



HAL
open science

Place de la chirurgie mammaire dans la prise en charge du cancer du sein d'emblée métastatique : étude rétrospective au CHUGA entre 2009 et 2019

Mathilde Emar-Burriat

► **To cite this version:**

Mathilde Emar-Burriat. Place de la chirurgie mammaire dans la prise en charge du cancer du sein d'emblée métastatique : étude rétrospective au CHUGA entre 2009 et 2019. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03696194

HAL Id: dumas-03696194

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03696194v1>

Submitted on 15 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2022

**PLACE DE LA CHIRURGIE MAMMAIRE DANS LA PRISE EN
CHARGE DU CANCER DU SEIN D'EMBLÉE MÉTASTATIQUE
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CHUGA ENTRE 2009 et 2019**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Par Mme Mathilde EMARD-BURRIAT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 25/04/2022

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Didier RIETHMULLER

Membres :

Mme le Pr Pascale HOFFMANN

Mme le Dr Anne-Cécile PHILIPPE

Mme le Dr Clémence BEYER (directrice de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BETRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	Urologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVEY Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Héliène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
PR Ass. Méd	MICHY Thiery	Gynécologie-obstétrique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH émérite	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérard	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps

AJCC : American Joint Committee on cancer

CAK : Carcinome adénoïde kystique

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CCIS : Carcinome canalaire in situ

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CITNS : Carcinome infiltrant type non spécifique

CITS : Carcinome infiltrant type spécifique

CSm : Cancer du sein métastatique

FDG : Fluorodésoxyglucose

FISH : Hybridation fluorescente in situ

FNa : Fluorure de sodium

ESMO : Société européenne d'oncologie médicale

HAS : Haute autorité de santé

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

INCa : Institut national du cancer

IP : Index prolifération

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISHH : Institut du sein Henri Hartmann

ODLC : Office de lutte contre le cancer

PET scanner : Tomographie par Emission de Positons

RA : Récepteur aux androgènes

RE : Récepteur aux oestrogènes

RP : Récepteur à la progestérone

SEER : Surveillance, épidémiologie et résultats finaux

SG : Survie globale

SSP : Survie sans progression

TDM TAP : Tomodensitométrie thoraco abdomino pelvienne

TSC : Traitement systémique et chirurgie

TS : Traitement systémique

Remerciements

Aux membres du jury :

À Monsieur le Professeur Didier Riethmuller : je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être le président du jury de cette thèse. Merci pour votre investissement à l'HCE lors de ces deux dernières années d'internat.

À Madame le Professeur Pascale Hoffmann : je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci de m'avoir accompagnée pendant cet internat, merci de m'avoir transmis une partie de vos connaissances notamment sur la physiopathologie et l'AMP. Merci de m'avoir sensibilisée aux violences faites aux femmes.

À Docteur Anne-Cécile Philippe: je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury et d'avoir pris le temps de me relire. Merci de m'avoir transmis une partie de ton savoir sur la sénologie, je suis admirative de ton investissement et de tout ce que tu as réussi à construire à l'HCE. Tu ne peux qu'être un modèle dans ta réussite tant professionnelle que personnelle.

À Docteur Clémence Beyer, la pierre angulaire de ce manuscrit ! Merci pour tout. Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse lors de ce premier semestre de CCA en AMP. Merci pour ton investissement et ces relectures interminables toujours dans la bonne humeur. Merci pour ta patience, ton soutien et cette franchise à toute épreuve. Depuis le premier semestre ta prestance et tes connaissances en cancérologie m'impressionnent. Ces qualités n'ont fait que se confirmer lors de ce travail. Les patientes ont beaucoup de chance de t'avoir en tant que chirurgienne.

Merci à tous mes amis et co internes, dont la plupart sont maintenant de grands chefs !

Merci Floflo pour ce premier semestre à Annecy, un semestre rempli de souvenirs, d'avis écourtés, ou... interminables. Merci pour cette première grande intervention chirurgicale (sur ton bras) !

Merci Marine, pour ton écoute, ton soutien et aussi pour toutes ces soirées bien arrosées ;)

Merci Charlotte pour ce semestre à Chambéry, un semestre rythmé où j'ai découvert une future gynéco pleine d'empathie et d'ambition dans le respect de l'autre.

A Marie-Caroline, une co interne parfois terrifiante mais avec un cœur en or.

A Alex, ma voisine, une amie toujours de bons conseils qui a une place toute particulière dans mon cœur depuis le 4 Février 2020. Merci pour tout.

A Dede, Anne Po, Manon, Clément et toute ma promo : Marie, Theo, Claire et Maureen pour ces semestres ensemble.

Merci à mes co internes de chirurgie: Mathieu, Clément et Max pour ces semaines interminables à sonder et à éviter les rayons X, Lucie et Giorgia pour ces abcès toujours plus nombreux, ces cours d'italiens toujours plus élégants et toutes nos râleries ;) et Solène (notre gynéco refoulée).

A Alexandre, tu as tellement grandi depuis ce 1^{er} semestre ! Je suis très fière du médecin que tu deviens. Tu n'as pas choisi le parcours le plus simple, mais je sais que tu te donneras les moyens de réussir.

A Marine et Pauline, deux belles rencontres. Deux superbes co internes, autant professionnellement qu'humainement. J'ai hâte de vous retrouver le prochain semestre.

A Camille B., un semestre haut en couleur dans la joie et la bonne humeur ;)

A ma petite Laetitia, qui est déjà une interne très prometteuse. Gardes ton enthousiasme et ta bonne humeur qui font plaisir à voir.

Merci à Marion B. pour ton second degré et ces phrases déjà cultes en à peine un mois.

Au plus jeunes Elia, Marion L., Louise V., Anna, Apolline, Mathilde, Marc, Louise L., Maeva, Océane, Camille, Aurélie et Léa.

Merci à tous les FFI que j'ai pu rencontré, merci pour vos conseils : Saleh, Yassine, Mosbah et Boubacar.

Merci Patrick pour tes conseils, et désolée pour toutes ces soirées monopolisées !

Merci au Dr Epaulard, vous m'avez transmis votre passion pour la médecine dès mon plus jeune âge. À 15 ans mes yeux brillés en regardant la thèse de votre fils, aujourd'hui c'est à mon tour. Merci pour votre écoute et votre soutien.

Merci à toutes les équipes qui m'ont vu grandir en tant que médecin. Merci à tous pour votre accueil et votre formation :

Merci à l'équipe médicale et paramédicale de gynécologie obstétrique du **CHANGE** qui m'a accueillie pour mon premier semestre d'interne. Merci au Dr Tardif et au Dr Blanc qui m'ont donné goût à la chirurgie !

Merci à l'ensemble des équipes médicales et paramédicales de **I'HCE**: le service d'obstétrique, de gynécologie et d'AMP.

Anne Laure, merci pour ces premiers cours de sémiologie, pour ces gardes toujours plus dynamiques. Merci pour ta bienveillance et ton aide.

Dr Thong-Vanh, merci pour ces visites interminables en GHR, qui m'ont tellement appris. Merci pour votre disponibilité.

Aurore, merci pour ton soutien.

Camille, merci pour ces gardes animées avec toujours plus de dystocie et d'humour (surtout à 5h du matin) !

Dr Equy, merci pour tous vos conseils sur la gestion d'un travail en salle de naissance. Dr Guigue, merci pour cette première ventouse en autonomie !

Juliette, merci pour tout ce que tu m'as appris ce semestre. Pour ce coaching en coelioscopie et pour ces laparotomies toujours plus longues.

François, merci pour ces premières hystérectomies toute seule (ou presque) et pour ta disponibilité.

Pr Michy, merci pour votre aide lors de mon Master 2 et pour vos contacts.

Merci à tous les CCA et les assistants pour votre compagnonnage:

Cécile, Cécilia (à nos hystérectomies à 4 mains et ton regard insistant pour que je m'habille en stérile toujours plus tôt!), Camille, Sophie, Anna, Maryline, Pierre Louis. J'admire votre force et votre courage pour ce clinicat intense. A Clara, Marion, Emilie, Anaïs, Fanny, Juliette, Lucile et Flavie pour tous vos conseils.

A Pierre-Alain, merci pour tout. Merci de m'avoir pris sous ton aile lors de ce deuxième semestre. Merci pour ta bienveillance, ta bonne humeur, ton amitié et ta confiance. Aux spatules à 4 mains, aux innombrables cafés pris ensemble. Ta présence à l'HCE me manque beaucoup.

Merci aux IBODE du CHU qui m'ont transmis (ou essayé du moins !) leur rigueur et qui m'ont vu grandir ce semestre.

Merci à l'équipe du **CHMS** :

Dr Decroisette, merci pour votre confiance, vos encouragements et toutes ces heures d'échographie à essayer d'avoir la meilleure coupe !

Dr Deyrolle, merci de nous transmettre votre rigueur.

Dr Cabaud, merci pour votre confiance au bloc opératoire et votre formation chirurgicale.

Dr Haller, merci pour ces gardes pleines de bonne humeur et de bienveillance. Merci pour ton accompagnement en tant qu'interne mais aussi en tant que mère.

Dr Descombes, pour cette première césarienne code rouge !

Merci Dr Le Brun Keris, Dr Moinon, Dr Chevillot, Dr Truong, Dr Mirouse et Dr Dubois pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre confiance.

Merci aussi à toute l'équipe de sages femmes, d'infirmier(e)s, d'aide soignant(e)s, d'auxi et d'IBODE du CHMS.

Merci à toute l'équipe médicale et para médicale du service de chirurgie viscérale du CHMS. Merci pour tout ce que vous m'avez appris chirurgicalement, j'admire votre aisance chirurgicale. Merci aussi pour ces restaurants en terrasse entre midi et deux et désolée pour ces réveils nocturnes toujours plus animés.

Merci à toute l'équipe d'urologie du CHU de m'avoir accueillie pendant presque 6 mois. Un semestre très spécial pour moi, ou le rythme a été particulièrement soutenu. Merci pour votre bienveillance et votre gentillesse.

A mes amis de toujours :

A Elo, mon amie d'enfance, une des femmes les plus fortes et déterminées que je connaisse, celle avec qui j'ai tout vécu. Un passage de plus à tes côtés. Merci d'être toujours là.

A Chacha, le basket, le collège, le lycée, la Fac, on est toujours près l'une de l'autre. Tu es ma wonder woman, tant professionnellement que personnellement. J'admire ta capacité à gérer autant de choses en même temps.

A Clémence, une des mes plus belle rencontre sportive, une amitié rare, pleines de valeurs et de respect. Merci ma Clem pour tous ces bons moments en France et ailleurs !

A Shirin, mon binôme d'internat. Une femme et un médecin inspirant. Merci pour ta présence et ton soutien. Tu as été un pilier pour moi pendant ces études (peu) humaines.

A Mimi, à toutes nos gardes d'externe en pédiatrie et tous ces stages à manger des madeleines en cachette (« parce qu'elles sont pour les patients »).

A Lulu, collègue puis voisine puis amie. On a refait le monde à travers les lycées de la région !

Merci Jess, Estelle, Nico, Elo, Keke, David, Mathilde, Adrien, Marjo, d'essayer de suivre le rythme de mes gardes pour nos soirées ensemble même si vous n'arrivez plus à compter le nombre d'années d'études que j'ai fait, je vous promets qu'un jour ça s'arrête !

Merci Ben, Alex et Seb de compléter si bien vos moitiés.

Merci Jess pour l'électricité, sans quoi je n'aurais jamais pu réaliser ce travail ;)

Merci à toute mon équipe de basket, qui a été une bouffée d'oxygène pendant une partie de mes études.

A ma famille :

Mes oncles, tantes, cousins et cousines, merci d'être venus partager ce moment avec moi.

Merci à ma belle famille, Michelle, Henri, Agnès, Jean-Marie, Océane et Dylan pour votre aide, votre présence et tout l'amour que vous transmettez à Jules.

A mes grands parents et surtout mes grands mères, deux femmes tellement courageuses, indépendantes et travailleuses. Votre parcours de vie m'a probablement menée ici, j'espère que vous êtes fières de la femme que je suis devenue.

A mes parents, merci pour votre amour, pour toutes ces valeurs que vous m'avez transmises, merci de m'avoir accompagnée sans jamais douter des différentes routes que j'ai pu prendre et de m'avoir fait confiance. Votre parcours professionnel a toujours été une source d'inspiration, j'admire votre détermination, votre persévérance et votre indulgence. Merci maman pour ton écoute et ta sagesse, qui m'impressionnent chaque jour et qui ne sont clairement pas mes qualités principales. Merci papa pour ton soutien indéfectible et ta présence à chaque concours.

A ma sœur, mon opposée, mon artiste, j'admire ton imagination, ton savoir, ta dextérité. Ne doutes jamais de toi, tu es une personne entière et exceptionnelle, et tu as de l'or dans les mains ! Merci d'avoir compris mon absence et de m'avoir accompagné pendant ces 11 longues années. Tu auras tout essayé mais je vais quand même finir après toi mes études ;)

Enfin je tenais à remercier mon mari, l'amour de ma vie.

Merci pour ta force, ta patience, ton soutien et ton amour pendant ces longues années d'étude (qui ne sont pas encore finies mais dont on commence à voir le bout !) qui m'ont permis de me construire en tant que femme, mère et médecin. Merci d'avoir été à mes cotés, lors de toutes ces étapes importantes de ma vie, que ce soit professionnelles ou personnelles. Merci de compléter si bien ma vie. Merci d'être le mari et le papa si formidable que tu es.

A mon fils, mon rayon de soleil. Ta capacité à me faire rire et ton insouciance m'ont beaucoup appris et m'ont permis de prendre du recul sur de nombreux événements. Prends ton temps pour grandir et profites de tous les petits bonheurs de la vie.

