



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACI



PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN METASTATIQUES A

RECEPTEURS HORMONAUX POSITIFS

ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 110 CAS

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur LAMIYAE BOUDAHNA
Née le 27/03/1985 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : Oncologie Médicale

Sous la direction de
Professeur MELLAS NAWFEL

Session Juin 2015

LISTE DES ABREVIATIONS

CSM	: cancer du sein métastatique
HER	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IC	: Intervalle de confiance
LDH	: Lactate Déshydrogénase
PAL	: Phosphatases alcalines
RECIST	: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RH	: récepteurs hormonaux
RC	: Réponse complète
RP	: Réponse partielle
SD	: Stabilité
SG	: Survie globale
SSP	: Survie sans progression
TNM	: Tumor, nodes, metastasis

PLAN :

1. Introduction	5
2. Matériels et méthodes :	7
• Type de l'étude :	8
• Critères d'inclusion	8
• Critères d'exclusions	8
• Recueil des données	8
• Analyse statistique	10
3. Résultats	11
Les données épidémiologiques et cliniques	12
Les données histologiques.....	13
Les données radiologiques	14
Les données biologiques	14
Les traitements reçus :	15
La réponse au traitement :	16
4. Discussion.....	18
– faut-il commencer le traitement par une HT ou CMT ?.....	19
– Association HMT et CMT	20
– chimiothérapie de première ligne :.....	20
– quelle(s) molécule(s) ?.....	21
– Place de la chimiothérapie d'entretien :	21
– Hormonothérapie :	22
– Le blocage de la fonction ovarienne	22
– Les anti-estrogènes	22
– Les inhibiteurs de l'Aromatase	23

– Les progestatifs	24
– association HT et thérapie ciblées :	24
– Place des anti-EGFR.....	24
– Place des anti HER-2.....	24
– Place des antiangiogéniques	24
– Détournement de l'Hormonorésistance et les inhibiteurs m-TOR	25
– Hormonothérapie de maintenance	25
5. Conclusion	27
6. Références.....	29
7. Annexes	34

INTRODUCTION

L'évolution métastatique est caractérisée par la capacité de cellules cancéreuses à migrer, et s'implanter dans un site distant de la tumeur primaire, puis à proliférer.

Dans le cancer du sein métastatique on peut distinguer deux entités : cancer du sein d'emblée métastatique, défini par la présence de métastases au moment du diagnostic de la tumeur primaire; il représente 6 à 10% des cas de cancer du sein (1), et cancer du sein traité au stade primaire qui rechute sous forme métastatique.

Les principaux sites métastatiques sont: Le squelette, avec des métastases essentiellement ostéolytiques, l'appareil respiratoire sous la forme de nodules parenchymateux, d'une lymphangite carcinomateuse ou d'un épanchement pleural, peau, foie, cerveau, méninges (1).

Il existe une grande hétérogénéité des cancers du sein, avec plusieurs phénotypes. L'expression des récepteurs hormonaux (RH) est notée dans 80 % des cancers du sein métastatiques. Cette entité hormono-sensible semble être particulière impliquant une prise en charge par l'hormonothérapie (2).

L'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques des patientes suivies pour cancer du sein métastatique à récepteurs hormonaux (RH) positifs.

MATERIELS

ET METHODES

Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective de 110 cas de **des cancers du sein métastatiques avec des récepteurs hormonaux positifs**, suivis au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II entre janvier 2007 et Décembre 2013.

Dans cette étude descriptive, Nous rapportons les caractéristiques clinico-histologiques, pronostiques et thérapeutiques de ces patientes.

Critères d'inclusion

Patientes ayant > 18 ans,

Cancer du sein en situation métastatique d'emblée ou en rechute après un cancer du sein localisé.

Récepteurs hormonaux positifs : RE et/ou RP >1%.

Critères d'exclusions

Patientes ayant moins de 18 ans.

Hommes atteints d'un cancer du sein.

Patientes atteintes de plusieurs pathologies cancéreuses.

Recueil des données :

A l'aide d'une base de données Excel contenant :

- **Les données épidémiologiques et cliniques**

L'âge, le sexe, les antécédents, l'état ménopausique, le statut de performance, l'Indice de masse corporelle,

- **Les données histologiques:**

Le type histologique, présence d'un Cis, emboles vasculaires, données immuno-histochimiques (récepteurs hormonaux, HER 2 neu, KI67).

- **Les données radiologiques :**

La classification TNM (annexe A), sites métastatiques, le nombre de métastases.

- **Les données biologiques :**

Le taux d'hémoglobine, de leucocytes (neutrophiles), de plaquettes, lymphocytes, d'albuminémie, de calcémie, de LDH, de PAL et le marqueur tumoral CA 15-3.

- **Les traitements reçus :**

Type de chimiothérapie : séquentielle (anthracyclines puis taxanes) ou non séquentielle, nombre de cures reçues,

Type d'hormonothérapie : tamoxifène ou tamoxifène + castration, inhibiteurs de l'aromatases (IA) ...

Hormonothérapies de consolidation.

Association ou non des thérapies ciblées : trastuzumab, Lapatinib, Bévacicumab.

Toxicités observées après chaque traitement.

