11	0	date d'aparition des metastase	Aucun	Aucun	3	Droite	Echelle	Entrée
38	Chimioantracyc...	Numérique	8	0	Nombr des cures Chimiothérapie néo-adjuva...	Aucun	Aucun	3	Droite	Nominales	Entrée
39	ChimioTaxane	Numérique	8	0	Nombr des cures Chimiothérapie néo-adjuva...	Aucun	Aucun	3	Gauche	Nominales	Entrée
40	ToléranceChimi...	Chaîne	8	0	Tolérance Chimiothérapie néo-adjuvante	{0, BON}...	Aucun	3	Gauche	Nominales	Entrée
41	hormonotherapie	Chaîne	8	0		{0, NON}...	Aucun	3	Gauche	Nominales	Entrée
42	HERCEPTINE	Chaîne	8	0		{0, NON}...	Aucun	2	Gauche	Nominales	Entrée
43	Réponseclinique	Chaîne	8	0	Réponse clinique	{1, CR}...	Aucun	3	Gauche	Nominales	Entrée
44	bilanrxpostchimio	Chaîne	8	0	bilan radiologique post chimio	{1, DISPARI...	Aucun	4	Gauche	Nominales	Entrée
45	Taillrnx	Numérique	8	2	taille tumorale residuelle radiologie	Aucun	Aucun	3	Droite	Nominales	Entrée
46	DDC	Date	11	0	date de dernier cure chimio	Aucun	Aucun	3	Droite	Echelle	Entrée
47	CHR	Chaîne	8	0	type de chirurgie	{1, Mastect...	Aucun	2	Gauche	Nominales	Entrée
48	limiterésection	Chaîne	8	0	limite de résection saine	Aucun	Aucun	3	Gauche	Nominales	Entrée

Figure 9:Base de donnés SPSS2

	Nom	Type	Largeur	Décimales	Libellé	Valeurs	Manquant	Colonnes	Align	Mesure	Rôle
49	taille résiduelle	Numérique	8	0	taille tumorale résiduelle anapath	Aucun	Aucun	3	Droite	Echelle	Entrée
50	CIS	Chaîne	8	0	presence de cis dans la piece de mastectomie	{0, NON}...	Aucun	3	Gauche	Nominales	Entrée
51	Réponsehistolo...	Chaîne	8	0	Réponse histologique	Aucun	Aucun	9	Gauche	Nominales	Entrée
52	Staloff	Chaîne	8	0		Aucun	Aucun	7	Gauche	Nominales	Entrée
53	Gradechevalier	Numérique	8	0	Grade chevalier	Aucun	Aucun	9	Droite	Nominales	Entrée
54	EMBOLVxp	Chaîne	8	0	Embole VX sur piece	{0, NON}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
55	YPT	Chaîne	8	0		Aucun	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
56	YPN	Chaîne	8	0		Aucun	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
57	classetm	Chaîne	12	0	tumeur classer anapath	Aucun	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
58	Radiothérapie...	Chaîne	8	0	Radiothérapie adjuvant	{0, NON}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
59	délaichirurgiera...	Numérique	8	0	délaï entre chirurgie et radio	Aucun	Aucun	8	Droite	Nominales	Entrée
60	Progression	Chaîne	8	0		{0, NON}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
61	DATEProgression	Date	11	0	DATE DE Progression	Aucun	Aucun	8	Droite	Echelle	Entrée
62	Décès	Chaîne	8	0		{0, NON}...	Aucun	8	Gauche	Nominales	Entrée
63	DATEEV	Date	11	0	date de demieur nouvelle	Aucun	Aucun	8	Droite	Echelle	Entrée
64	deñe	Chaîne	9	0	demieur nouvelle	Aucun	Aucun	3	Gauche	Nominales	Entrée
65	SSP	Numérique	8	0	sunie sans progression	Aucun	Aucun	10	Droite	Nominales	Entrée
66	SG	Numérique	8	0	Survie Global	Aucun	Aucun	10	Droite	Echelle	Entrée
67	DcChir	Numérique	8	0	delai entre diagnostic et chirurgie	Aucun	Aucun	10	Droite	Nominales	Entrée
68	DcMeta	Numérique	8	0	delai entre diagnostic et Metastase	Aucun	Aucun	10	Droite	Nominales	Entrée
69	k67	Numérique	8	0	intervale K67	Aucun	Aucun	10	Droite	Nominales	Entrée
70	RP	Numérique	8	2		Aucun	Aucun	10	Droite	Nominales	Entrée
71	RO	Numérique	8	2		Aucun	Aucun	10	Droite	Nominales	Entrée
72	NBRCURE	Numérique	8	2	CURE DE CHIMIO	Aucun	Aucun	10	Droite	Nominales	Entrée