A toutes les femmes, à votre courage et votre détermination, suivez votre instinct et entourez vous de personnes qui vous élèvent.

« Votre histoire vous appartient, et elle vous appartiendra toujours. A vous de vous en emparer », Michelle Obama.

Table des matières

1. GENERALITES	17
1.1) <i>Développement du cancer du sein</i>	17
1.2) <i>Mode de dissémination des cellules métastatiques</i>	18
1.3) <i>Définition du cancer du sein oligométastatique</i>	20
2. EPIDEMIOLOGIE	21
2.1) <i>Incidence, Mortalité</i>	21
2.2) <i>Incidence et pronostic spécifique des cancers du sein métastatiques</i>	22
3. DIAGNOSTIC	23
3.1) <i>Le dépistage organisé ou individuel</i>	23
3.2) <i>La palpation mammaire</i>	24
3.3) <i>Découverte d'une métastase</i>	24
4. BILAN INITIAL D'UN CANCER DU SEIN	25
4.1) <i>Evaluation de l'extension loco régionale</i>	25
4.2) <i>Bilan d'extension</i>	26
4.3) <i>Carte d'identité de la tumeur</i>	27
5. TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN DE STADE PRECOCE	32
5.1) <i>Le traitement chirurgical</i>	32
5.2) <i>Traitement systémique et radiothérapie</i>	35
6. TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN AVANCES AVEC METASTASES SYNCHRONES	38

6.1) <i>Place de la chirurgie dans les référentiels</i>	39
6.2) <i>Traitement spécifique de chaque type de métastases</i>	41
ARTICLE	42
RESUME.....	42
<i>Introduction</i>	42
<i>Matériels et Méthodes</i>	42
<i>Résultats</i>	42
<i>Conclusion</i>	43
INTRODUCTION	48
MATERIELS ET METHODES	50
RESULTATS	53
DISCUSSION	62
LES PERSPECTIVES :	72
LIMITES DE L'ETUDE :	75
CONCLUSION :	76
ANNEXES :	78

Introduction

1. Généralités

1.1) Développement du cancer du sein

Tous les épithéliums du corps sont formés de cellules jointives, liées les unes aux autres par des systèmes de jonctions et séparées du tissu conjonctif sous-jacent (réseau de vascularisation) par une membrane basale (1).

Chaque cellule comporte la totalité de l'ADN de l'individu et a un rôle propre dépendant de sa localisation dans le corps.

Physiologiquement, toutes les cellules sont amenées à devenir une cellule mère qui va se diviser en deux copies exactes d'elle-même pour donner deux cellules filles : il s'agit du renouvellement cellulaire. Ce mécanisme permet la destruction des cellules endommagées et le renouvellement des cellules vieillissantes.

Néanmoins, quotidiennement, la division cellulaire génère des erreurs.

Notre corps est normalement capable de réparer ses erreurs par des mécanismes d'apoptose (auto destruction de la cellule cible endommagée).

Dans de rares cas, les cellules anormales ne meurent pas : elles deviennent alors cancéreuses.

Les cellules cancéreuses acquièrent 6 caractéristiques fondamentales à leur progression et à leur dissémination :

- une division anarchique et illimitée
- une stimulation de l'angiogénèse
- une immaturité et une non fonctionnalité
- un évitement du système immunitaire (réparateur)
- un échappement aux signaux d'apoptose
- une insensibilité aux signaux antiprolifératifs. (1)

Dans le cancer du sein, les tumeurs vont acquérir progressivement ces différentes caractéristiques (1-2) :

Phase in situ : prolifération de cellules anormales limitée au tissu mammaire sans traverser la membrane basale.

Cette étape est représentée par les lésions frontières et le carcinome in situ (CCIS).

Phase loco-régionale : prolifération de cellules cancéreuses avec passage de la membrane basale et invasion du chorion sous-jacent (carcinome infiltrant).

Phase de généralisation : perte d'adhésion cellulaire. Transport des cellules cancéreuses dans la circulation lymphatique et par voie hématogène.

Phase métastatique : extravasation, adaptation au microenvironnement, ancrage, prolifération et angiogénèse au sein de l'organe cible.

1.2) Mode de dissémination des cellules métastatiques

Les métastases sont définies comme le développement de foyers tumoraux à distance de la tumeur primaire. Elles se présentent sous la forme de tumeurs

secondaires et mettent en jeu le pronostic vital des patientes. Elles sont responsables de la morbi-mortalité. (2)

La dissémination métastatique est l'enchaînement de nombreux événements au sein de la tumeur primitive, puis dans la circulation lymphatique et vasculaire, puis dans les organes cibles.

Les organes cibles sont différents pour chaque type de cancer.

Du fait de leur hétérogénéité génétique et phénotypique, les différentes cellules filles d'une tumeur mammaire primitive n'ont pas toutes le même pouvoir métastatique : moins d'une cellule sur 10 000 quittant la tumeur primitive est capable de migrer dans un organe à distance.

Une minorité de ces cellules tumorales circulantes va ensuite acquérir la capacité à s'adapter au nouvel environnement de l'organe cible. Cela va permettre la croissance de foyers secondaires, macroscopiques.

Les autres cellules vont être détruites par notre système immunitaire, ou bien être quiescentes sous la forme de cellules « dormantes » dans l'organisme, ou dans la circulation sanguine.

Cela peut entraîner un temps de latence, entre la formation de la tumeur primaire et celle des tumeurs secondaires. Trois mécanismes physiopathologiques expliquent ce phénomène (1):

- Nouvel environnement hostile à l'arrivée de cellules cancéreuses
- Action du système immunitaire pour combattre les cellules anormales

- Inhibition de l'angiogenèse tumorale

Les métastases peuvent donc être synchrones ou métachrones.

Lorsque l'on découvre, au moment du diagnostic, un stade métastatique d'emblée, on parle de métastases synchrones : c'est-à-dire que la tumeur primitive est découverte en même temps que les localisations secondaires.

Lorsqu'il s'agit d'une récurrence métastatique après un intervalle libre d'un cancer du sein antérieurement diagnostiqué et traité, on parle de métastases métachrones.

Les métastases synchrones peuvent être mises en évidence en premier sur un point d'appel clinique mais aussi secondairement, lors du bilan d'extension du cancer mammaire primitif.

1.3) Définition du cancer du sein oligométastatique

Le cancer métastatique peut être oligométastatique lorsque la maladie est localement avancée et de stade métastatique diffus lorsque que la maladie comprend de nombreuses localisations secondaires.

Le stade oligométastatique a été défini pour la première fois en 1995, par les Professeurs Hellman et Weichselbaum. L'oligométastase est définie comme une maladie métastatique de faible volume, avec un nombre et une taille limités de lésions métastatiques (jusqu'à cinq et pas nécessairement dans le même organe), accessibles à un traitement local pour obtenir une rémission complète.

2. Epidémiologie

2.1) Incidence, Mortalité

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la première cause de mortalité par cancer chez la femme devant le cancer colo rectal et le cancer du poumon.

Avec plus de 59 000 nouveaux cas par an en France et un taux d'incidence qui a doublé en 30 ans, il s'agit d'un enjeu majeur de santé publique.

Parallèlement, la mortalité diminue (12 146 décès en 2018, en baisse de 1,6 % par an entre 2010 et 2018), pour deux raisons : la mise en place d'un dépistage organisé, par l'Organisation de Lutte contre le Cancer (ODLC), et individuel, et l'avènement des traitements ciblés (données issues de l'institut national du cancer (INCa) en France).

Dépisté à un stade précoce, le cancer du sein est de bon pronostic.

Le taux de survie globale à 5 ans était de 87% entre 2010 et 2015 selon l'Institut National du Cancer en France et ne cesse de s'améliorer.

Ce taux de survie est d'autant meilleur que le cancer du sein est peu étendu. Pour les cancers du sein localisés, le taux de survie à 5 ans est de 99% et de 86% pour ceux qui ont une atteinte ganglionnaire axillaire (3).

2.2) Incidence et pronostic spécifique des cancers du sein métastatiques

L'European Society for Medical Oncology (ESMO) rapporte en 2021 un taux de survie à 5 ans pour ces patientes de 38% (5). Un taux qui ne cesse de s'améliorer depuis deux décennies, grâce à l'avènement de traitements spécifiques adaptés à un type de profil immunohistochimique (anti corps monoclonal, inhibiteur du cycle cellulaire).

En effet, la durée de survie médiane était d'environ 10 mois dans les années 90, elle est passé à 22 mois au début du 21^{ème} siècle, pour atteindre 36 mois aujourd'hui. Certaines patientes peuvent vivre avec leur maladie pendant des dizaines d'années (6).

Environ 5 % à 10% des patientes présentant un cancer du sein ont des métastases synchrones lors du diagnostic (stade 4) ce qui représente entre 3000 et 5900 nouveaux cas par an en France (4).

L'amélioration de la survie est d'autant plus importante chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée. A l'échelle de l'Europe, on observe une amélioration du taux de survie à 5 ans des cancers du sein d'emblée métastatique, passant de 28 à 55% à 5 ans (5).

Paradoxalement, le taux de survie du cancer du sein secondairement métastatique, s'est dégradé, passant de 23 à 13%. Cela est principalement expliqué par une agressivité plus importante des cancers du sein secondairement métastatique et l'acquisition de résistance des cellules tumorales aux traitements systémiques, mais aussi par une majoration des métastases cérébrales et

viscérales, de moins bon pronostic, associées à une diminution des métastases osseuses.

Une analyse de la base de données Surveillance, épidémiologie et résultats finaux (3), portant sur la survie spécifique en fonction du site dans le cadre du cancer du sein métastatique (CSm), révèle que les métastases osseuses restent les plus fréquentes et associées au meilleur pronostic, avec un taux de survie globale (SG) à 3 ans de 50,5 %.

Les métastases cérébrales constituent le site secondaire le plus rare et sont associées au pronostic le plus défavorable, avec un taux de Survie Globale à 3 ans de 19,9 % (3).

3. Diagnostic

Le diagnostic de cancer du sein peut se faire selon 3 modes.

3.1) Le dépistage organisé ou individuel

L'HAS (Haute autorité de santé) définit trois types de risque d'avoir un cancer du sein dans la population générale :

Les patientes à risque moyen sont définies par les patientes âgées de 50 à 74 ans asymptomatiques et n'étant pas dans les groupes à risque élevé ou très élevé. Ces patientes bénéficient du dépistage organisé.

Les patientes à risque élevé et très élevé présentent un risque personnel ou familial et/ou une mutation dépistée en consultation d'oncogénétique et rentrent dans le cadre d'un dépistage individuel.

Le risque élevé est défini par l'ensemble des patientes qui ont un antécédent de cancer du sein, de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique (canalaire ou lobulaire) ainsi que les patientes avec antécédents d'irradiation thoracique à haute dose (maladie de Hodgkin).

Le groupe à risque très élevé correspond aux femmes chez lesquelles on suspecte une forme familiale de cancer du sein ou chez qui une mutation génétique a été identifiée, BRCA1 et BRCA2 mais aussi PALB1, TP53, RAD51, CHK2, PTEN, CDH1, Lynch, SMARCA4, STK11.

3.2) La palpation mammaire

La palpation mammaire est recommandée par l'HAS une fois par an, lors d'une consultation dédiée, à partir de 25 ans et pendant toute la vie de la femme. Il est aussi recommandé d'initier les patientes à l'auto palpation pour favoriser un dépistage précoce du cancer du sein.

3.3) Découverte d'une métastase

3 à 8 % des patientes découvrent qu'elles ont un cancer du sein sur la manifestation clinique d'une métastase. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une

métastase osseuse (fracture) mais il peut aussi s'agir d'une métastase viscérale (principalement le foie et les poumons) et le cerveau.

4. Bilan initial d'un cancer du sein

4.1) Evaluation de l'extension loco régionale

L'extension locorégionale est définie par la taille de la lésion cancéreuse au niveau du sein associée ou non à une atteinte homolatérale des ganglions axillaires.

Pour cela on effectue un examen clinique qui nous permet d'établir la classification TNM (tableau 1) et des imageries : la mammographie (2 incidences/sein et profil strict du coté atteint) et l'échographie mammaire et du creux axillaire en première intention.

En cas de diagnostic chez une patiente jeune (inférieur à 40 ans), de réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante, de suspicion d'un cancer multifocal ou de discordance entre l'évaluation de la taille tumorale clinique et radiologique ou entre deux types d'imagerie, une IRM mammaire complémentaire est demandée.

4.2) Bilan d'extension

En fonction des caractéristiques de la tumeur et de l'extension à la chaîne ganglionnaire axillaire, un bilan d'extension à la recherche de métastases à distance est réalisé.

Ainsi, un bilan d'extension sera proposé aux patientes présentant :

- un cancer du sein infiltrant dont la taille tumorale est supérieure à 5 cm (cT3 ou cT4)
- un envahissement du creux axillaire prouvé histologiquement
- une indication de chimiothérapie néoadjuvante
- une récurrence d'un cancer du sein.

Celui-ci comprend soit un PET scanner au 18-FDG soit une scintigraphie associée à un TDM TAP soit un PET scanner au 18-FNA.

Le bilan d'extension à privilégier est la Tomographie par Emission de Positons (TEP-scanner) au Fluorodésoxyglucose (18FDG).

Si celui-ci n'est pas disponible ou non contributif (en cas d'absence d'hypermétabolisme de la tumeur primitive), il faudra réaliser une Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TDM TAP), associée à une scintigraphie osseuse.

La classification TNM (tableau 1) permet d'apprécier la taille de la tumeur, l'envahissement ganglionnaire et les localisations à distance.