Traitement locaux (sein): mastectomie de propreté, radiothérapie

Chirurgie des métastases.

Traitement par biphosphonates, la radiothérapie palliative.

- **La réponse au traitement :**

La Stabilité, réponse partielle, complète ou progression de la maladie, la survie sans progression, la survie globale et la durée de suivi.

- La réponse au traitement a été évaluée selon les critères RECIST V1.1 (annexe).

- Le taux de réponse objective est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).
- Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des RP + RC + SD (stabilités).
- L'intervalle libre de rechute est calculé à partir de la date de la fin du traitement à la date de la rechute.
- La durée de la réponse est définie par l'intervalle entre la date de début de la chimiothérapie et la date de la progression de la maladie.
- La médiane de suivi est calculée depuis la date du diagnostic jusqu'à la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants soit la date du décès pour les décédés).
- La survie globale correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès quel que soit sa cause.

Analyse statistique :

L'analyse statistique est faite par le logiciel épi-info version 3.5.2011

- Analyse descriptive : mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et intervalles de confiance à 95% (IC 95%).
- Etude analytique : tests statistiques de comparaison de fréquences et de moyennes.

La Courbe de survie a été estimée par l'analyse de Kaplan-Meier. Le test du log-rank a été utilisé pour examiner la signification des différences de survie entre les distributions groupes.

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

RESULTATS

Sur cette période d'étude, le cancer du sein à RH positifs représente 87,5% des cancers du sein métastatiques.

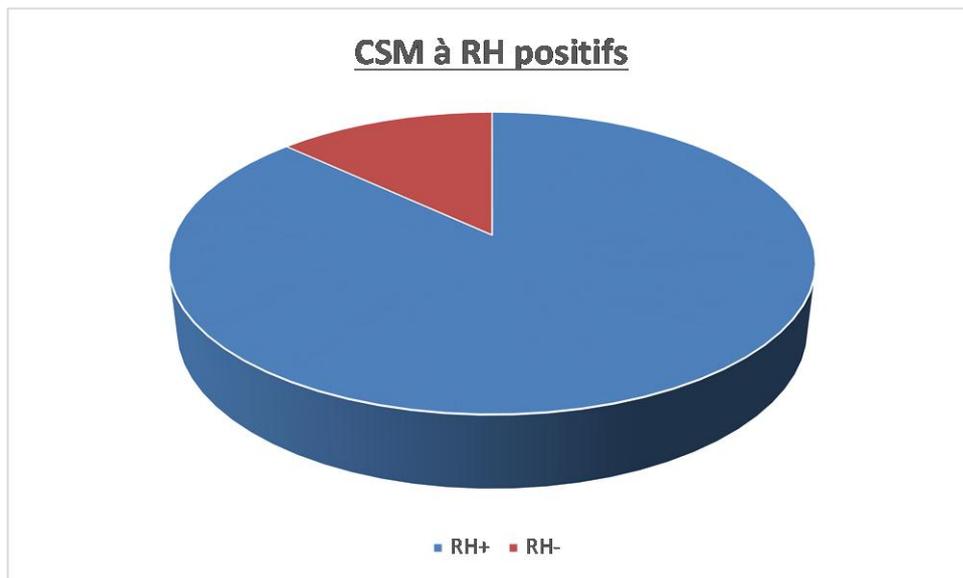


Figure1:répartition selon l'expression des récepteurs hormonaux

- **Les données épidémiologiques et cliniques**

L'âge moyen des patientes est de 48,50 (DS : 11,2) ; et elles sont ménopausées dans 61,4 %.

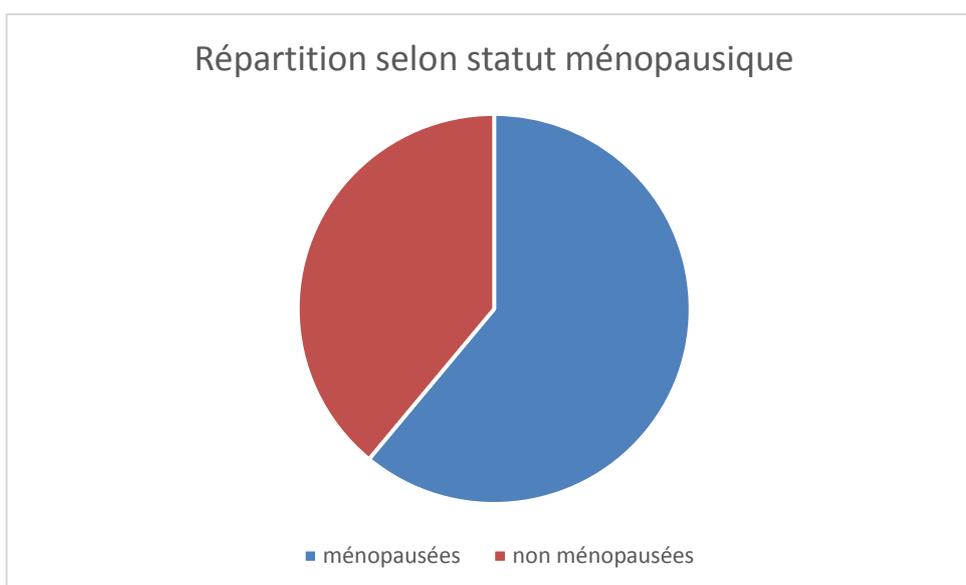


Figure 2: Répartition selon statut ménopausique

Les patientes sont en bon état général ($\text{OMS} \leq 1$) dans 90% des cas, avec une comorbidité dans 15,10 % des cas.