Figure 10: Base de données SPSS3

الملخص :

مقدمة : يُعرّف سرطان الثدي في المرحلة الرابعة بأنه أي سرطان ثدي مع ورم خبيث بعيد. لحسن الحظ، يشهد هذا النوع انخفاضاً حاداً في ضوء التقدم في الفحص والتشخيص المبكر لسرطان الثدي. الهدف من هذه الدراسة هو مراجعة نتائج مرضى سرطان الثدي النقلي منذ البداية والذين خضعوا لعملية جراحية في قسم أمراض النساء التوليدية 1 بمستشفى الحسن الثاني في فاس.

المنهج: دراسة وبائية وصفية بأثر رجعي لسلسلة من حالات سرطان الثدي النقلي منذ البداية تم جمعها في قسم أمراض النساء التوليدية 1 بمستشفى الحسن الثاني الجامعي بفاس خلال الفترة من كانون الثاني 2015 إلى كانون الأول 2018. الذين خضعوا لجراحة الثدي.

النتائج: خلال فترة الدراسة ، تم إجراء عملية جراحية لـ 636 مريضة بسرطان الثدي في قسمنا ، بما في ذلك 20 مريضة مصابات بسرطان الثدي النقلي منذ البداية (3.34%). متوسط الأعمار كان 49.2؛ 35% كانت باطلة ؛ 80% مصنف cT4. 90% مع سرطان الأئنية الغازية. 55% من النوع المتوسط ؛ 90% مع مستقبل هرمون إيجابي؛ 45% لها Her2 إيجابية. ؛ 90% خضعن لعملية استئصال الثدي. كان متوسط مدة المتابعة 44.9 شهراً وكان متوسط البقاء على قيد الحياة بدون تقدم 32.2 شهراً. قمنا بتشكيل 02 عاملاً مستقلاً مع مدة المتابعة: وجود ورم خبيث كبدي $p = 0.032$ والعمر أقل من 45 عاماً عند التشخيص. $p = 0.040$ كانت المتابعة الإجمالية لمدة 3 سنوات 75% والبقاء على قيد الحياة لمدة 3 سنوات خالية من التقدم كان 30%.

الخلاصة: إن بقاء مرضى سرطان الثدي النقلي على قيد الحياة منذ البداية يتأثر بالعديد من خصائص المريض ، مثل العمر ، وحجم الورم ، والمواقع المنتشرة ، وعدد النقائل ، فضلاً عن الخصائص المرضية. الجزيئية والعلاجات المستخدمة.

C. Résumé :

Introduction : Le cancer du sein de stade IV est défini comme tout cancer du sein avec métastases à distance. Cette entité est heureusement en net diminution vue les progrès de dépistage et du diagnostic précoce des cancers du sein. L'objectif de cette étude était de passer en revue les résultats chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée soumises à une intervention chirurgicale dans le service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de Fès.

Méthode : Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive, rétrospective d'une série de cas de cancer du sein métastatique d'emblée colligés au service de gynécologie obstétrique I du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant la période allant du Janvier 2015 au Décembre 2018 ; qui ont subi une chirurgie mammaire.