Elle peut être clinique (cTNM) ou anatomopathologique (pTNM post chirurgical ou yTNM en post chimiothérapie néoadjuvante).

4.3) Carte d'identité de la tumeur

L'anatomopathologie des tumeurs infiltrantes est définie par plusieurs critères qui permettent de cartographier la tumeur : son type histologique, son grade SBR, sa taille et son profil immunohistochimique.

4.3.1) Histologie

Elles sont classées en différents types histologiques selon la classification OMS 2012. (7)

Les carcinomes infiltrants de type non spécifiques (TNS), les plus fréquents (80%) et les carcinomes infiltrants de type spécifiques comprenant les carcinomes lobulaire, tubuleux, cribiforme, mucineux micropapillaire et métaplasique.

4.3.2) Les différents sous types moléculaires

Les tumeurs du sein sont classées selon leurs phénotypes : basal-like, HER-2 et luminal A ou B.

Cette classification se rapporte aux constituants normaux des canaux et des lobules du sein (figure 1) (8).

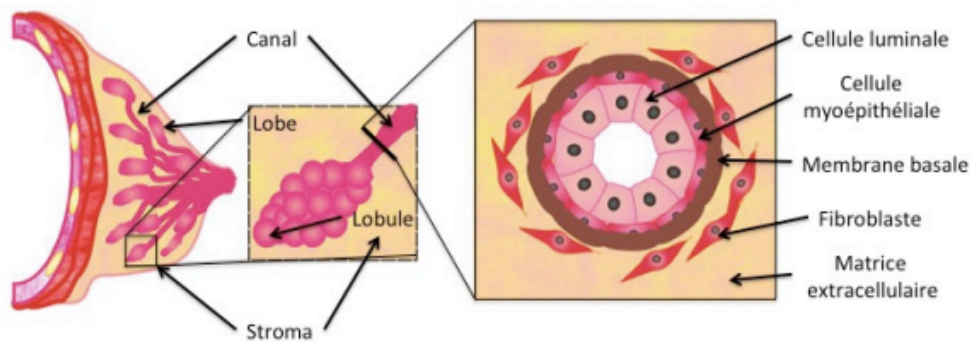


Figure 1 : Représentation schématique d'un canal galactophore. (À gauche) Vue latérale d'une glande mammaire humaine. (Au centre) Agrandissement montrant un canal galactophore et ses lobules. (À droite). (8)

Elle apporte des informations essentielles sur l'agressivité de la tumeur et sa réponse potentielle au traitement systémique.

Les canaux et les lobules sont bordés par deux types de cellules :

- les cellules luminales qui bordent la lumière des lobules et des canaux. Elles expriment les cytokératines CK8/18, CK19
- les cellules myoépithéliales (ou basales), qui entourent les cellules luminales et sont au contact de la membrane basale. Elles expriment les cytokératines CK 5/6, CK14, CK17 et des marqueurs musculaires lisses comme l'actine musculaire lisse et p63.

Au contact des cellules luminales et basales, ils existent les cellules souches progénitrices qui peuvent se différencier en cellule basale ou luminale. Elles sont situées dans les canaux, en faible nombre. (8-9)

4.3.2.A) Les carcinomes de type basal

Les tumeurs de type basal ou basal-like sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules myoépithéliales.

Ce sous-type moléculaire présente comme profil immunohistochimique :

- un index de prolifération élevé (IP ou Ki67 supérieur à 20%)
- une absence d'expression de récepteurs aux estrogènes (RE)
- une absence de surexpression du récepteur HER-2.

Il présente dans 85% des cas un grade histologique élevé.

Il est associé à une chimiosensibilité plus importante avec un taux de réponse complète à la chimiothérapie néoadjuvante (pCR) de 35%, en moyenne, en raison de son caractère proliférant. Il reste le sous type moléculaire possédant le plus mauvais pronostic, notamment en raison de la localisation préférentielle des métastases au niveau pulmonaire et hépatique (dans 80% des cas) (10-11).

4.3.2.B) Her-2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HER-2 est une protéine présente de manière physiologique dans les cellules du corps humain et notamment dans les cellules mammaires. Quand une cellule devient cancéreuse, il peut arriver que le nombre de récepteurs à HER-2 augmente anormalement à leur surface, ce qui favorise la prolifération des cellules cancéreuses : on parle de « surexpression d'HER-2 » ou de « HER-2 positif ».

Ce sous type présente comme profil immunohistochimique :

- une surexpression du récepteur HER-2 au niveau des cellules tumorales

- une absence de surexpression des récepteurs aux œstrogènes (RE).

L'index de prolifération est classiquement élevé dans ce sous type moléculaire, classant ce sous-type dans le groupe de tumeurs dites « proliférantes ».

Leur pronostic est mauvais mais a nettement été amélioré par l'apparition des anticorps monoclonaux. (22)

4.3.2.C) Les luminaux (70% des cancers)

Ce groupe comprend des tumeurs exprimant fortement les récepteurs hormonaux (récepteurs aux oestrogènes (RE) et récepteurs à la progestérone (RP)). L'expression génique est proche de celle des cellules épithéliales lumineales.

Le profil immunohistochimique est caractérisé par l'expression de CK8/18 et CK19.

Les phénotypes luminaux sont de deux types :

- Phénotype Luminal A qui comprend des tumeurs de faible grade :

- RE et RP supérieurs à 10%.
- Score HER-2 négatif (c'est à dire HER-2 non surexprimé ou HER-2 équivoque avec FISH négative).
- Et un index de prolifération (IP) < à 20%.

- Phénotype Luminal B, qui comprend des carcinomes infiltrants du sein de grade histologique II ou III :

- RE et/ou RP supérieur ou égal à 10%
- HER-2 négatif ou positif.

- Index de prolifération supérieur ou égal à 20%.

Les tumeurs lumineales A, peu proliférantes (IP < 20%) ont le meilleur pronostic.

La classification phénotypique (luminal A, B, HER-2 et basal) et les facteurs immunohistochimiques de la tumeur permettent de classer les tumeurs en quatre grandes catégories : les tumeurs RH+/HER2-, RH+/HER2+++, RH-/HER2+++, et RH-/HER2- avec des pronostics et des traitements très différents. (Figure 2)

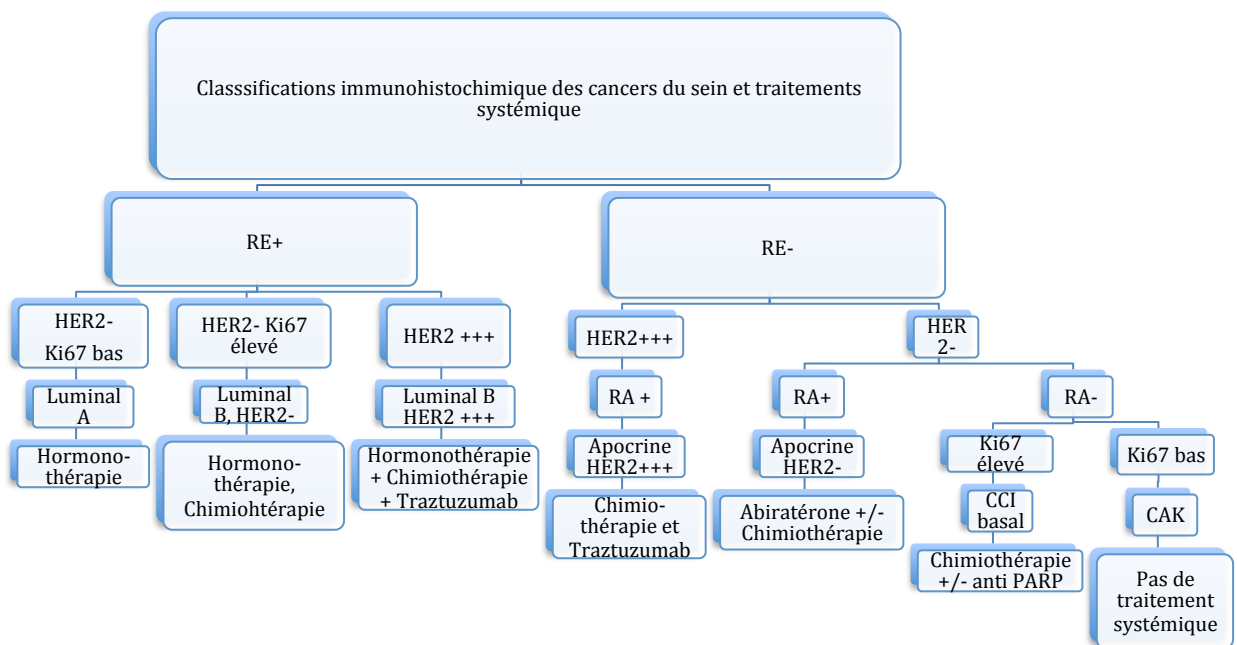


Figure 2 : Classification et traitements des cancers du sein (CNGOF 2016)

Source : Classe JM, Campone M, Lefebvre-Lacoeuille C. Cancer du sein: dépistage et prise en charge. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. (Pratique en gynécologie-obstétrique)

Les tumeurs lumineales A sont de bon pronostic car elles ont une agressivité moindre (50% de faible grade histopronostique) et leur localisation métastatique est préférentiellement au niveau osseux (40 % des cas) (10-11).

En revanche, la prolifération cellulaire étant faible, ce sont des tumeurs qui répondent peu à la chimiothérapie.

5. Traitement des cancers du sein de stade précoce

5.1) Le traitement chirurgical

Le principal traitement du cancer du sein de stade précoce est l'exérèse de la lésion principale. Pour les cancers infiltrants, il est toujours associé à un geste axillaire à visée pronostique.

5.1.1) La chirurgie mammaire

La chirurgie mammaire a pour but d'enlever la tumeur et limiter le risque de récurrence locale. Elle fait appel à différentes techniques, soit radicales, par la réalisation d'une mastectomie (*Figure 3*), soit conservatrices, par la réalisation d'une tumorectomie (*Figure 4*).

L'objectif est un résultat carcinologique optimal (marges in sano) et un résultat esthétique satisfaisant.

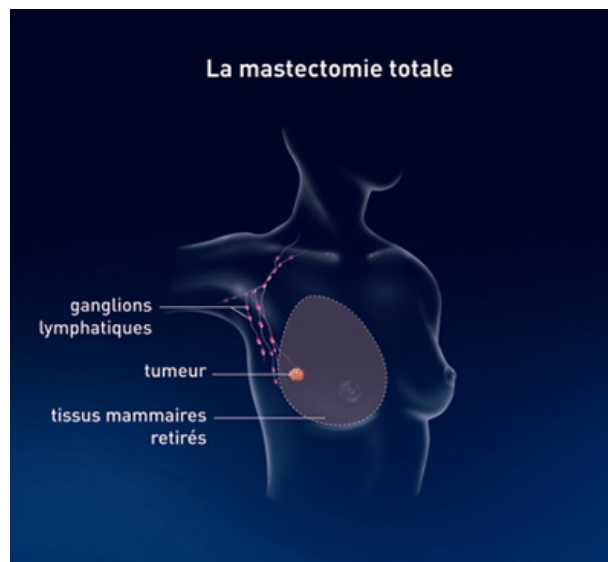


Figure 3 : chirurgie radicale (Institut national du Cancer)

Source : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>, consultée le 10/12/2021.

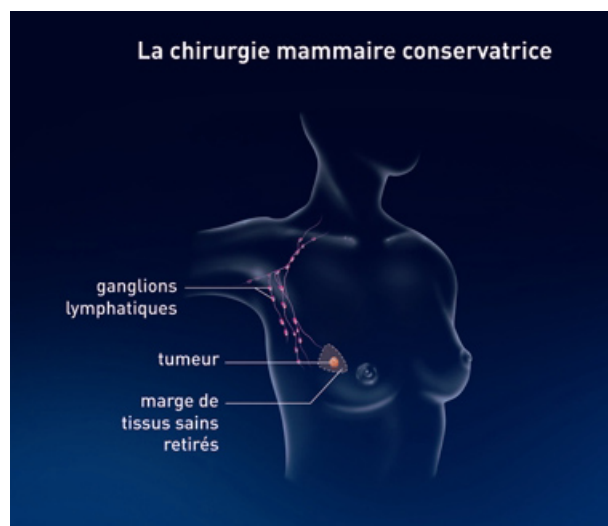


Figure 4 : Chirurgie conservatrice (Institut national du Cancer)

Source : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Mastectomie>, consultée le 10/12/2021.

5.1.2) La chirurgie du creux axillaire

Le premier site de dissémination de la maladie se trouve au niveau des ganglions lymphatiques du creux axillaire, il est un facteur pronostique majeur. (Tableau 2)

(11)

Tableau 2 : Pourcentage de survie à 5 ans en fonction de l'atteinte ganglionnaire

Ganglions	Survie à 5 ans
Ganglions négatifs	82,8%
1 à 3 ganglions atteints	73%
4 à 12 ganglions atteints	45,7%
> 13 ganglions atteintes	28,4%

La survie est inversement proportionnelle au nombre de ganglions atteints. (5,12)

En théorie, il permet un contrôle locorégional de la maladie.

En pratique, l'impact sur la survie globale n'est pas démontré. Ce statut ganglionnaire va donc indiquer les traitements adjuvants : chimiothérapie adjuvante et irradiation axillaire.

Le curage axillaire (étage I et II de Berg) reste inévitable en cas de positivité de la biopsie ganglionnaire effectuée au cours du bilan préopératoire ou si la tumeur est au stade clinique cT4d (inflammatoire). (Figure 5)

Dans les autres cas, la technique du ganglion sentinelle (prélèvement du ou des premiers ganglions de la chaîne ganglionnaire axillaire) est la référence.