- **Les données histologiques :**

La tumeur est de type CCI dans 90,6% des cas avec un grade II de SBR dans 62,8 % des cas et un grade III de SBR dans 20% des cas.

EV sont présent dans 23% des cas, Cis 33 % des cas.

L'étude immuno-histochimique de la tumeur révèle une expression des 2 récepteurs hormonaux (RE et RP) dans 60,7 % des cas, alors que l'expression des RE sans expression des RP est observée dans 20% des cas, et l'expression des RP seuls dans 19,3% des cas. L'oncoprotéine HER2 est exprimée dans seulement 15,2 % des cas.

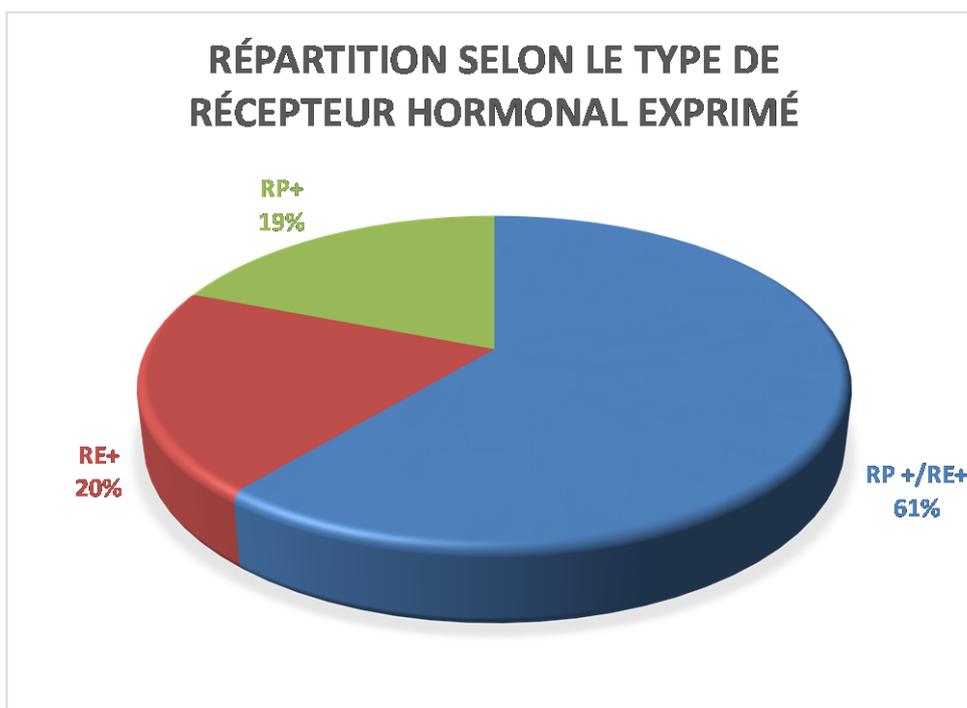


Figure 3: Répartition selon le type du récepteur hormonal exprimé

- **Les données radiologiques**

La tumeur du sein est d'emblée métastatique dans 62,1 % des cas, alors que dans 37.9% en rechute après un traitement locale avec ou sans un traitement adjuvant.

Le bilan d'extension révèle une maladie multi métastatique (>2 sites métastatiques) dans 16,1% des cas. Les localisations métastatiques sont osseuses (49,0%), pulmonaires (35,9%), hépatiques (22,8%), pleurales (8,3%) et cérébrales (4,8%).