Résultats : Durant la période de l'étude 636 patientes porteuse d'un cancer du sein ont été opérées dans notre service dont 20 patientes présentant un néo du sein métastatique d'emblée (3,34%). L'âge moyen était de 49,2 ; 35% était de nuligeste ; 80% classée cT4. 90% avec carcinome canalaire infiltrant ; 55% grade II de SBR ; 90% avec récepteur hormonaux positive ; 45% avec Her 2 positif. 60% était oligométastatique ; 90% ont bénéficié d'une mastectomie. La durée moyenne de suivi était de 44,9 mois et la survie moyenne sans progression était de 32,2 mois. On a objectivé 02 facteur indépendants avec la durée de suivi : la présence de métastase hépatique $p=0,032$ et l'âge inférieure à 45 ans au diagnostic $p=0,040$. Le suivi global à 3 ans était de 75% et la survie sans progression à 3 ans était de 30%.

Conclusion : La survie des patientes atteinte des cancers du sein métastatique d'emblée est influencée par de nombreuses caractéristiques des patientes, telles que l'âge, la taille de la tumeur, les sites métastatiques, le nombre de métastases, ainsi que les caractéristiques pathologiques et moléculaires et les traitements utilisés.

Summary :

Introduction: Stage IV breast cancer is defined as any breast cancer with distant metastasis. Fortunately, this entity is in sharp decline in view of advances in the screening and early diagnosis of breast cancer. The objective of this study was to review the results in patients with metastatic breast cancer who immediately underwent surgery in the obstetric gynecology I department of CHU Hassan II in Fez.

Method: This is an epidemiological, descriptive, retrospective study of a series of cases of metastatic breast cancer from the outset collected at the obstetric gynecology department I of the Hassan II university hospital in Fez during the period from January 2015 to December 2018; who have had breast surgery.

Results: During the study period, 636 patients with breast cancer were operated on in our department, including 20 patients with a metastatic neo-breast from the outset (3.34%). The average age was 49.2; 35% was of nullity; 80% classified cT4. 90% with invasive ductal carcinoma; 55% grade II of SBR; 90% with positive hormone receptor; 45% with Her 2 positive. 60% was oligometastatic; 90% had a mastectomy. The mean duration of follow-up was 44.9 months and the mean progression-free survival was 32.2 months. We objectified 02 independent factors with the duration of follow-up: the presence of hepatic metastasis $p = 0.032$ and the age below 45 years at diagnosis $p = 0.040$. The overall 3-year follow-up was 75% and the 3-year progression-free survival was 30%.

Conclusion: The survival of patients with metastatic breast cancer from the outset is influenced by many patient characteristics, such as age, tumor size, metastatic sites, number of metastases, as well as pathological characteristics. molecular and treatments used.

REFERENCES

VII. Références

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, December, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
2. Sancho-Garnier H, Colonna M. Épidémiologie des cancers du sein. Presse Med. (2019), <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>.
3. Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2008-2012. https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
4. A. R. Carmichael, et al. Does local surgery have a role in the management of stage IV breast cancer? EJSO 2003; 29: 17±19, <https://doi:10.1053/ejso.2002.1339>.
5. Mogens Blichert-Toft et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol ; Acta Oncologica Volume 47, 2008 - Issue 4 ; <https://doi.org/10.1080/02841860801971439>
6. Edel M. Quinn et al. Is there a role for locoregional surgery in stage IV breast cancer? The Breast 24 (2015) 32e37 ; ScienceDirect ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.10.009>
7. G. Vlastos E. Rapiti H. M. Verkooijen C. Bouchardy ; Place de la chirurgie dans le traitement du cancer du sein métastatique d'emblée - Revue Médicale Suisse. 2007; volume 3. 32661
8. Meriem SLAOUI. Survie Sans Progression du cancer du sein chez une population de femmes marocaines : étude comparative épidémiologique, clinicopathologique et virale de 716 cas. THESE DE DOCTORAT. UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT. 2016
9. PEROLD et coll. Facteurs pronostiques de la Survie Sans Progression chez les patientes atteintes d'un Cancer du Sein Métastatique de type RH+/HER2- avant l'avènement des inhibiteurs CDK dans la cohorte nationale ESME ; https://www.afcros.com/wp-content/uploads/2020/09/ESME-CSM-2019-07_Poster-AFCROs_2020_VF.pdf
10. Anna Weiss et al. Factors associated with improved outcomes for metastatic inflammatory breast cancer patients ; Breast Cancer Research and Treatment 2018 ; <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4715-0>
11. Teshome M. Role of Operative Management in Stage IV Breast Cancer. Surg Clin North Am. 2018 Aug;98(4):859-868. doi: 10.1016/j.suc.2018.03.012. PMID: 30005779.