Ganglions axillaires

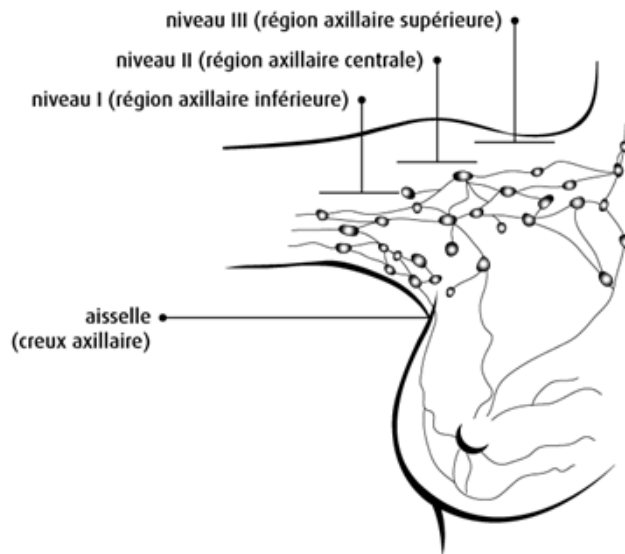


Figure 5 : Étages de Berg (Société canadienne du cancer)

Source : <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/axillary-lymph-node-dissection-alnd>, consultée le : 10/12/2021.

5.2) Traitement systémique et radiothérapie

5.2.1) Les traitements systémiques

La chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie sont les trois grandes lignes du traitement systémique chez les patientes présentant un cancer du sein. En adjuvant, l'objectif principal des traitements systémiques est de diminuer le risque de récurrence à distance.

L'hormonothérapie (tamoxifène ou anti - aromatasés en fonction du statut ménopausique) est le traitement de choix des patientes présentant un cancer du sein hormonosensible, c'est à dire avec un taux de positivité des RE>10% :

- en adjuvant et pour une durée de 5 à 7 ans en fonction du statut ganglionnaire, elle permet une diminution du taux de récurrence de 40%

- en néoadjuvant (réalisée avant la prise en charge chirurgicale)

- en traitement exclusif, pour les patientes dont les comorbidités contre indiquent un geste chirurgical d'emblée, ou lorsqu'elles présentent un cancer synchrone dont le traitement est prioritaire.

La chimiothérapie comporte principalement des antracyclines, des taxanes et des analogues du platine.

En néoadjuvant, elle est réservée aux tumeurs proliférantes. Elle permet de :

- limiter la récurrence à distance

- diminuer la masse tumorale en cas d'extension locorégionale importante

- dans les sous types moléculaires HER-2 surexprimé et Basal-Like, la chimiothérapie est indiquée en néoadjuvant pour tester in vivo la réponse tumorale et ainsi sélectionner une sous population de patiente nécessitant une escalade thérapeutique en raison d'une faible chimiosensibilité (absence de réponse complète avec reliquat tumoral sur la pièce opératoire).

En adjuvant, elle est indiquée devant des critères anatomopathologiques de mauvais pronostic, l'objectif principal étant de diminuer le risque de récurrence à distance.

La séquence thérapeutique est propre à chaque patiente et dépendra : des caractéristiques de la tumeur (l'extension locorégionale, carte d'identité de la tumeur) et des caractéristiques de la patiente (âge, comorbidités, score ECOG).

Ces plans personnalisés de soins seront tous discutés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), réunissant les oncologues, les radiothérapeutes, les radiologues et les gynécologues, à différent stade de la maladie.

5.2.2) La radiothérapie

Pour les cancers du sein localisés, la radiothérapie est utilisée en complément de la chirurgie afin de diminuer le risque de récurrence locorégionale. En post opératoire il existe deux cas de figures :

- après une chirurgie conservatrice, une radiothérapie externe de la glande mammaire est quasiment systématique. Une irradiation additionnelle, appelée boost ou surimpression peut être réalisée en fonction des caractéristiques de la tumeur
- après une chirurgie non conservatrice (mastectomie totale), une irradiation de la paroi thoracique est uniquement indiquée pour les cancers infiltrants en présence de facteurs de risque de récurrence

- une irradiation des aires ganglionnaires peut être discutée selon leur envahissement.

6. Traitement des cancers du sein avancés avec métastases synchrones

L'objectif du projet thérapeutique est de contrôler la maladie durablement mais aussi d'assurer une qualité de vie optimale aux patientes, en contrôlant les symptômes de la maladie primitive et de ses métastases.

En plus des caractéristiques tumorales et de la patiente, le projet thérapeutique va dépendre des caractéristiques des métastases, du nombre de sites atteints et de leurs localisations.

Comme pour les cancers localement avancés, le dossier de chaque patiente est discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire et le projet thérapeutique est défini collégalement.

Pour les patientes présentant une tumeur au profil RH positif et HER-2 non surexprimé, on proposera en première intention une hormonothérapie associée à des inhibiteurs CDK4/6 (inhibiteurs du cycle cellulaire).

Une exception est faite en cas de crise viscérale associée, ou on débutera par une chimiothérapie d'emblée en raison du caractère agressif et proliférant du cancer.

Pour les patientes présentant une tumeur au profil HER-2 surexprimé, un traitement par l'association de chimiothérapie (Docetaxel, de la famille des

taxanes), et d'anticorps-monoclonaux (Pertuzumab et Trastuzumab) est réalisé en première intention.

Les patientes présentant une tumeur triple négative auront une chimiothérapie en première intention.

6.1) Place de la chirurgie dans les référentiels

Avant les années 2010, les référentiels français, européens et internationaux n'intégraient pas la chirurgie dans la prise en charge des patientes, elle était principalement pratiquée à visée fonctionnelle et palliative, dans les cas de lésions carcinomateuses ulcérales à la peau avec des soins locaux complexes et des infections à répétitions. (5)

La chirurgie était même considérée comme potentiellement délétère selon des études fondamentales qui montraient un risque de relargage de facteur de croissance secondaire participant à l'essaimage de cellules métastatiques.

Depuis les années 2000, de nouvelles théories physiopathologiques ont vu le jour. Il semblerait que le taux de cellules tumorales circulantes pourrait avoir un impact direct sur la survie, mais aussi, que la tumeur primitive entraînerait une immunosuppression limitant la capacité du corps à localiser et supprimer les cellules tumorales. Ces nouvelles données redonnent sa place à une chirurgie de la tumeur primitive dans le cas des cancers du sein métastatiques, notamment pour diminuer la dissémination de cellules tumorales et le développement des résistances au traitement systémique.

Fortes d'une littérature de plus en plus abondante, les sociétés savantes se sont penchées sur la question de la place de la chirurgie dans le projet thérapeutique des patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée et des recommandations récentes ont vu le jour.

En décembre 2021, l'ESMO a publié de nouvelles recommandations européennes dans la prise en charge du cancer du sein métastatique d'emblée (ABC 5) (13). Ils préconisent une résection de la tumeur primaire pour un profil spécifique de patientes : maladie oligométastatique, essentiellement des métastases osseuses, un profil tumoral RH positif et/ou HER-2 non surexprimé, un âge inférieur à 55 ans et une bonne réponse au traitement systémique initialement instauré. Il n'y a pas de recommandations quant à la réalisation d'un geste axillaire en association.

Les recommandations 2021-2022 de l'APHP, insistent sur l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire individuelle et discutée en RCP. (14)

Le traitement chirurgical locorégional est conseillé en cas de maladie métastatique contrôlée ou, lorsque la maladie n'est pas contrôlée mais avec une lésion primitive symptomatique.

Les traitements conservateurs (tumorectomie) sont possibles à la condition de présenter des limites de résection en zones saines.

Comme pour les recommandations européennes, le référentiel SENORIF ne se prononce pas sur la réalisation d'un geste axillaire. (14)

Le curage axillaire est néanmoins discutable s'il y a une persistance de la maladie au niveau axillaire.

La place de la radiothérapie est, elle aussi à discuter. Elle peut être proposée exclusivement ou en complément de la chirurgie.

6.2) Traitement spécifique de chaque type de métastases

Selon les recommandations de L'ESMO 2021, dans les cas de patientes présentant une maladie oligométastatique, l'exérèse des métastases est à discuter au cas par cas en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). L'augmentation de la survie globale chez les patientes qui bénéficient d'une métastasectomie dans ce contexte n'est pas encore clairement établie.

Les métastases osseuses, qui sont les plus fréquentes, pourront être prises en charge chirurgicalement si la patiente présente des signes cliniques, principalement en cas de compression médullaire. Dans le cas contraire, le traitement privilégié est la radiothérapie en association aux biphosphonates.

Pour les métastases viscérales, la chirurgie des métastases hépatiques est associée à une amélioration de la survie en cas de bon état général du patient et une bonne réponse au traitement systémique.

Les métastases cérébrales ont un pronostic sombre, une chirurgie est effectuée seulement dans le cas d'une traduction symptomatique.

Elles peuvent être réalisées si elles sont en faible nombre et accessible.

L'exérèse de ces lésions est toujours associée à une radiothérapie. Le traitement alternatif est une radiothérapie seule.

Article

Résumé

Introduction

La place de la chirurgie mammaire dans le cancer du sein d'emblée métastatique n'est pas clairement établie dans la littérature.

L'objectif principal de cette étude est d'analyser la survie globale des patientes ayant bénéficié d'une chirurgie locorégionale et d'un traitement systémique comparées aux patientes ayant bénéficié d'un traitement systémique seul dans la prise en charge d'un cancer du sein métastatique, au stade 4 d'emblée.

L'objectif secondaire est de mettre en évidence un profil spécifique de patiente, chez qui la chirurgie loco régionale pourrait améliorer la survie globale en analysant certaines caractéristiques tumorales ou individuelles.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA) entre 2009 et 2019, concernant les patientes prises en charge pour un cancer du sein métastatique d'emblée (stade FIGO 4 ou M1).

Le critère de jugement principal est la survie globale.

Les critères de jugements secondaires sont l'analyse des caractéristiques patientes et tumorales influençant la survie globale.

Résultats

Sur les 1204 patientes, 88 patientes présentent un cancer du sein métastatique d'emblée. 28 patientes sont dans le groupe traitement systémique et chirurgie

(groupe TSC) et 60 patientes sont dans le groupe traitement systémique seul (groupe TS).

La médiane de suivie est de 36 mois. Seule la moyenne d'âge est significativement différente entre nos deux groupes : le groupe TS est plus âgé de 13,5 ans avec un âge médian de 68 ans (IQR 46,5-89,5) alors que le groupe TSC a un âge médian de 54,5 ans (IQR 38,7-70,3), ($p=0,002$). Le reste des caractéristiques tumorales et des patientes sont comparables.

Notre étude objective une augmentation statistiquement significative de la survie globale à 5 ans, avec 49,9% des patientes en vie à 5 ans dans le groupe TSC (N=14) (IC95% 31,6%-78,94%) contre 30,9% (N=19) (IC 95% 20,0%-47,62%) dans le groupe TS ($P= 0,027$).

Nous retrouvons aussi une amélioration significative de la survie globale chez les patientes du groupe TSC présentant un carcinome canalaire ($p=0,043$) et une tumeur HER-2 non surexprimée ($p=0,033$).

Conclusion

Avec un suivi médian de 36 mois, notre étude suggère que la chirurgie loco régionale entraîne une amélioration de la survie globale à 5 ans chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée.

Ce constat semble s'appliquer à un certain profil de patientes : des patientes jeunes, présentant une tumeur peu proliférante, une surexpression des récepteurs hormonaux, une absence de surexpression HER-2 et un type histologique canalaire. La prise en charge chirurgicale nécessite d'être effectuée en complément d'un traitement systémique pour permettre d'assurer le meilleur contrôle de la maladie.

Cette décision doit donc être collégiale et se faire dans le cadre d'une réunion de concertation pluri disciplinaire.

Abstract

Introduction

The role of breast surgery in metastatic breast cancer is not clearly established in the literature.

The main objective of this study is to analyze the overall survival at 5 years of patients who received locoregional surgery and systemic therapy compared to patients who received systemic therapy alone in the management of metastatic stage 4 breast cancer.

The secondary objective is to identify a specific patient profile in whom locoregional surgery could improve overall survival by analyzing certain tumor or individual characteristics.

Materials and methods

This is a retrospective study conducted at the University Hospital of Grenoble Alpes (CHUGA) between 2009 and 2019, concerning patients managed for metastatic breast cancer (FIGO stage 4 or M1).

The primary endpoint was overall survival.

Secondary endpoints were analysis of patient and tumor characteristics influencing overall survival.

Results

Of the 1204 patients, 88 patients had metastatic breast cancer at baseline. 28 patients were in the systemic therapy and surgery group (STS group) and 60 patients were in the systemic therapy alone group (ST group).

The median follow-up was 36 months. Only the mean age was significantly different between our two groups: the TS group was 13.5 years older with a median age of 68 years (IQR 46.5-89.5) while the TSC group had a median age of 54.5 years (IQR 38.7-70.3), ($p=0.002$). The rest of the tumor and patient characteristics were comparable.

Our study shows a statistically significant increase in the overall survival at 5 years of patients in the CST group, with 49.9% of patient alive at 5 years (N=14) (95% CI 31.6%-78.94%) versus 30.9% (N=19) (95% CI 20.0%-47.62%) of patients in the TS group ($P= 0.027$).

We also found a significant improvement in overall survival in patients in the CST group with ductal carcinoma ($p=0.043$) and HER2 non-overexpressed tumor ($p=0.033$).

Conclusion

With a median follow-up of 36 months, our study suggests that locoregional surgery results in improved overall survival at 5 years in patients with metastatic breast cancer at baseline.