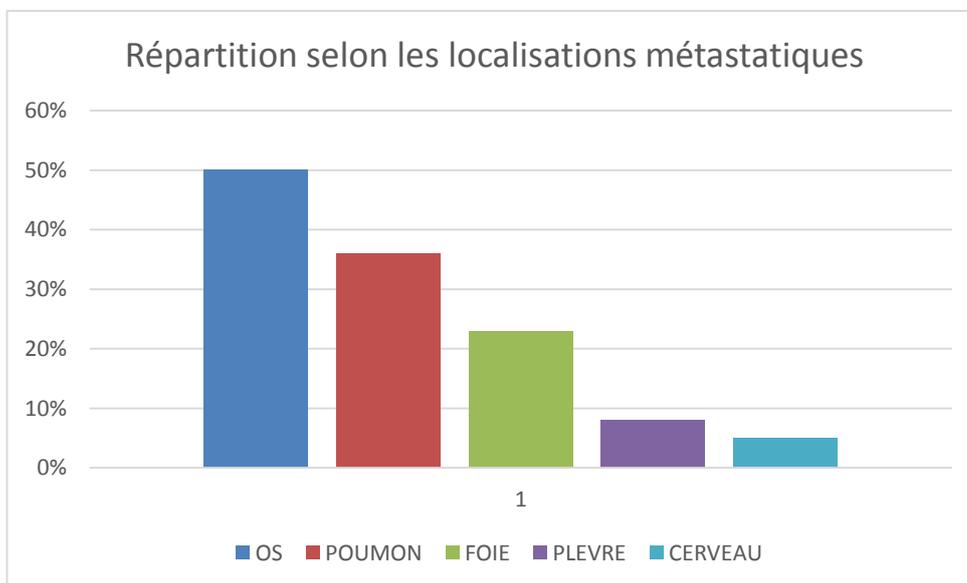


Figure 4: Localisation des métastases

- **Les données biologiques :**

Anémie : 30.5% des cas

CA15-3 : élevé dans 41% des cas

Une hypercalcémie est détectée au moment du diagnostic chez 9% des patientes

PAL : élevé 45.7%

- **Les traitements reçus :**

La chimiothérapie de première ligne est de type séquentiel programmé (trois cures d'antracyclines suivies d'une chimiothérapie par les texanes avec ou sans trastuzumab) dans 59.4 % des cas. Le trastuzumab est prescrit en association à la chimiothérapie chez 10,3% des patientes. Avec seulement deux patientes qui ont eu un traitement par Lapatinib.

Hormonothérapie de première ligne est administrée chez une patientes âgée de plus de 65 ans, pauci-métastatique avec une forte expression des récepteurs hormonaux.

L'hormonothérapie (HMT) de consolidation après réponse à la chimiothérapie est reçue chez 37,2% des patientes. Cette hormonothérapie est à base d'anti aromatase chez 26%, de tamoxifène dans 64% et de tamoxifène plus castration dans 10% des cas.

Biphosphonates sont reçus par 27 % des patientes.

La mastectomie de propreté faite chez 12,4% des patientes, après une bonne réponse au niveau du sein et au niveau des métastases à distance

Radiothérapie locale : est réalisée chez une seule patiente à visée hémostatique et antalgique.

Radiothérapie palliative sur les métastases à distance 13.4%

Aucune des patientes de l'étude n'a eu une résection des métastases.

La tolérance du traitement révèle une toxicité grade 3 et 4 dans 10 % des cas des patientes sous chimiothérapies (essentiellement hématologique type neutropénie et toxicité cutanée).

- **La réponse au traitement :**

Le contrôle tumoral obtenu dans 78% des cas.

Tableau 1: Les réponses thérapeutiques à la chimiothérapie

	Traitement séquentiel	Traitement non séquentiel
Stabilité de la maladie	47.6%	32.5%
Réponse objective	39.7%	53.4%
Progression de la maladie	12.7%	9.3 %

La patiente qui a reçu une hormonothérapie en première ligne est restée stable pendant 8 mois.

Après une hormonothérapie de consolidation le contrôle de la maladie métastatique est obtenu dans 44% avec une médiane de TTP de 11 mois (DS: 8,00).

Après un suivi médian de 20 mois [6–56], les médianes de SSP et de SG de nos patientes sont respectivement de 8 mois (DS : 6,25) et 16mois (DS : 10,30).

Tableau 2: Données de survie

	SSP	SG
Médianes de survie (mois)	8 (DS : 6,25)	16 (DS : 10,30).

L'analyse des sous-groupes trouve une meilleure survie chez les patientes recevant l'HMT de consolidation avec des médianes de SSP et SG qui sont respectivement de 16 mois (DS : 12,00) et 29 mois (DS : 11,20).

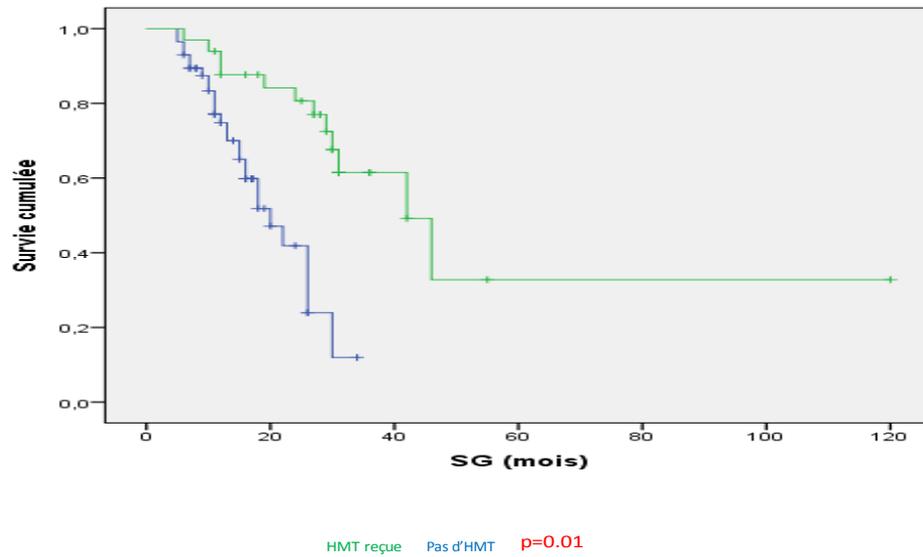


Figure 5: SG(mois) selon le TTT par HMT de maintenance

DISCUSSION

Le traitement du cancer du sein métastatique peut nécessiter plusieurs lignes thérapeutiques, et fait appel à plusieurs types de traitement, de ce fait l'objectif du traitement doit être défini au début: contrôler les symptômes d'une maladie agressive, ou assurer une réponse ou une stabilité toute en prolongeant la survie d'une maladie indolente.