12. Lian CL, Guo LY, Zhang L, Wang J, Lei J, Hua L, He ZY, Wu SG. Aggressive Local Treatment Improves Survival in Stage IV Breast Cancer With Synchronous Metastasis. *Front Oncol*. 2020 Nov 16;10:522580. doi: 10.3389/fonc.2020.522580. PMID: 33282721; PMCID: PMC7706410.
13. Vargas C, Maiz C, Navarro ME, Oddó D, Sánchez C, Bustos M, Camus M. Surgical treatment in oligometastatic breast cancer. *Ecancermedicalsecience*. 2019 May 20;13:931. doi: 10.3332/ecancer.2019.931. PMID: 31281428; PMCID: PMC6592707.
14. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 15;3(3):CD011276. doi: 10.1002/14651858.CD011276.pub2. PMID: 29542106; PMCID: PMC6494198.
15. Sein principes de prise en charge. <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/sein-principes-de-prise-en-charge>
16. Khan A, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer ? *Surgery* 2002;132:620-7.
17. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24:2743-9.
18. Fisher B, Montague E, Redmond C, et al. Findings from NSABP protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer, I : Radiation compliance an relation to treatment outcome. *Cancer* 1980;46:1-13.
19. Barbiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and a intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13:776-82.
20. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer* (2005) 5(4):275–84. doi: 10.1038/nrc1590.
21. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Cancer Today, (powered by globocan 2018) IARC Cancer base. *Breast Cancer* 2018;15.
22. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: Santé publique France, 2017. 80 p. Disponible à partir de l'URL: <http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf-internet-echerche/INV368>.

23. Delarue NC, Peters V, Anderson WS, Starr J. A re-evaluation of the place of major extirpation in the management of patients with metastatic mammary carcinoma. *Can Med Assoc J* 1967; 96:637±51.
24. Blumenschein GR, DiStefano A, Caderao J, Fristenberg B, Adams J, Schweichler LH, Drinkard L. Multimodality therapy for locally advanced and limited stage IV breast cancer: the impact of effective non-cross-resistance late-consolidation chemotherapy. *Clin Cancer Res* 1997; 3(12 Pt 2): 2633±7.
25. Esteva FJ, Valero V, Pusztai L, Boehnke-Michaud L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Chemotherapy of metastatic breast cancer: what to expect in 2001 and beyond. *Oncologist* 2001; 6: 133±46.
26. W. Jacot et coll. ;Cancer du sein métastatique : progrès dans la prise en charge et limites actuelles ; *Médecine Nucléaire* 34 (2010) 52–57.
27. Navolanic PM, Steelman LS, McCubrey JA. EGFR family signaling and its association with breast cancer development and resistance to chemotherapy. *Int J Oncol* 2003;22:237–52.
28. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003;8:307–25.
29. Abahssain H, Lalya I, El M'rabet F Z, Ismaili N, Razine R, Tazi MA, M'Rabti H, El Mesbahi O, Benjaafar N, Abouqal R et al: Breast cancer in moroccan young women: a retrospective study. *BMC research notes* 2010, 3:286.
30. Black WC, Nease RF, Tosteson AN: Perceptions of breast cancer risk and screening effectiveness in women younger than 50 years of age. *Journal of the National Cancer Institute* 1995, 87(10):720-731.
31. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA: Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes & Control* 2003, 14(2):151-160.
32. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H: Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009, 4(11):e7695.
33. Boufettal H, Noun M, Samouh N: [Breast cancer in young patient in Morrocco]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2010, 14(8):698-703.
34. Znati K, Bennis S, Abbass F, Akasbi Y, Chbani L, Elfatemi H, Harmouch T, Amarti A: [Breast cancer in young patient in Morocco]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2014, 42(3):149-154.