This finding seems to apply to a certain patient profile: young patients, with a low proliferating tumor, hormone receptor overexpression, no HER-2 overexpression

and a ductal histological type. Surgical management should be performed in addition to systemic treatment to ensure the best control of the disease.

This decision must therefore be collegial and be made in the context of a multidisciplinary consultation meeting.

Introduction

Le cancer du sein métastatique, nommée « stade IV » par le American Joint Committee on cancer (AJCC) et M1 par la classification TNM est une maladie chronique et incurable, qui représente 14% des décès par cancer chez la femme (Inca 2021).

5% à 10% des patientes sont métastatiques d'emblée (15-16).

La survie globale médiane des patientes présentant un cancer du sein stade 4 au diagnostic de la maladie est d'environ 40 mois (16). Malgré une prise en charge optimale, cette médiane reste médiocre. Elle varie en fonction de la localisation et du nombre de métastases (15), mais aussi en fonction des caractéristiques tumorales.

Le traitement standard est basé sur des traitements systémiques exclusifs (chimiothérapie, hormonothérapie, inhibiteurs du cycle cellulaire, anti corps monoclonaux).

Jusque dans les années 2010, la chirurgie n'avait pas sa place dans le projet thérapeutique des patientes, elle était évoquée principalement à visée fonctionnelle et palliative.

Ces dernières années, les progrès de la recherche en thérapie systémique ont permis d'améliorer la survie des patientes. On constate une augmentation du taux de survie à 5 ans des patientes présentant un cancers du sein d'emblée métastatique, passant de 28 à 55% en Europe (4). Ainsi, de plus en plus de patientes présentent une rémission complète de leur cancer du sein métastatique

grâce à un traitement d'entretien et un suivi régulier, il peut alors être considéré comme une maladie chronique.

La question de la chirurgie du site primitif devient un réel enjeu dans le projet thérapeutique des patientes.

L'objectif des traitements est d'améliorer la survie sans progression, la survie globale, tout en conservant une qualité de vie satisfaisante des patientes.

La revue de la littérature est contradictoire, elle comporte des études principalement rétrospectives et deux études prospectives. Certaines études évoquent une amélioration de la survie après chirurgie locorégionale (17-20) (comme dans le cancer du rein), d'autres ne retrouvent aucune différence en terme de survie globale (21).

Suite à ces études, l'intérêt de la chirurgie n'a pas encore été validé mais des recommandations naissent depuis 2020.

Les recommandations américaines (NCCN) et le référentiel français SENORIF (14) proposent une indication au cas par cas, principalement après une rémission complète de 12 mois.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact d'une chirurgie locorégionale sur la survie globale des patientes ayant eu un cancer du sein stade IV d'emblée, au sein du CHUGA, entre 2009 et 2019.

Dans un premier temps nous avons fait l'analyse de nos données carcinologiques en comparant la survie globale des patientes présentant un cancer du sein de stade IV, entre celles qui ont bénéficié d'une chirurgie loco régionale associée à un traitement systémique, et celles ayant bénéficié d'un

traitement systémique seule. Dans un second temps, il est intéressant d'explorer les facteurs cliniques, immunohistochimiques et histologiques qui sont associés à une meilleure survie globale des patientes présentant un cancer du sein de stade IV d'emblée.

Matériels et Méthodes

L'étude réalisée est une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique sur les données du cancer du sein d'emblée métastatique au Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA) entre 2009 et 2019.

Le CHUGA est un établissement possédant l'agrément pour la pratique de la chirurgie des cancers.

Le recueil de données a recensé 1204 patients pris en charge pour un cancer du sein métastatique au CHUGA entre 2009 et 2019.

Les critères d'inclusion étaient les femmes âgées de plus de 18 ans, présentant un cancer du sein découvert au stade métastatique (FIGO 4).

Les critères d'exclusion étaient les patientes présentant un cancer du sein secondairement métastatique, les patients de sexe masculin, les patientes ayant refusé une prise en charge active de leur cancer et les patientes présentant un autre cancer synchrone.

Les métastases étaient découvertes : soit lors de la réalisation du bilan d'extension (selon les recommandations actuelles : cancer du sein T3 ou T4, envahissement ganglionnaire), soit sur point d'appel clinique (dans le cadre d'une métastase symptomatique).

Le bilan d'extension effectué était soit une tomographie par émission de positons (TEP scanner) soit une TDM TAP (Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-pelvienne) associée à une scintigraphie osseuse. L'association TDM TAP et scintigraphie osseuse étaient privilégiées lorsque la tumeur primaire était inactive à la TEP TDM.

La TDM cérébrale était réalisée uniquement sur point d'appel clinique.

Dans notre étude, les sites métastatiques n'ont pas été biopsiés de manière systématique. Une biopsie était réalisée si la métastase était le mode de découverte du cancer du sein ou si l'origine du cancer primitif n'était pas clairement identifiée.

Les variables d'intérêts étaient l'âge de la patiente au moment du diagnostic, le profil immunohistochimique de la tumeur (statut RH et HER-2, type histologique), la taille de la tumeur selon la classification TNM, le type de traitement systémique adjuvant ou néoadjuvant réalisé (hormonothérapie/chimiothérapie/Ac monoclonaux), la réalisation d'une radiothérapie et le type de chirurgie réalisé au niveau mammaire (mastectomie vs tumorectomie) et du creux axillaire (curage vs ganglion sentinelle).

Pour chaque patiente la localisation des métastases a été relevée.

Nous avons classé les patientes en deux groupes : le groupe traitement systémique et chirurgie (TSC) et le groupe traitement systémique (TS).

Dans le groupe TSC, nous avons intégré les patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie associée à un traitement systémique, dans le groupe TS, les patientes ayant bénéficié d'un traitement systémique seul.

Dans le groupe TSC, nous avons relevé si les patientes étaient en rémission complète ou pas avant leur chirurgie, lorsqu'elles avaient bénéficié d'un traitement systémique premier. La rémission complète était définie par l'absence de métastases à distance du site primitif lors du bilan d'extension de contrôle.

La durée de suivi a été évaluée par le nombre de mois entre la date du diagnostic et le décès, ou l'arrêt de l'étude (Janvier 2022), ou la date de dernière nouvelle pour les perdues de vue.

L'état de santé des patientes était évalué selon le score ECOG, échelle de performance, sous divisée en 5 grades de 0 (pleinement actif) à 4 (alitement en permanence, totalement dépendant).

Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel JAMOVI.

Les deux groupes ont été comparés à l'aide du test du Chi 2 lorsque le facteur d'étude était qualitatif et à l'aide d'un test de Student quand celui-ci était un facteur quantitatif.

L'analyse comparative de la survie globale des patientes atteintes d'un cancer du sein d'emblée métastatique opérées, comparée à celles qui ont bénéficié d'un traitement systémique seul a été réalisée à l'aide d'une courbe de survie selon Kaplan-Meier et l'utilisation d'un test de Logrank.

Pour chaque test réalisé, une valeur de p inférieure au seuil du risque alpha fixé à 5% ($p < 0,05$) a été considérée comme significative ainsi que tout intervalle de confiance ne comprenant pas la valeur 1.

Résultats

Entre 2009 et 2019, 148 patients ont été traités au CHU Grenoble-Alpes pour un cancer du sein métastatique d'emblée.

Après application des critères d'exclusion, 60 patients ont été exclus.

Au total, 88 patientes ont été incluses dans notre étude : 28 patientes ont bénéficié d'une chirurgie associée à un traitement systémique (groupe TSC) et 60 patientes ont bénéficié d'un traitement systémique seul (groupe TS) (Figure 1).

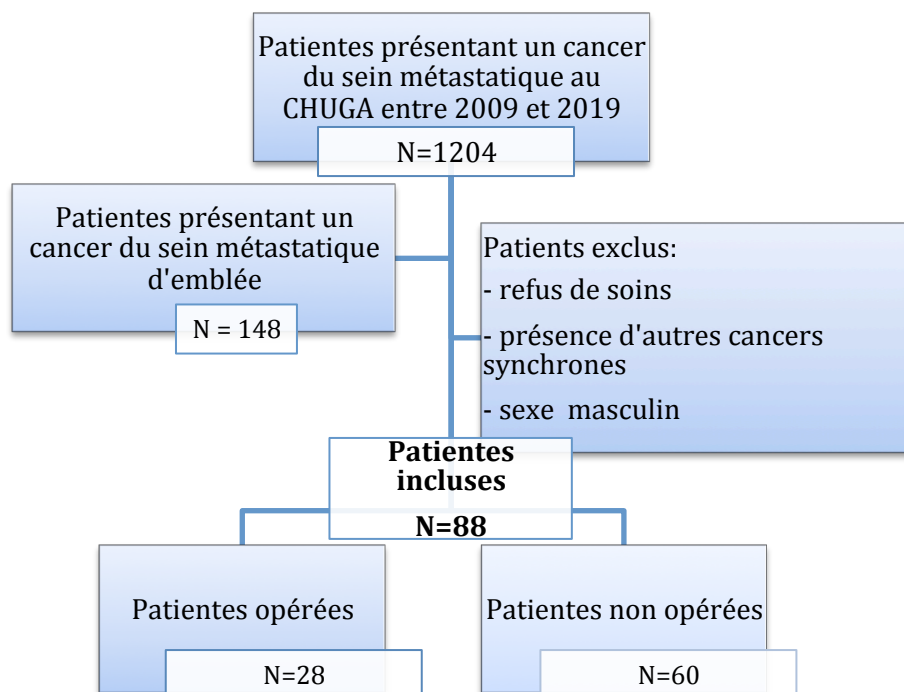


Figure 1 : Diagramme de flux

Caractéristiques patientes

Nous retrouvons une différence statistiquement significative sur l'âge des patientes. Le groupe TS est plus âgé de 13,5 ans avec un âge médian de 68 ans (IQR 46,5-89,5) alors que le groupe TSC a un âge médian de 54,5 ans (IQR 38,7-70,3), ($p=0,002$).

Les scores ECOG sont comparables dans les 2 groupes avec 60,7% (N=17) des patientes avec un score ECOG à 1 dans le groupe TSC et 33 patientes (55%) dans le groupe TS ($p=0,49$).

La moyenne de suivi est de 47,2 mois (IC 95% 35,3-60) dans le groupe TSC et de 31,9 mois (IC95% 10,2-38,9) dans le groupe TS. (Tableau 3)

Caractéristiques tumorales

Nous ne retrouvons pas de différence statistiquement significative entre nos deux groupes :

- sur le profil immunohistochimique des tumeurs : dans le groupe TSC, 21 patientes (75%) ont des récepteurs aux oestrogènes positifs et 45 patientes (75%) dans le groupe TS ($p=0,9$). 2 patientes (7%) ont une tumeur triple négative dans le groupe TSC et 7 patientes (14%) dans le groupe TS ($p=0,16$).

- sur la surexpression du récepteur HER-2 : celle - ci est présente chez 39,3% (N=11) des patientes dans le groupe TSC et 20% (N=12) des patientes dans le groupe TS ($p=0,08$).

- sur la taille tumorale selon la classification TNM :

Dans le groupe TSC, 32,1% (N=9) des patientes présentait une tumeur T4, 14,3% (N=4) des patientes une tumeur T1, 39,3% (N=11) des patientes une tumeur T2 et 14,3% (N=4) des patientes une tumeur T3.

Dans le groupe TS, 30% (N=18) des patientes présentaient une tumeur T4, 6,7% (N= 4) des patientes une tumeur T1, 20% (N=12) des patientes une tumeur T2 et 15% (N=9) des patientes une tumeur T3 (p=0,6).

- sur l'histologie : dans le groupe TSC, 82% (N=23) des patientes avaient un carcinome canalaire et 10,7% (N=3) des patientes un carcinome lobulaire.

Dans le groupe TS, 81% (N=49) des patientes présentaient un carcinome canalaire et 10% (N=6) des patientes présentaient un carcinome lobulaire (p=0,51) (Tableau 1).