Faut-il commencer le traitement par une HT ou CMT ?

la méta-analyse de cochrane collaboration montre qu'il n'y a pas de différence de survie quand on commence le traitement par HMT ou par CMT(3), concernant la réponse, un avantage significatif en faveur de la chimiothérapie a été observé, avec un rapport de taux de réponse 1,25 (IC : 1,01-1,54 , p 0,04). Toutefois les résultats des deux principales études étaient opposés (test d'hétérogénéité 0,0009), du fait des caractéristiques très différentes des patientes incluses (4,5).

Dans ces études incluses dans la méta-analyse très peu d'informations sur la toxicité et la qualité de vie des patientes. Mais dans six de ces études on note une toxicité plus marquée dans le bras CMT.

Finalement les auteurs ont conclu qu'on cas de CSM avec expression des récepteurs hormonaux, une HMT est préférable a une CMT, sauf en cas de maladie rapidement progressive (3).

Dans notre série, La chimiothérapie de première ligne est administrée chez la quasi-totalité des patientes (114/115), et ceci en rapport avec le nombre et les localisations métastatiques viscérales et leur caractère symptomatique. Alors que l'hormonothérapie de première ligne est administrée chez une patiente âgée de plus de 65 ans, pauci-métastatique avec une forte expression des récepteurs hormonaux.

Association HMT et CMT

Méta-analyse de 28 études (3600 patientes) associant HMT et CMT n'a pas montré de bénéfice en survie à l'administration concomitante de l'HMT et CMT (6), et donc elle n'a pas de place.

Chimiothérapie de première ligne :

La poly chimiothérapie est en général considérée plus efficace que la mono-chimiothérapie, mais au prix d'une augmentation des toxicités conduisant à privilégier le plus souvent les traitements séquentiels.

La méta-analyse de Cochrane de 2005 a ainsi considérée 37 études de mono versus poly-chimiothérapie soit 7093 patientes, et les résultats indiquent que la poly-chimiothérapie augmente la probabilité de RO de 28 % (OR=1,28 [IC 95%:1,15-1,42] ; $p < 0,00001$), réduit le risque relatif de rechute de 22 % (HR=0,78 [IC 95 %: 0,73-0,83] ; $p < 0,00001$), et réduit modestement mais significativement le risque relatif de décès.

On peut conclure que la monothérapie séquentielle reste une option raisonnable pour de nombreuses patientes métastatiques : âgées ou fragiles, pour des maladies non rapidement évolutives et pour des patientes peu ou pas symptomatiques. La polychimiothérapie doit en revanche être envisagée en première ligne pour des patientes symptomatiques de leurs métastases viscérales, ayant une maladie rapidement évolutive, capables de tolérer la toxicité d'une association de cytotoxiques.

Dans cette étude la chimiothérapie choisie dans 60% des cas est de type séquentiel programmé, trois cures de polychimiothérapie à base d'antracyclines (FEC) suivies d'une chimiothérapie par les taxanes avec ou sans trastuzumab. Le choix de ce type de chimiothérapie a pour but de refroidir les symptômes et contrôler les

métastases par une poly chimiothérapie au cours des 3 premiers cycles, puis administrer une monochimiothérapie afin de limiter les toxicités. Le trastuzumab est prescrit en association à la chimiothérapie chez 10,3% des patientes (HER 2 positif) . Avec seulement deux patientes qui ont eu un traitement par Lapatinib.

quelle(s) molécule(s) ?

Le choix de chimiothérapie en première ligne dépends de plusieurs critères, notamment la notion de traitement antérieur en cas de maladie en rechute après un traitement adjuvant, et l'intervalle de rechute.

En pratique il faut privilégier taxanes si les anthracyclines sont déjà reçues en adjuvant et inversement, et si rechute tardive possibilité de réutiliser les anthracyclines et/ou les taxanes. Si non utiliser les autres drogues déjà connues (Capécitabine, vinorébine , Paclitaxel.), ou les nouvelles chimiothérapies telle que l'Eribulin qui a prouvé une amélioration de survie vs d'autres drogues de CMT (7).

Place de la chimiothérapie d'entretien :

Lorsque la maladie répond favorablement, et que les symptômes ont régressé, les effets secondaires de la chimiothérapie peuvent paraître excessifs, et l'on ai en droit de se demander s'il est licite de poursuivre le traitement, et s'il ne serait pas préférable de la suspendre temporairement jusqu'à reprise évolutive de la maladie.

Dans une méta analyse portant sur huit études (1942 patientes), il n'a pas été noté d'amélioration de la survie globale avec un traitement prolongé (HR=0,92 [0,84–1,00], p= 0,07) (8).

Il s'avère donc qu'il n'y a pas d'évidence claire à poursuivre la CMT jusqu'à progression ou intolérance. A l'instar d'une chimiothérapie métronomique ou d'une thérapie ciblée comme trastuzumab pour les tumeurs HER2 neu +, ou même d'une

hormonothérapie, il ne semble pas illogique de poursuivre une chimiothérapie orale comme Capécitabine, tant qu'elle permet le contrôle de la maladie avec une bonne tolérance. Dans cette étude aucune des patientes n'a reçu une chimiothérapie d'entretien.