35. Cady, Nathan, Michaelson, Golshan, Smith. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3384.
36. Kobayashi, Ichiba, Sakuyama, Arakawa, Nagasaki, Aiba, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012;19:28.
37. Leenders, Broeders, Croese, Richir, Go, Langenhorst, et al. Ultrasound and fine needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer. To do or not to do? *Breast* 2012;21(4):578.
38. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Med.* 2019 May 9;17(1):90. doi: 10.1186/s12916-019-1326-5. PMID: 31068190; PMCID: PMC6507064.
39. Krasniqi E, Barchiesi G, Pizzuti L, Mazzotta M, Venuti A, Maugeri-Saccà M, Sanguineti G, Massimiani G, Sergi D, Carpano S, Marchetti P, Tomao S, Gamucci T, De Maria R, Tomao F, Natoli C, Tinari N, Ciliberto G, Barba M, Vici P. Immunotherapy in HER2-positive breast cancer: state of the art and future perspectives. *J Hematol Oncol.* 2019 Oct 29;12(1):111. doi: 10.1186/s13045-019-0798-2. PMID: 31665051; PMCID: PMC6820969.
40. Zhao J, Huang J. Breast cancer immunology and immunotherapy: targeting the programmed cell death protein-1/programmed cell death protein ligand-1. *Chin Med J (Engl).* 2020 Apr 5;133(7):853-862. doi: 10.1097/CM9.0000000000000710. PMID: 32106121; PMCID: PMC7147660.
41. Sugie T. Immunotherapy for metastatic breast cancer. *Chin Clin Oncol.* 2018 Jun;7(3):28. doi: 10.21037/cco.2018.05.05. PMID: 30056730.
42. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. Breast surgery for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;3(3):CD011276. doi: 10.1002/14651858.CD011276.pub2. PMID: 29542106; PMCID: PMC6494198.
43. Wang R, Zhu Y, Liu X, Liao X, He J, Niu L. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. *BMC Cancer.* 2019 Nov 12;19(1):1091. doi: 10.1186/s12885-019-6311-z. PMID: 31718602; PMCID: PMC6852913.
44. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, Li LD, Jiang HL, Jin W. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis. *Sci Rep.* 2017 Aug 23;7(1):9254. doi: 10.1038/s41598-017-10166-8. PMID: 28835702; PMCID: PMC5569011.

45. Rebecca H. Johnson, Carey K. Anders, Jennifer K. Litton, Kathryn J. Ruddy, and Archie Bleyer. Breast Cancer in Adolescents and Young Adults. *Pediatr Blood Cancer.* ; : e27397. doi:10.1002/pbc.27397.
46. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov.* 2019;9(2):176–98.
47. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856(1):73–85.
48. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol.* 2009;27(8):1160–7.
49. Murria R, Palanca S, de Juan I, Alenda C, Egoavil C, Seguí FJ, et al. Immunohistochemical, genetic and epigenetic profiles of hereditary and triple negative breast cancers. Relevance in personalized medicine. *Am J Cancer Res.* 2015;5(7):2330–43.
50. Chen X, Yuan Y, Gu Z, Kunwei S. Accuracy of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 status between core needle and open excision biopsy in breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(3):957–67.
51. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6): 461–71.
52. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2733–43.
53. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, openlabel, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732–42.
54. Liede A, Jerzak KJ, Hernandez RK, Wade SW, Sun P, Narod SA. The incidence of bone metastasis after early-stage breast cancer in Canada. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;156(3):587–95.
55. Kai M, Kogawa T, Liu DD, Fouad TM, Kai K, Niikura N, Hsu L, Willey JS, Theriault RL, Valero V, et al. Clinical characteristics and outcome of boneonly metastasis in inflammatory and noninflammatory breast cancers. *Clin Breast Cancer.* 2015;15(1):37–42.

56. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast Cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271–7.
57. Park HS, Kim S, Kim K, Yoo H, Chae BJ, Bae JS, Song BJ, Jung SS. Pattern of distant recurrence according to the molecular subtypes in Korean women with breast cancer. *World J Surg Oncol*. 2012;10:4.
58. Gerratana L, Fanotto V, Bonotto M, Bolzonello S, Minisini AM, Fasola G, Puglisi F. Pattern of metastasis and outcome in patients with breast cancer. *Clin Exp Metastasis*. 2015;32(2):125–33.
59. Boufettal H, Noun M, Samouh N: [Breast cancer in young patient in Morrocco]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2010, 14(8):698-703.
60. N. Bouzid, R. Lahmar, S. Tebra, N. Bouaouina, Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective à propos de 124 cas, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, Volume 41, Issue 6, 2013, Pages 356-360, ISSN 1297-9589, <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2013.05.002>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S129795891300129X>
61. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J: Breast cancer in very young women. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 2011, 37(12):1030-1037.
62. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, Courdi A, Hannoun-Levi JM, Ettore F, Birtwisle-Peyrottes I, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(12):2012–9.
63. Rueda OM, Sammut SJ, Seoane JA, Chin SF, Caswell-Jin JL, Callari M, Batra R, Pereira B, Bruna A, Ali HR, et al. Dynamics of breast-cancer relapse reveal laterecurring ER-positive genomic subgroups. *Nature*. 2019;567(7748):399–404.
64. Yamamura J, Kamigaki S, Fujita J, Osato H, Komoike Y. The difference in prognostic outcomes between De novo stage IV and recurrent metastatic patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast Cancer. *In Vivo*. 2018;32(2):353–8.
65. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, Bjarnason GA, Pal SK, Kollmannsberger CK, Yuasa T, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Eur Urol*. 2014;66(4):704–10.

66. Abdel-Rahman O. Role of liver-directed local tumor therapy in the management of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases: a SEER database analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(2):183–9.
67. Bafford, Burstein, Barkley, Smith, Lipsitz, Winer, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(1):7.
68. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20:282e2834.
69. Fields, Jeffe, Trinkaus, Zhnag, Arthur, Aft, et al. Surgical resection of the primary tumour is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14(12):3345.
70. Perez-Fidalgo, Pimentel, Caballero, Bermejo, Barrera, Burgues, et al. Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast* 2011;20(6):548.
71. Rashaan, Bastiaannet, Portielje, van de Water, van de Velde, Liefers, et al. Surgery in metastatic breast cancer: patients with a favourable profile seem to have the most benefit from surgery. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(1):52.
72. Choi SH, Kim JW, Choi J, Sohn J, Kim SI, Park S, et al. Locoregional Treatment of the Primary Tumor in Patients With De Novo Stage IV Breast Cancer: A Radiation Oncologist's Perspective. *Clin Breast Cancer* (2018) 18(2):e167–78. doi: 10.1016/j.clbc.2017.06.002.
73. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2012) 84(1):39–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.046
74. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La Lande B, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* (2009) 27(9):1375–81. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5396.
75. Co M, Ng J, Kwong A. De-novo metastatic breast cancers with or without primary tumor resection - A 10-year study. *Cancer Treat Res Commun* (2019) 19:100118. doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100118.