Tableau 1: caractéristiques des patientes et des tumeurs

Variable	Groupe TSC	Groupe TS	
	N= 28	N= 60	
Moyenne d'âge (en années)	54,5 ans (IQR 38,7-70,3)	68 ans (IQR 46,5-89,5)	p=0,002
Suivi			
Médiane de suivi (mois)	36 (IQR 25,9 - 3,5)	36 (IQR 32,9 - 6,1)	
Moyenne de suivi (mois)	47,2 (IC 95% 35,3-60)	31,9 (IC95% 10,2-38,9)	p=0,022
Score ECOG	N (%)	N (%)	p= 0,49
0	7 (25)	15 (25)	
1	17 (60,7)	33 (55)	
2	3 (10,7)	9 (15)	
3	1 (3,6)	3 (5)	
4	0	0	
Histologie (%)	N (%)	N (%)	p=0,51
Canalaire	23 (82,1)	49 (81,7)	
Lobulaire	3 (10,7)	6 (10)	
Autres	1 (3,6)	4 (6,7)	
Mixte	1 (3,6)	1 (1,7)	
Grade SBR	N (%)	N (%)	p=0,32
1	0	4 (6,7)	
2	16 (57,1)	28 (46,7)	
3	12 (42,9)	20 (33,3)	
Inconnu	0	8 (13,3)	
RE	N (%)	N (%)	p=0,9
Oui	21 (75)	45 (75)	
Non	7 (25)	14 (23,3)	
Inconnu	0	1 (1,7)	
RP	N (%)	N (%)	p=0,17
Oui	14 (50)	38 (63,3)	
Non	14 (50)	20 (33,3)	
Inconnu	0	2 (3,3)	
HER-2	N (%)	N (%)	p=0,08
Positif	11 (39,3)	12 (20)	
Négatif	17 (60,7)	44 (73,3)	
Inconnu	0	4 (6,7)	

Triple négatif	N (%)	N (%)	p=0,16
Oui	2 (7,1)	7 (14)	
Non	26 (92,9)	43 (86)	
Taille tumoral (TNM)	N (%)	N (%)	p=0,6
T1	4 (14,3)	4 (6,7)	
T2	11 (39,3)	12 (20)	
T3	4 (14,3)	9 (15)	
T4	9 (32,1)	18 (30)	
Inconnu	0	15 (25)	
Traitement systémique premier	N (%)	N (%)	p<0,05
Oui	15 (53,6)	0	
Non	13 (46,4)	60 (100)	
Inconnu	0	0	
Traitement adjuvant	N (%)	N (%)	p=0,5
Oui	27 (96,4)	58 (96,6)	
Non	0	0	
Inconnu	1 (3,6)	2 (3,4)	
Hormonothérapie adjuvante	N (%)	N (%)	
Oui	20 (71,4)	41 (68,3)	
Non	7 (25)	14 (23,4)	
Inconnu	1 (3,6)	5 (8,3)	
Chimiothérapie adjuvante	N (%)	N (%)	
Oui	17 (60,7)	30 (50)	
Non	9 (32,1)	24 (40)	
Inconnu	2 (7,2)	6 (10)	
Ac monoclonal adjuvant	N (%)	N (%)	
Oui	10 (35,7)	10 (16,7)	
Non	16 (57,1)	44 (73,3)	
Inconnu	2 (7,2)	6 (10)	
Radiothérapie paroi	N (%)	N (%)	
Oui	22 (78,6)	25 (41,7)	
Non	4 (14,3)	26 (43,3)	
Inconnu	2 (7,1)	9 (15)	
Localisations métastases	N (%)	N (%)	p=0,33
Os uniquement	10 (35)	16 (26,7)	
Viscéral et autres	18 (65)	44 (73,3)	

Localisations métastatiques

Les localisations secondaires des métastases sont comparables dans les deux groupes : on retrouve 35% des patientes (N=10) présentant uniquement des métastases osseuses dans le groupe TSC et 26,7% des patientes (N=16) dans le groupe TS ($p=0,33$). 65% des patientes (N=18) présentaient des métastases viscérales, cérébrales ou ganglionnaire (associées ou non à des métastases osseuses) dans le groupe TSC contre 73% (N=44) patientes dans le groupe TS seul.

Traitement systémique

Les traitements reçus par nos patientes étaient adaptés aux profils immuno histochimique de leurs tumeurs. (Tableau 3)

95% (N=20) des patientes parmi les 21 patientes présentant une expression des récepteurs hormonaux dans le groupe TSC ont reçu une hormonothérapie contre 91,1% (N=41) des patientes sur les 45 patientes dans le groupe TS.

91% (N=10) des patientes ont bénéficié d'injection d'anticorps monoclonaux parmi les 11 patientes présentant une surexpression à HER-2 dans le groupe TSC et 83,3% (N=10) des 12 patientes dans le groupe TS.

60,7% (N=17) des patientes du groupe TSC ont reçu une chimiothérapie contre 44,1% (N=30) des patientes dans le groupe TS.

Traitement chirurgical

Dans le groupe TSC, parmi les 28 patientes opérées, 53,5% (N=15) des patientes ont reçu un traitement systémique premier et 46,4% (N=13) patientes ont reçu un traitement adjuvant seul. (Figure 2)

28% (N=8) étaient en rémission complète avant l'intervention chirurgicale et 25% (N=7) ne l'étaient pas (Figure 2).

67,8% (N=19) des patientes ont bénéficié d'une mastectomie et 32% (N=9) des patientes ont bénéficié d'une tumorectomie.

Au niveau axillaire, 7,9% (N=5) des patientes ont eu un ganglion sentinelle, 35,7% (N=10) des patientes un curage axillaire et 43% (N=12) des patientes n'ont pas eu de geste axillaire (Tableau 5).

Notre étude ne retrouve pas de différences statistiquement significatives sur la survie globale à 5 ans, pour les patientes ayant bénéficié d'une mastectomie ou d'une tumorectomie. ($p=0,44$). On ne retrouve pas non plus de différence statistiquement significative pour les patientes qui ont eu un geste axillaire ou non, que ce soit un curage axillaire ou un ganglion sentinelle ($p=0,79$).

Résultats carcinologiques

La survie globale à 5 ans des patientes était de 30,9% (IC 95% 20,0%-47,62%) dans le groupe TS contre 49,9% (IC95% 31,6%-78,94%) dans le groupe TSC.

Ainsi, notre étude retrouve une différence statistiquement significative entre le groupe TSC et le groupe TS sur la survie globale à 5 ans ($p= 0,027$). (Figure 3)

Dans le groupe TSC, 39,3% (N=11) des patientes sont décédées, 39,3% (N=11) des patientes sont en vies et 21,4% (N=6) patientes ont été perdues de vues.

Dans le groupe TS, 60% (N=36) des patientes sont décédées, 28,3% (N=17) patientes sont vivantes et 11,6% (N=7) ont été perdues de vues.

Dans le groupe TSC, les patientes n'étant pas en rémission complète avant la chirurgie ou celles n'ayant pas bénéficié d'un traitement systémique premier représentent 71,4% (N=20) des patientes. 30 % (N=6) de ces patientes sont vivantes après, un suivi médian de 36 mois. Parmi les 28,5% (N=8) des patientes présentant une rémission complète, 62,5% (N= 5) des patientes sont en vies.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les patientes qui sont en rémission complète après un traitement systémique premier et les patientes qui n'ont pas eu de traitement systémique premier ou une réponse incomplète. ($p= 0,08$). (Figure 5)

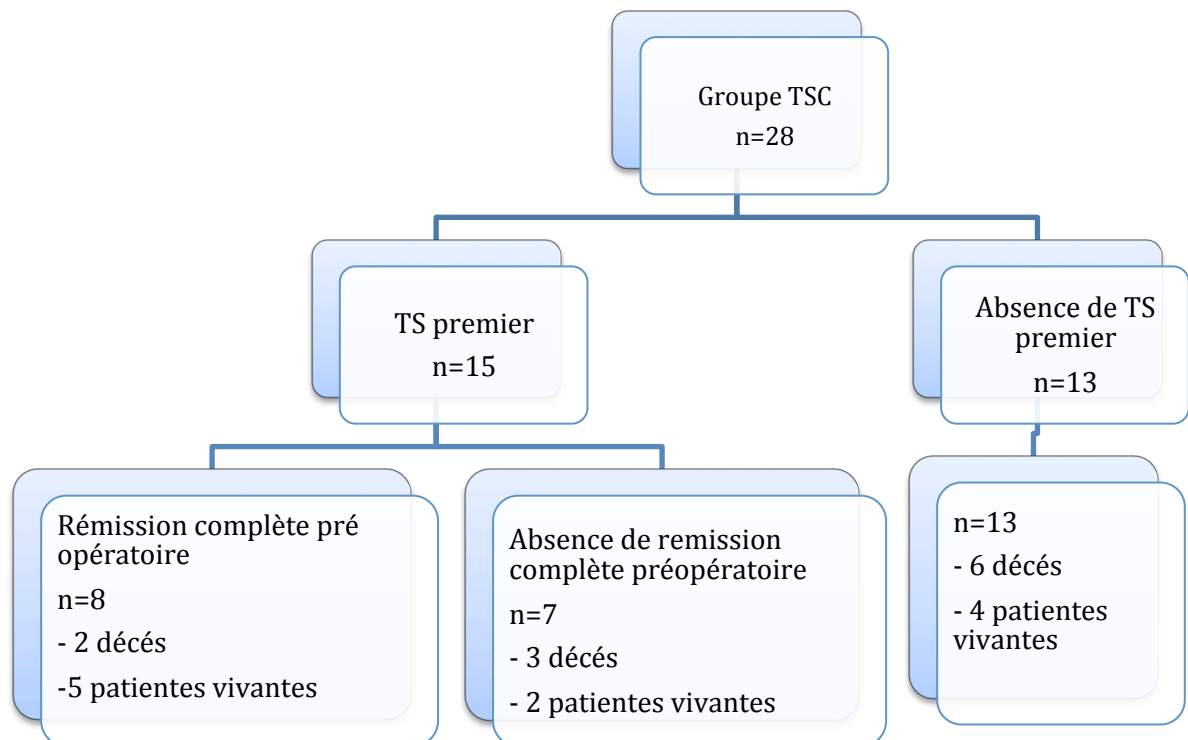


Figure 2 : Répartition du traitement systémique premier dans le groupe TSC

Comparaison de la survie globale entre le groupe TS et le groupe TSC en fonction des caractéristiques tumorales

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative sur la survie globale à 5 ans, entre le groupe TSC et le groupe TS chez les patientes présentant des métastases osseuses uniquement ($p=0,34$) ou des métastases viscérales ($p=0,076$) ou une tumeur RH positifs ($p=0,079$). (Figure 4)

On retrouve une augmentation statistiquement significative sur la survie globale à 5 ans dans le groupe TSC par rapport au groupe TS pour les patientes présentant un carcinome canalaire ($p=0,043$) (figure 5), la survie globale à 5 ans est de 52,9% (IC95%, 32%-87,7%) pour les patientes présentant une tumeur au profil histologique canalaire dans le groupe TSC alors qu'elle est de 32,6% (IC 95%, 20,6%-51,5%) dans le groupe TS.

On retrouve aussi une différence statistiquement significative pour les patientes présentant une tumeur HER-2 non surexprimée avec une survie globale à 5 ans de 51% (IC 95%, 28,7%-90,6%) dans le groupe TSC contre 26,7% (IC95%, 15,1%-47%) dans le groupe TS ($p = 0,033$). (Figure 6)

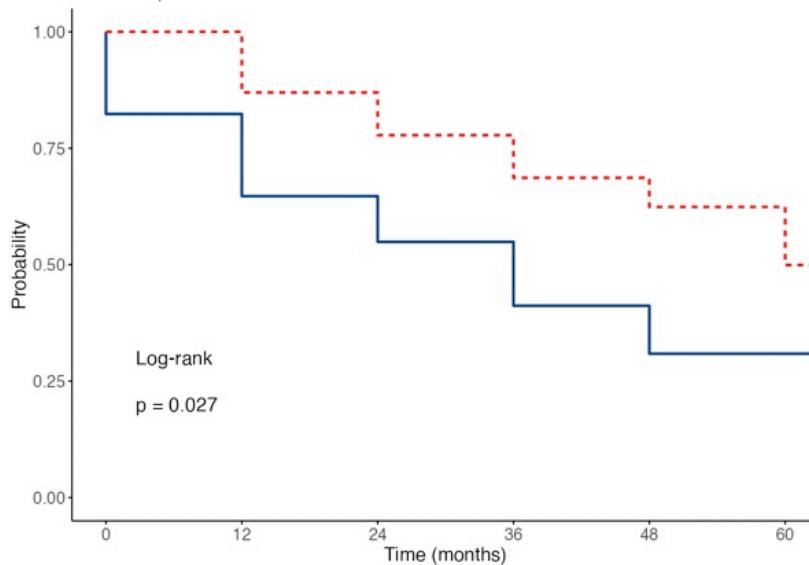


Figure 3 : Comparaison de la survie globale entre le groupe TSC et le groupe TS (--- Groupe TSC, ___ Groupe TS) ($p=0,027$)

Discussion

Avec un suivi médian de 36 mois, notre étude retrouve une différence statistiquement significative sur la survie globale à 5 ans des patientes qui ont eu une résection du site primitif dans le cancer du sein d'emblée métastatique ($p=0,027$).

Nos résultats sont comparables à l'étude prospective et randomisée de Soran et al. (20) réalisée en 2019 sur une population de 274 patientes. Il met en évidence une amélioration significative de la survie globale des patientes opérées après un suivi de 5 ans : 41,6 % (IC 95%, 32,4-50,5) des patientes opérées étaient en vie à 5 ans du diagnostic alors que 24,4 % (IC à 95%, 16,9-32,6) des patientes traitées uniquement par un traitement systémique étaient encore en vie ($p = 0,005$).

Contrairement à nos résultats, l'étude randomisée de Badwe et al. (21) réalisée en 2015, comparant une population de 350 patientes, ne retrouvait pas de différence significative sur la survie globale des patientes opérées, après un suivi global de

20 mois : la survie globale était de 41,9% (IC 95%, 33,9 – 49,7) dans le groupe de patientes opérées, contre 43% (IC95 35,2 -50,8) dans le groupe de patientes non opérées (p=0,79).

Cette différence peut être expliquée par deux points :

- premièrement par un suivi médian trop court (20 mois). En effet, l'étude préliminaire de Soran et al, (20) ne retrouvait pas de différence statistiquement significative sur la survie globale des patientes opérées à un stade métastatique d'emblée après un suivi de 3 ans. Le bénéfice est devenu significatif après une durée de suivi de 5 ans
- deuxièmement, par l'utilisation parcimonieuse des Anticorps monoclonaux dans l'étude de Badwe et al (21) réalisée en Inde, en 2015, par manque de moyens.

Timing de la chirurgie dans la séquence thérapeutique

Une étude réalisée en 2010, évaluant l'utilité de la chirurgie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade 4, a révélé qu'environ 20 % des patientes sont opérées à des fins palliatives, 22 % sont opérées pour le contrôle local de la maladie et 28 à 49 % sont opérées avant leur diagnostic définitif de maladie métastatique (13, 23-24). Nos résultats sont comparables. On constate que dans le groupe TSC, 46,4% (N=13) des patientes étaient opérées avant la réalisation d'un traitement systémique (Tableau 4). On constate que ces 13 patientes n'ont pas eu de bilan d'extension en pré opératoire mais dans le mois après l'intervention. Nous ne sommes pas en mesure de déterminer pourquoi ces patientes ont eu recours à la chirurgie en premier, nous ne pouvons pas dire si il s'agissait d'un traitement palliatif, d'une progression locale rapide ou d'un accès à

l'imagerie réduit, ne permettant pas de faire le diagnostic dans des délais optimaux pour la prise en charge d'un cancer potentiellement localisé.