Hormonothérapie :

Il existe quatre classes d'hormonothérapie :

- Le blocage de la fonction ovarienne :

Elle s'adresse aux femmes non ménopausées. Soit par castration, chirurgicale ou radiothérapique, ou par les analogues de la LH-RH :Goséréline, Triptoréline,

Méta-analyse de 4 essais R JCO 2001 : analogues de la LH-RH+Tam vs analogues de LHRH seules : bénéfique en RO (39 vs 30 , $p=0,03$), SSP (87,7 vs 5,4, $p=<0,001$) et SG (2,9 vs 2,5, $p=0,002$) en faveur du blocage complet sans majoration des toxicités, qui est retenu comme traitement de référence.

- Les anti-estrogènes :

Ils s'opposent à l'action des oestrogènes sur les cellules cibles, en bloquant leur captation sur le récepteur d'estrogène (RE) : c'est l'effet antagoniste. Certains ont un effet antagoniste (sur des quelque organes, exemple:Utérus) simulant un apport d'œstrogène.

Deux types: Les antiestrogènes **mixtes** (antagonistes et agonistes) comme le Tamoxifène, ou **purs** (antagonistes seulement). Comme le Fulvestrant ou Faslodex

Tamoxifène: Considéré pendant plus de 20 ans comme le standard TTT en 1^{ère} ligne métastatique, mais il a été détrôné par les AI de 3^{ème} génération chez les femmes ménopausées par amélioration en RO et en bénéfice clinique et SSP. Il est toujours le standard en 1^{ère} ligne chez la femme non ménopausée (9-12).

Fulvestrant: est un antioestrogène qui a prouvé son utilité dans le traitement des cancer du sein en stade avancé quelle que soit la ligne thérapeutique, et il a permis d'avoir des résultats similaires à ceux des IA (RO, TTP) en deuxième ligne quel que soit après échec du Tamoxifène, ou après AI selon les résultats de l'essai EFFECT (13).

Mais en première ligne le tamoxifène reste toujours le traitement de choix selon les résultats de l'essai Phase III 0025 qui n'a pas montré de différence en TTP mais un bénéfice clinique en faveur du tamoxifène (62 vs 54%) (14). En revanche dans l'essai FIRST le fulvestrant HD (500mg) a montré un bénéfice significatif en TTP par rapport à l'anastrozole avec diminution de 35% du risque de progression (15).

La seule patiente de l'étude qui a reçu une hormonothérapie en première ligne, a reçu les AA, et elle est restée stable pendant 8 mois.

– Les inhibiteurs de l'Aromatase :

Les anti-aromatases permettent d'inhiber la synthèse d'estrogènes d'origine extra-ovarienne.

anti-aromatase de première génération(L'aminogluthétimide)

anti-aromatase stéroïdienne de deuxième génération (Le formestane)

Les anti-aromatases de troisième génération : très spécifiques, et plus actifs :stéroïdien (Exemestane), et anti-aromatase non stéroïdienne (Anastrozole et Letrozole).

Ils ont été évalués d'abord en 2^{ème} ligne après échec du Tamoxifène, puis en première ligne dans une méta-analyse de 25 essais, AI 3^{ème} génération augmente la SG par rapport au Tam et AI de 1^{ère} et 2^{ème} génération (16).

Les AA sont le standard en 1^{ère} ligne chez la femme ménopausée et peuvent être utilisés également en 2^{ème} ligne après échec d'antioestrogène ou antiaromatases non stéroïdien.

- Les progestatifs

Il en existe 2 formes : L'Acétate de Médroxyprogestérone (MPA) et l'Acétate de Megestrol.

Ils peuvent se révéler utiles en phase avancée, leur bénéfice est moindre par rapport à celui du Létrosol en deuxième ligne après progression au tamoxifène (17).

Association HT et thérapie ciblées :

Place des anti-EGFR :

2 essais de phase II : Tamoxifène+ gefitinib vs Tam et anast+ gef vs Anast. Il n'y avait pas de différence en PFS.

Place des anti HER-2:

L'étude TANDEM (phase III) a évalué l'association de Anastrozole et Trastuzumab vs Anastrozole seul chez la femme ménopausée HER2 neu +, il y avait un doublement de la SSP du bras combiné mais au dépend de la toxicité (type fatigue, diarrhée, vomissement et sans toxicité cardiaque surajoutée).

Une étude de phase III (ASCO 2008) a comparé l'association Lapatinib et Letrozole vs Letrozole seul, et qui a montré un bénéfice en SSP (3 vs 8.2 mois , $p=0.003$) du bras combiné sans impact sur la SG, au dépend de la toxicité (diarrhée, rash) (18). Dans cette étude seulement 10 % des patientes ont bénéficié d'une association trastuzumab ou lapatinib avec l'hormonothérapie.

Place des antiangiogéniques

la prescription du Bévacicumab en association à la chimiothérapie reste encore limitée à la première ligne de traitement. son intérêt reste toujours controversé, son association à une chimiothérapie en première ligne a montré un bénéfice en SSP, RO mais sans bénéfice en survie globale (21-26).