76. Lane WO, Thomas SM, Blitzblau RC, Plichta JK, Rosenberger LH, Fayanju OM, et al. Surgical Resection of the Primary Tumor in Women With De Novo Stage IV Breast Cancer: Contemporary Practice Patterns and Survival Analysis. *Ann Surg* (2019) 269(3):537–44. doi: 10.1097/SLA.0000000000002621
77. Bourgier C, Khodari W, Vataire AL, Pessoa EL, Dunant A, Delaloge S, et al. Breast radiotherapy as part of loco-regional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. *Radiother Oncol* (2010) 96 (2):199–203. doi: 10.1016/j.radonc.2010.02.028.
78. Headon H, Wazir U, and Kasem A, et al (2016) Surgical treatment of the primary tumour improves the overall survival in patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis *Mol Clin Oncol* 4 863–867 <https://doi.org/10.3892/mco.2016.778> PMID: 27123297 PMCID: 4840567.
79. Petrelli F and Barni S (2012) Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression *Med Oncol* 29 3282–3290 <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0310-0> PMID: 22843291.
80. King T, Lyman J, and Gonen M, et al (2016) A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013) *J Clin Oncol* 34(15) 1000–1006 https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.1006
81. Badwe R, Hawaldar R, and Nair N, et al (2015) Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial *Lancet Oncol* 16 1380–1388 [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00135-7)
PMID: 26363985
82. Soran A, Ozmen V, and Ozbas S, et al (2018) Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01 *Ann Surg Oncol* 25 3141–3149 <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6494-6> PMID: 29777404
83. Hellman S and Weichselbaum R (1995) Oligometastases *J Clin Oncol* 13 8–10 <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8> PMID: 7799047

84. Coombe R, Lisy K, and Campbell J, et al (2017) Survival outcomes following aggressive treatment of oligometastatic breast cancer: a systematic review protocol JBI Database System Rev Implement Rep 15(8) 2013–201 <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-002954> PMID: 28800049
85. Wu SG, Sun JY, Yang LC, Tang LY, Wang X, Chen XT, Liu GH, Lin HX, Lin Q, He ZY. Patterns of distant metastasis in Chinese women according to breast cancer subtypes. *Oncotarget*. 2016;7(30):47975–84.
86. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Warren LE, Bellon JR, Punglia RS, Claus EB, Lee EQ, Wen PY, Haas-Kogan DA, et al. Brain metastases in newly diagnosed breast Cancer: a population-based study. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1069–77.
87. Kast K, Link T, Friedrich K, Petzold A, Niedostatek A, Schoffer O, Werner C, Klug SJ, Werner A, Gatzweiler A, et al. Impact of breast cancer subtypes and patterns of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;150(3):621–9.
88. Ruiterkamp J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, Bosscha K, van der Linden YM, Rutgers EJ, Boven E, van der Sangen MJ, Ernst MF, Dutch breast Cancer Trialists G. SUBMIT: systemic therapy with or without up front surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation. *BMC Surg*. 2012;12:5.
89. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, Budrukkar A, Mittra I, Gupta S. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1380–8.
90. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, Canturk Z, Utkan Z, Ozaslan C, Evrensel T, et al. A randomized controlled trial evaluating resection of the primary breast tumor in women presenting with de novo stage IV breast cancer: Turkish Study (Protocol MF07–01). *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):1005.
91. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, van de Wouw AJ, Peters FP, van Riel JM, Peters NA, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507–14.
92. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, van de Wouw AJ, Peters FP, van Riel JM, Peters NA, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there

differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer*. 2015;112(9):1445–51.

93. Cancer CGoHFIB. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187–95.

94. Orgeas CC, Hall P, Rosenberg LU, Czene K. The influence of menstrual risk factors on tumor characteristics and survival in postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2008;10(6):R107.

95. Trivers KF, Gammon MD, Abrahamson PE, Lund MJ, Flagg EW, Kaufman JS, Moorman PG, Cai J, Olshan AF, Porter PL, et al. Association between reproductive factors and breast cancer survival in younger women. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;103(1):93–102.