Notre étude ne retrouve pas de différence significative sur la survie globale chez les patientes opérées dans les suites d'une rémission complète post traitement systémique mais nos résultats sont probablement faussés par le petit échantillon que nous avons et les données manquantes qui nous ont imposé la réalisation de l'hypothèse du biais maximum pour analyser nos résultats.

Néanmoins on remarque une tendance ($p=0,08$) à l'amélioration de la survie globale chez les patientes opérées qui présentaient une rémission complète au moment de la chirurgie.

Dans son étude, Badwe et al. (21) retrouvait une diminution de la survie sans progression chez les patientes opérées d'emblée, avec une croissance des métastases suite à l'exérèse de la tumeur principale.

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement établis, mais la dissémination per opératoire des cellules tumorales aux organes cibles pourrait être favorisée par l'immunosuppression, la cascade inflammatoire (25) et les modifications angiogéniques induites par la chirurgie entraînant une adhésion accrue des cellules tumorales circulantes à l'endothélium vasculaire des organes cibles (9).

Plus récemment Ma Li et al. ont évalué dans leur étude rétrospective, le délai le plus favorable pour entreprendre une chirurgie chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique d'emblée (26). Les patientes opérées après avoir reçu un traitement systémique avaient une survie globale estimée à 94 mois contre 40 mois si la chirurgie était réalisée au moment du diagnostic (HR (1,60-3,52), $p<0,001$).

Les recommandations actuelles (ESMO, NCCN) (5) insistent sur le fait qu'un traitement chirurgical doit être privilégié en aval d'un traitement systémique et après obtention d'une réponse complète à la chimiothérapie. Aucune étude actuelle ne s'est prononcée sur le délai optimal après rémission complète pour entreprendre une chirurgie.

Des études de phase III sont encore en cours pour statuer sur la séquence thérapeutique optimale chez des patientes sélectionnées pour un traitement de chirurgie locorégionale (étude ECOG E2108 et étude SUBMIT Netherlands).

Caractéristiques tumorales améliorant l'impact de la chirurgie

Notre étude retrouve une amélioration de la survie globale à 5 ans dans le groupe TSC chez les patientes présentant un cancer du sein d'emblée métastatique et une tumeur :

- HER-2 non surexprimée ($p = 0,033$)
- un profil histologique de carcinome canalaire ($p=0,043$).

Notre étude ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes lorsque la tumeur est RH positifs mais on remarque que notre courbe montre une tendance en faveur de la chirurgie avec une $p=0,079$ (figure 4).

L'absence de significativité peut être expliquée par notre cohorte de petite taille.

Dans la littérature, plusieurs méta-analyses (27-29) et Soran et al. (20) démontre un bénéfice à la chirurgie chez les patientes opérées présentant une tumeur au profil immunohistochimique RE positifs.

Notre étude montre une amélioration de la survie globale à 5 ans chez les patientes HER-2 non surexprimée, opérée. En effet, près de 51% (IC à 95%, 28,7%-90,56%) des patientes opérées sont en vie à 5 ans contre 26,7% (IC à 95%, 15,1%-47%) dans le groupe TS ($p = 0,033$) (courbe 3). Cette tendance avait aussi été soulignée dans l'étude de Soran et al. (20) qui obtenait une meilleure survie globale chez les patientes présentant un cancer HER-2 négatif opéré en comparaison aux patientes qui n'avait pas eu de prise en charge chirurgicale. (HR 0,64, IC95% 0,45–0,91; $p = 0,01$).

Cela n'est pas retrouvé chez les patientes présentant une tumeur HER-2 surexprimée, probablement grâce aux Anticorps monoclonaux qui ont déjà grandement amélioré la survie globale des patientes métastatiques. (31)

Troisièmement, on retrouve une meilleure survie globale à 5 ans dans le groupe TSC chez les patientes présentant un cancer du sein d'emblée métastatique et un profil histologique de carcinome canalaire ($p=0,043$).

Notre étude ne retrouve pas de différence entre le groupe TSC et le groupe TS sur la survie globale pour les patientes présentant des métastases osseuses ou des métastases viscérales. La littérature tend à mettre en évidence une amélioration de la survie globale chez les patientes présentant des métastases osseuses (20, 26, 35). Soran et al. décrit une amélioration de la survie globale chez les patientes opérées lorsque qu'il existe une seule métastase osseuse (HR 0,47, IC 95% 0,23-0,98, $p=0,04$). Pour les métastases viscérales (pulmonaires et hépatique), les résultats sont controversés (20, 26, 29). Ma Li et al. (26) montrent une amélioration de la survie globale chez les patientes opérées présentant des métastases viscérales (HR 0,61, IC 95% 0,45-0,82) mais ces données ne sont pas

retrouvées dans l'étude de Soran et al. (20) qui ne retrouvent pas d'amélioration de la survie globale chez les patientes opérées (HR 0,82, IC 95% 0,31-2,18). L'ensemble des études réalisées est en accord sur le fait que la prise en charge chirurgicale n'améliore pas la survie globale des patientes qui ont un pronostic sévère, c'est à dire les patientes présentant de nombreuses métastases viscérales ou osseuses ainsi que les patientes présentant des métastases cérébrales. (20, 26, 35).

Traitement chirurgical conservateur ou radical

Les données manquantes n'ont pas permis d'évaluer l'impact du type de chirurgie sur la survie globale dans notre étude.

Il ressort dans la plupart des études qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative sur la survie globale entre les patientes bénéficiant d'un traitement conservateur, par rapport à celles bénéficiant d'une chirurgie radicale, le critère d'impact majeur étant la réalisation de cette chirurgie en marges saines après analyse anatomopathologique (19, 29). La mastectomie est un geste chirurgical très invasif avec une plus forte morbidité que le traitement conservateur. Ces données pourraient nous permettre de réaliser une chirurgie conservatrice chez les patientes présentant un cancer du sein avec une tumeur unique et de petite taille.

Geste axillaire

Très peu d'études abordent ce sujet. Dans la majorité des cas le geste axillaire effectué est un curage axillaire (21, 24, 29). Les résultats sont discordants. De Wit et al. en 2021, ont publié une étude évaluant la survie globale des patientes ayant eu une chirurgie axillaire avec curage axillaire si le ganglion sentinelle était atteint. Cette étude prospective réalisée entre 2004 et 2015, retrouve une augmentation de la survie globale à 5 ans des patientes ayant eu un curage axillaire, avec un taux de survie à 59,8% (IC 95%, 49,5%-69,5%) versus 9,8% (IC 95%, 4,7%-17,5%) dans le groupe n'ayant pas eu de geste axillaire ($p < 0,001$) (34). A l'opposé aucun avantage du curage axillaire n'a été décrit par Neuman et al. (24) ou l'étude prospective de Badwe et al. (21). En l'absence de preuve scientifique consensuelle, il est difficile de proposer un geste axillaire morbide à l'ensemble de nos patientes mais une discussion en RCP doit être ouverte pour offrir le meilleur projet thérapeutique individuel.

Amélioration des pratiques, Essor des Anticorps monoclonaux

La prise en charge des patientes présentant un cancer du sein (tous stades confondus) a énormément évolué au niveau national et au sein du CHUGA ces dix dernières années. Au niveau national, l'essor des thérapies ciblées (grâce notamment aux anticorps monoclonaux), l'accès à l'imagerie et à la médecine nucléaire à plus grande échelle, ont permis d'améliorer la survie des patientes. En effet, la réalisation d'un bilan d'extension rapidement et l'utilisation de thérapie ciblée dans les cancers HER-2 surexprimée, initialement de très mauvais pronostic, a permis une augmentation de la survie globale des patientes. (30)

Au sein du CHUGA, la mise en place d'un centre de cancérologie de la femme a permis de mettre en place un parcours de soins codifié pour les patientes. L'ensemble de ces points permet actuellement et depuis quelques années de réaliser des bilans plus exhaustif dès le diagnostic et de ne pas méconnaître un cancer du sein métastatique. L'ensemble de ces critères permet d'offrir un projet personnalisé de soins en accord avec les dernières recommandations nationales et en comité de cancérologie.

En dehors, de l'amélioration des pratiques, la prise en charge chirurgicale des patientes présentant un cancer du sein stade 4 est récente. Les premières études l'évaluant ont été réalisées dans les années 2000. Entre 2000 et 2020, l'ensemble des études réalisées montre que le traitement systémique reste la pierre angulaire de la prise en charge des cancers du sein métastatique. Mais aussi, que la chirurgie peut augmenter la survie globale des patientes.

En effet, de nouvelles hypothèses physiopathologiques ont vus le jour et appuient l'intérêt d'une chirurgie locorégionale chez ses patientes. L'exérèse de la tumeur principale entrainerait une diminution des mécanismes de résistance au traitement systémique, une diminution de l'essaimage tumorale à distance et une diminution de l'action immunosuppressive de la tumeur principale pouvant influencer sur la capacité métastatique des cellules tumorales circulantes (23).

Le traitement local chirurgical pourrait ainsi être entièrement intégré dans la prise en charge des cancers du sein d'emblée métastatique en complément des mastectomies de propreté. Une approche multimodale en partenariat avec les chirurgiens gynécologues des patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée, est probablement l'avenir de la prise en charge des

cancers du sein stade 4. Au vu de la littérature actuelle et de nos résultats oncologiques, nous proposons un arbre décisionnel pour guider la prise en charge chirurgicale des patientes présentant un cancer du sein d'emblée métastatique. (Figure 7)

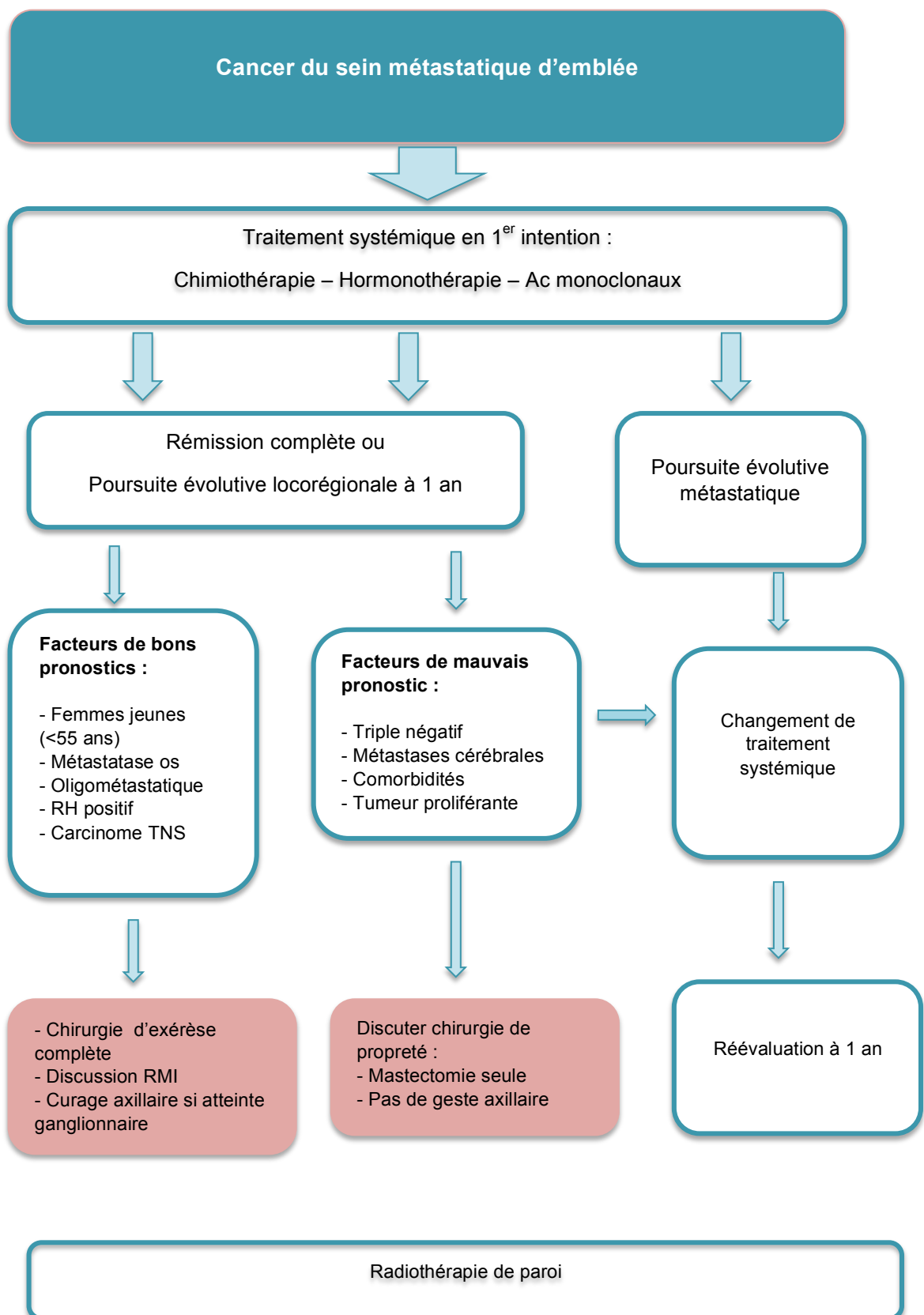


Figure 7 : Algorithme décisionnel

Les perspectives :

Notre étude corrobore les données de la littérature. Les études rétrospectives et prospectives actuelles montrent un réel bénéfice de la chirurgie chez les patientes d'emblée métastatiques dans le cancer du sein en complément des traitements systémiques actuels.