Association du Bevacizumab à l'hormonothérapie est prometteuse (Ph II beva en association au letrozole) à confirmer par d'autres études. (27)

Aucune des patientes de cette série n'a reçu le Bevacizumab.

Détournement de l'Hormonorésistance et les inhibiteurs m-TOR

Rationnel : l'importance de l'activation de la voie PI3K dans l'acquisition de l'œstrogéno-indépendance.

Etude BOLERO 2 : a confirmé ce mécanisme de résistance et l'intérêt d'un double blocage (19). Une population de 724 patientes présentant un cancer du sein RE+ échappant au létrozole ou à l'anastrozole a été randomisée (2:1) entre exemestane + évérolimus 10 mg/j et exemestane + placebo. gain en SSP de 7 mois (11,0 vs 4,1 mois ; HR = 0,36 ; $p < 1 \times 10^{-16}$!) ; bénéfice identique dans tous les sous-groupes, notamment dans le groupe avec métastase viscérale ; nette tendance au bénéfice en survie (données non matures) ; pas de différence en qualité de vie, malgré une majoration réelle des effets secondaires : mucite, rash, fatigue, diarrhée, perte d'appétit, nausées.

Aucune des patientes de l'étude n'a reçu un traitement par les inhibiteurs de m-TOR.

Hormonothérapie de maintenance :

Peu de données sont disponibles quant au bénéfice d'une hormonothérapie de maintenance après une stabilisation ou réponse après une chimiothérapie en phase métastatique.

Montemurro et al ont montré le bénéfice de l'HMT de maintenance après CMT première en terme de SSP 19,2 vs 31,1 mois ($p=0,022$) (20), mais d'autres études sont nécessaires pour mieux établir la place de cette maintenance, en particuliers les

études randomisées évaluant les nouvelles CMT devraient autorisées de donner une HMT après l'obtention d'une réponse. L'hormonothérapie de maintenance après réponse à la chimiothérapie est reçue chez 37,2 % des patientes (42/115). Cette HMT est à base d'anti aromatase chez 26% (11/42), de tamoxifène dans 64 % (26/42), et de tamoxifène plus castration dans 10 % des cas (5/42). Le contrôle de la maladie métastatique est obtenu dans 44 % avec une médiane de TTP de 11 mois (DS: 8,00).

CONCLUSION

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique est devenue de plus en plus complexe après les avancés thérapeutiques obtenues ces dernières années, d'autant plus qu'elles ne définissent pas une stratégie thérapeutique claire.

Quoique dans le cancer du sein métastatique RH+ la stratégie thérapeutique peut être guidée par plusieurs facteurs définissant la priorité d'un traitement par rapport à l'autre (CMT ou HMT), mais il y a toujours une nécessité de mener d'autres études randomisées pour bien codifier leur prise en charge.

Dans cette étude rétrospective, on a inclus toutes les patientes présentant un cancer du sein métastatique (d'emblé ou récidivant), et qui ont des récepteurs hormonaux positifs, presque toutes les patientes avaient des caractéristiques cliniques, histologiques et radiologiques justifiant une chimiothérapie première plutôt qu'une hormonothérapie, dont 37,2 % d'entre elles après une bonne évolution sous chimiothérapie avaient reçu une hormonothérapie de maintenance (IA, TAM ou TAM + castration) qui a été bien tolérée et avait montré un bénéfice en matière du contrôle de la maladie métastatique et de la survie sans progression.

REFERENCES

- 1- Miller KD, Sledge GW Jr. The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1999; 13 (2): 415–34.
- 2- Luporsi E. Cancer du sein métastatique : stratégies thérapeutiques. *Oncologie.* 2007; 9 (suppl 1): s2–s8.
- 3- Wilcken N, Hornbuckle, Gherzi D chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane database syst review.*
- 4- A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. *Journal of Clinical Oncology* 1986;4(2):186–93.
- 5- Taylor SG, Gelman RS, Falkson G, Cummings FJ. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Annals of Internal Medicine* 1986;104(4):455–61.
- 6- R Fossati, C Confalonieri, V Torri, E Ghislandi, A Penna, V Pistotti, A Tinazzi and A Liberati ;Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women.
- 7- Cortes J et al. Lancet 2011
- 8- A meta-analysis of chemotherapy duration in metastatic breast cancer (MBC) *journal of Clinical Oncology*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S (May 20 Supplement), 2008: 1067
- 9- Nabholz et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy For Advanced Breast Cancer: Methodologic Issues, *JCO* 2002 by American Society of Clinical Oncology

- 10– Bonneterre et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women:Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group :Efficacy and Tolerability StudyJCO 2000;
- 11– Mouridsen et al. Superior Efficacy of Letrozole Versus Tamoxifen asFirst-Line Therapy for Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer: Results of a Phase III Study of the International Letrozole Breast Cancer Group, JCO 2001.
- 12– Paridaens et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As first-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for research and Treatment of Cancer Breast Cancer,Cooperative Group, NUMBER 30 JCO 2008.
- 13– A. Howell and all,Fulvestrant, Formerly ICI 182,780, Is as Effective as Anastrozole in Postmenopausal Women With Advanced Breast Cancer Progressing After Prior Endocrine Treatment, JCO 2002
- 14– Raina V and all.Is fulvestrant more effective than tamoxifen for treating ER-positive breast cancer in postmenopausal women,2004 Nov;1(1):20-1.
- 15– Robertson JF and all, Activity of Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg As First-Line Treatment for Advanced Breast Cancer: Results From the FIRST Study John F and all JCO 2009.
- 16– Mauri D and all,Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis.2006 Sep 20;98(18):1285-91.
- 17– progesterone, Buzdar AU et al. Cancer 1998.