96. Inal, A. et al. Pathologic and clinical characteristics of elderly patients with breast cancer: a retrospective analysis of a multicenter study (Anatolian Society of Medical Oncology). *International surgery*. 99, 2–7 (2014).

97. Liedtke, C. et al. The prognostic impact of age in different molecular subtypes of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 152, 667–673 (2015).

98. M.L. Kwan, et al., Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors, *Breast Cancer Res*. 11 (3) (2009) R31.

99. Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, et al. Hypothesis: Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Res*. 2004;6(4):372–4.

100. National Cancer Institute: Breast cancer (PDQ): Treatment, stage IIIB, inoperable IIIC, IV, recurrent, and metastatic breast cancer (2007). Available: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/HealthProfessional/Page8> [accessed February 25, 2007].

101. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:776–782.

102. Demicheli R, Valagussa P, Bonadonna G. Does surgery modify growth kinetics of breast cancer micrometastases?. *Br J Cancer* 2001; 85:490–492.

103. Retsky M, Bonadonna G, Demicheli R, Folkman J, Hrushesky W, Valagussa P. Hypothesis: Induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients. *Breast Cancer Res* 2004; 6:R372–374.
104. McCulloch P, Choy A, Martin L. Association between tumour angiogenesis and tumour cell shedding into effluent venous blood during breast cancer surgery. *Lancet* 1995; 346:1334– 1335.
105. Rao R, Feng L, Kuerer H, Singletary SE, Bedrosian I, Hunt KK. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1696e702.
106. Bafford A, Burstein H, Barkley C, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:7e12.
107. Gradishar W, Salerno KE. NCCN Guidelines Update: Breast Cancer J Natl Compr Canc Netw 2016; 14:641-4.
108. S. Ben Ahmed, S. Aloulou, M. Bibi, A. Landolsi, M. Noura, L. Ben Fatma, L. Kallel, O. Gharbi, S. Korbi, H. Khaïri, C. Kraïem ; Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes : analyse d'une série hospitalière de 729 patientes ; Dans *Santé Publique* 2002/3 (Vol. 14), pages 231 à 241
109. Mahnane A. Hamdi Cherif M ; Épidémiologie du cancer du sein en Algérie ; Registre du Cancer de Sétif. Laboratoire Santé Environnement des Hauts Plateaux Sétifiens.
110. Jehannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Defossez G. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. St Maurice; 2017.
111. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European J Cancer* 2013;49:1374–403.
112. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, Voisin N, Monnereau. et al. Survival of solid tumor cancer patients in France, 1989-2013: a population based study. French network of cancer registries.FRANCIM. *Eur J Cancer Prevent* 2017 [DOI: 10.1097- CEJ.000000000000372].

-
113. IBRANCE® (palbociclib) Pfizer AVIS D'EFFICIENCE Date de validation par la CEESP : 11 juillet 2017 ; document validé par la Commission Evaluation économique et de santé publique en juillet 2017 © Haute Autorité de santé – 2017
114. McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A, Meade T, Cox CE, Khakpour N. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am J Surg* 2009;198:511e5.
115. Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, Kiel K, Gradishar VJ, Khan SA. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2008;113:2011e9
116. Pathy NB, Verkooijen HM, Taib NA, Hartman M and Yip CH: Impact of breast surgery on survival in women presenting with metastatic breast cancer. *Br J Surg* 98: 1566-1572, 2011.
117. Mauro GP, de Andrade Carvalho H, Stuart SR, et al. Effects of locoregional radiotherapy in patients with metastatic breast cancer *Breast* 2016; 28:73-8.
118. Gultekin M, Yazici O, Eren G, et al. Impact of locoregional treatment on survival in patients presented with metastatic breast carcinoma *Breast* 2014; 23:775-83.
119. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy *J Clin Oncol* 2009; 27:1375-81.

الْحَمْدُ لِلَّهِ
الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