- 18– Johnston S et al, Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Epub 2009 Sep 28.
- 19– Piccart M, et al. Everolimus for Postmenopausal Women with Advanced Breast Cancer: Updated Results of the BOLERO-2 Phase III Trial. . American Society of Clinical Oncology 2012 Annual Meeting
- 20– Montemurro F, Rondon G, Ueno NT et al. Factors affecting progression-free survival in hormone-dependent metastatic breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell transplantation: role of maintenance endocrine therapy. Bone Marrow Transplant 2002; 29 (10): 861–866.
- 21– Randomized Phase III Trial of Capecitabine Compared With Bevacizumab Plus Capecitabine in Patients With Previously Treated Metastatic Breast Cancer.
- 22– Kathy Miller, M.D. and all, Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer, N Engl J Med 2007; 357:2666–2676.
- 23– Robert Gray, Suman Bhattacharya, Christopher Bowden, Kathy Miller and Robert L. Comis, Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer, 2009 by American Society of Clinical Oncology.
- 24– Valachis A, and all Bevacizumab in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2010 Jul; 122(1):1–7. doi: 10.1007/s10549-009-0727-0. Epub 2010 Jan 9.

- 25- Cuppone F and all, Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab to chemotherapy for advanced breast cancer patients: Meta-regression analysis of randomized trials. *J Exp Clin Cancer Res.* 2011 May 12;30:54.
- 26- Petrelli F1, Bevacizumab in advanced breast cancer: an opportunity as second-line therapy? *Med Oncol.* 2012 Mar;29(1):1-4.
- 27- Traina TA and all, Feasibility trial of letrozole in combination with bevacizumab in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Feb 1;28(4):628-33

ANNEXES

Classification TNM : (7ème édition 2010)

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.

T0 La tumeur primitive n'est pas palpable.

Tis Carcinome in situ.

Tis (DCIS) Carcinome canalaire in situ.

Tis (CLIS) Carcinome lobulaire in situ.

Tis (Paget) Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente.

NB La maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur).

T1 : Tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension.

T1 mic Microinvasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension.

T1a : 1 mm < microinvasion \leq 5 mm dans sa plus grande dimension.

T1b : 5 mm < microinvasion \leq 1 cm dans sa plus grande dimension.

T1c : 1 cm < microinvasion \leq 2 cm dans sa plus grande dimension.

T2 : 2 cm < tumeur \leq 5 cm dans sa plus grande dimension.

T3 : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.

T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b).

T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral.

T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.

T4c : T4a + T4b.

T4d Cancer inflammatoire.

GANGLIONS REGIONAUX (N)

Nx: L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement).

N0: Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

N0 (i-): Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC).

N0(i+): Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire).

N0(mol-) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction).

N0(mol+) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive(RT-PCR).

N1 mi Micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm.

N1 Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N1a Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires.

N1b Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N1c Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b).

N2 Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N2a Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm.

N2b Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N3: Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

N3a: Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm ou envahissement des ganglions sous-claviculaires.

N3b: Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N3c: Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

METASTASES (M)

Mx: Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

M0: Absence de métastase à distance.

M1: Présence de métastase(s) à distance.

Classification par stade UICC

Stade 0: Tis N0 M0

Stade I: T1 N0 M0

Stade IIA: T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

Stade IIB: T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

Stade IIIA: T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ;

T3 N1 M0 ; T3N2 M0

Stade IIIB: T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

Stade IIIC: Tous T N3 M0

Stade IV: Tous T Tous N M1

Critères RECIST:V1.1 (2009)

Définition des lésions:

- lésions cibles: 5/patient et 2/organe
- Mesurable – Cible
 - Lésion choisie pour faire les mesures
 - Permet d'évaluer la Réponse ou la Progression
- Mesurable – Non Cible
 - Lésion non choisie (pour des raisons de taille, de nombre, ou de difficulté de mesure)
 - Permet d'évaluer la Progression mais pas la Réponse
- Non mesurable
 - Lésion impossible à mesurer : ascite, épanchement pleural, infiltration, carcinose, ...
 - Permet d'évaluer la Progression mais pas la Réponse

	CIBLES (T)	Non CIBLES (NT)
REPONSE COMPLETE	Disparition et ADP < 10mm	Disparition
REPONSE PARTIELLE	↕ > 30% de la somme des grand diamètres lésions cibles	<i>Non progression</i>
MALADIE STABLE	ni réponse, ni progression	<i>Non progression</i>
PROGRESSION	↕ > 20% <u>et</u> > 5mm de la somme des grand diamètres des lésions cibles	Progression indiscutable de la taille des lésions <i><u>ou</u></i> Nouvelle lésion