Qualité de vie

La survie globale et la survie sans progression sont des éléments fondamentaux dans la prise en charge des patientes présentant un cancer du sein métastatique mais la qualité de vie des patientes lors du traitement est un autre enjeu majeur.

L'annonce d'un stade métastatique est déjà très éprouvant pour les patientes, l'ajout d'une prise en charge chirurgicale connue pour être mutilante est une charge psychologique supplémentaire, c'est pourquoi l'étude de la qualité de vie à ce stade de la pathologie est primordiale. A contrario, certaines patientes, en rémission complète, ont besoin de l'exérèse de la lésion primitive pour se sentir en rémission.

Une étude prospective menée par Bjelic-Radisic and al. en 2020 (31) a comparé la qualité de vie de 90 patientes non opérées en comparaison aux patientes opérées dans le cadre du traitement d'un cancer du sein métastatique et n'a pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes.

Place de la reconstruction mammaire immédiate

Le traitement chirurgical est majoritairement radical : mastectomie totale (67,9% dans notre étude, entre 40 et 61% dans la littérature) (32-33).

La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est actuellement peu discutée dans ce contexte de maladie métastatique : le paradigme selon lequel le pronostic sombre de ces patientes ne laisse pas la place à l'aspect esthétique de la situation limite les indications.

Pourtant cette possibilité pourrait contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des patientes. La littérature est assez pauvre concernant la RMI chez les patientes en situation métastatique, néanmoins quelques études commencent à démontrer la sécurité carcinologique de cette proposition notamment l'étude rétrospective de Weiss and al. (32) qui compare la survie globale de 8554 patientes ayant bénéficié d'une mastectomie dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein métastatique : 980 avec RMI, et 7575 mastectomie seule : la survie globale médiane est identique (56,7 et 55,3 mois, $p = 0,86$), le taux de réadmission est identique ($p = 0,81$).

Pour les cancers de stade précoce, la reconstruction mammaire immédiate améliore le vécu psychologique et la qualité de vie des patientes. Le taux de RMI est un critère qualité de la prise en charge de ces patientes.

Dans le cadre des cancers du sein de stade avancé, et pour certaines patientes sélectionnées, cette option doit pouvoir être évoquée avec la patiente, et validée

dans le cadre d'un comité de cancérologie. Cela devra être décidé en fonction des traitements systémiques reçus et en cours de réalisation. En effet, la RMI entraîne une cicatrisation plus complexe. Celle-ci ne doit pas compromettre un traitement systémique curatif pour des enjeux esthétiques.

Place des métastectomies

La prise en charge chirurgicale des cancers du sein métastatique est basée sur l'observation de chirurgies réalisées dans le cadre d'autres cancers métastatiques, comme le cancer du rein ou du colon. En urologie ou en chirurgie viscérale, la réalisation de métastectomie fait partie intégrante de la prise en charge des patients. Il est donc légitime de se poser la question de l'intérêt des métastectomies dans notre prise en charge des cancers du sein stade 4. Bilani et al. (18), en 2020, l'ont évoqués. Leur étude retrouve une amélioration de la survie globale chez les patientes ayant subi une métastectomie hépatique, pulmonaire ou cérébral, allant de 26 mois à 34 mois (HR 0,78 (0,72-0,82) $p < 0,001$).

Place de la radiothérapie

La radiothérapie de paroi est majoritairement effectuée en post opératoire dans notre étude, 78,6% des patientes (N=22) dans le groupe TSC et 41,7% (N=25) des patientes dans le groupe TS. Ces données peuvent être expliquées par nos données manquantes plus importantes dans le groupe TS (9 patientes, 15%) que dans le groupe TSC (2 patientes, 7%). La littérature est faible sur ce sujet. Rapiti et al. ont des données similaires à notre étude, avec près de 21 % de

radiothérapie effectuée chez les patientes opérées contre 5% ($p < 0,001$) chez les patientes non opérées. Ils montrent aussi une amélioration de la survie globale chez les patientes ayant eu une radiothérapie en post opératoire (RR de décès sans radiothérapie : 1,6 (IC 95%, 1,0-2,5)).

En 2010, Le Scodan et al, (36) ont comparé la survie globale à 3 ans des patientes présentant un cancer du sein stade 4, ayant eu une chirurgie exclusive, une radiothérapie exclusive ou une chirurgie et une radiothérapie en post opératoire. Le taux de SG à 3 ans était de 46 % (IC à 95 %, 29,60 %- 63,60 %) pour les 30 patientes traitées par chirurgie seule, 41,5 % (IC 95 %, 35,50 % - 47,90 %) pour les 249 patients traités par radiothérapie locorégionale exclusive, 52,6 % (IC 95 %, 37,60 % à 67,20 %) pour les 41 patients traités par chirurgie suivie d'une radiothérapie locorégionale ($p = 0,07$). Cette étude ne retrouve pas de différence significative entre la chirurgie et la radiothérapie pour le traitement locorégionale mais semble montrer une légère augmentation de la survie globale chez les patientes bénéficiant des deux.

Limites de l'étude :

Notre étude est une étude rétrospective avec un faible volume de patientes incluses dans le groupe TSC, en effet en 2009, date de début des inclusions de notre recueil les indications de chirurgie du site primitif se limitait aux patientes symptomatiques (tumeur T4b) au niveau cutané (tumeurs ulcérales avec infections à répétitions, nécessitant de soins locaux complexes) ou des cancers métastatiques non diagnostiqués au stade initial (bilan d'extension secondaire à la

chirurgie, devant la découverte d'un envahissement ganglionnaire sur l'analyse histologique de la pièce opératoire).

Notre étude présente aussi des données manquantes, en raison des logiciels informatiques qui ont évolué à partir de 2015, et le manque d'exhaustivité des dossiers.

Du fait de la large fourchette d'inclusion des patientes, s'étendant sur 10 ans, notre étude compare des prises en charges thérapeutiques qui ont grandement évolué entre le début du recueil et la fin du recueil.

De plus, il apparaît dans notre recueil que la discussion d'une chirurgie aux patientes présentant un cancer du sein d'emblée métastatique s'est systématisée à partir de 2015. Il semblerait intéressant de continuer le recueil de 2015 à 2022, pour obtenir un plus large échantillon de patientes et permettre de comparer des pratiques effectuées dans le cadre de référentiels avec un profil type de patientes.

Conclusion :

Avec un suivi médian de 36 mois, notre étude suggère que la chirurgie loco régionale entraîne une amélioration de la survie globale chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée.

Ce constat semble s'appliquer à un certain profil de patientes : des patientes jeunes, présentant une tumeur peu proliférante, une surexpression des récepteurs hormonaux, une absence de surexpression HER-2 et un type histologique canalaire. La prise en charge chirurgicale nécessite d'être effectuée en

complément d'un traitement systémique pour permettre d'assurer le meilleur contrôle de la maladie.

Cette décision doit donc être collégiale et se faire dans le cadre d'une réunion de concertation pluri disciplinaire.

MOTS CLES :

Cancer du sein avancé, métastatique, stade IV, chirurgie loco régionale

Annexes :

Tableau 1 : TNM cancer du sein (CNGOF)

Tumeur primaire T	<p>Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée</p> <p>T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable</p> <p>Tis : carcinome in situ</p> <p>T1 : tumeur ≤ 2 cm</p> <p>T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm</p> <p>-T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm</p> <p>-T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm</p> <p>-T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm</p> <p>T2 : 2 cm < tumeur ≤ 5 cm</p> <p>T3 : tumeur > 5 cm</p> <p>T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)</p> <p>-T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral</p> <p>-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</p> <p>-T4c : T4a + T4b</p> <p>-T4d : cancer inflammatoire</p>
Ganglions lymphatiques régionaux N	<p>Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué</p> <p>N0 : absence d'envahissement ganglionnaire</p> <p>N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm</p> <p>N1 : adénopathies axillaires homolatérales mobiles</p> <p>N2 : adénopathies axillaires homolatérales fixées</p> <p>N3 : adénopathies mammaires internes</p>
Métastases à distance	<p>Mx : aucune information sur les métastases</p> <p>M0 : pas de métastase</p> <p>M1 : métastases à distance (y compris ADP sus-claviculaire)</p>

Tableau 2 : Traitement systémique premier dans le groupe TSC (n=15)

<i>Hormonothérapie première</i>	<i>N (%)</i>
Oui	12 (80)
Non	3 (20)
<i>Chimiothérapie première</i>	
Oui	13 (86,7)
Non	2 (13,3)
<i>Anticorps monoclonal premier</i>	
Oui	10 (66,7)
Non	5 (33,3)
<i>Réponse complète après traitement systémique premier</i>	
Oui	8 (53,3)
Non	7 (46,7)

Tableau 3 : Type de chirurgie effectuée

<i>Chirurgie mammaire</i>	<i>N (%)</i>
Mastectomie	19 (67,9)
Tumorectomie	9 (32,1)
<i>Chirurgie du creux axillaire</i>	
Ganglion sentinelle	5 (17,9)
Curage axillaire	10 (35,7)
Absence de geste axillaire	13 (46,4)

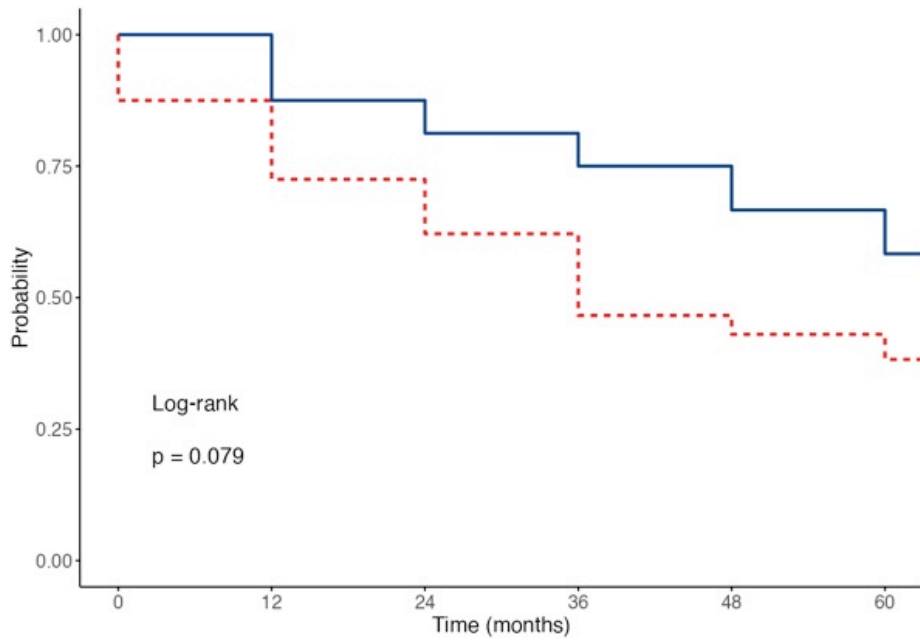


Figure 4: Comparaison de la survie globale dans le cancer du sein d'emblée métastatique entre le groupe TSC et le groupe TS pour les tumeurs RH positifs (--- Groupe TS, ___ Groupe TSC) ($p=0,079$)

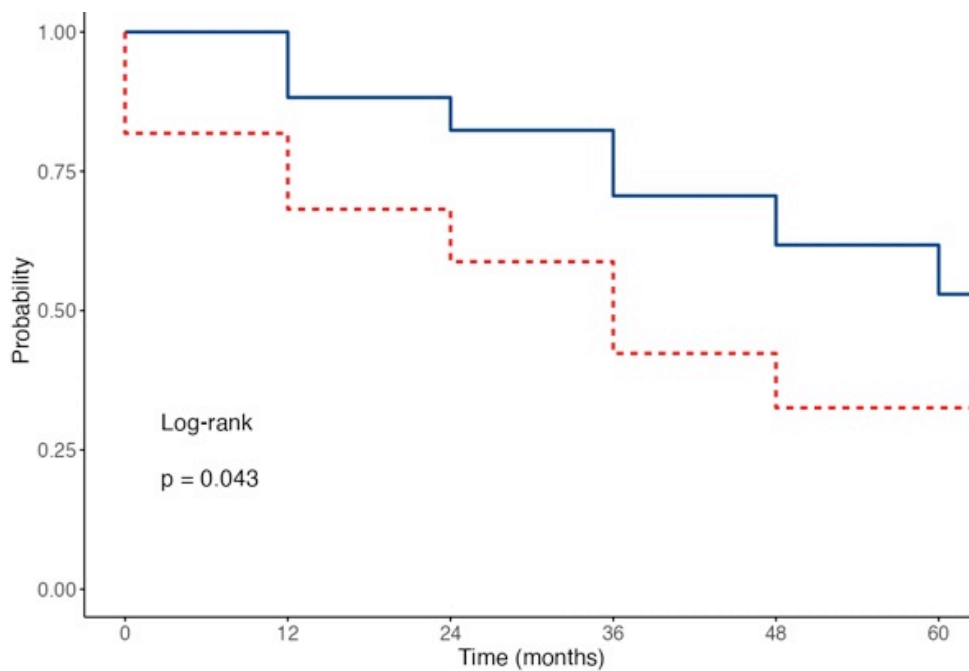


Figure 5: Comparaison de la survie globale dans le cancer du sein d'emblée métastatique, chez les patientes présentant un carcinome canalaire entre le groupe TSC et le groupe TS (--- Groupe TS, ___ Groupe TSC) ($p=0,043$)

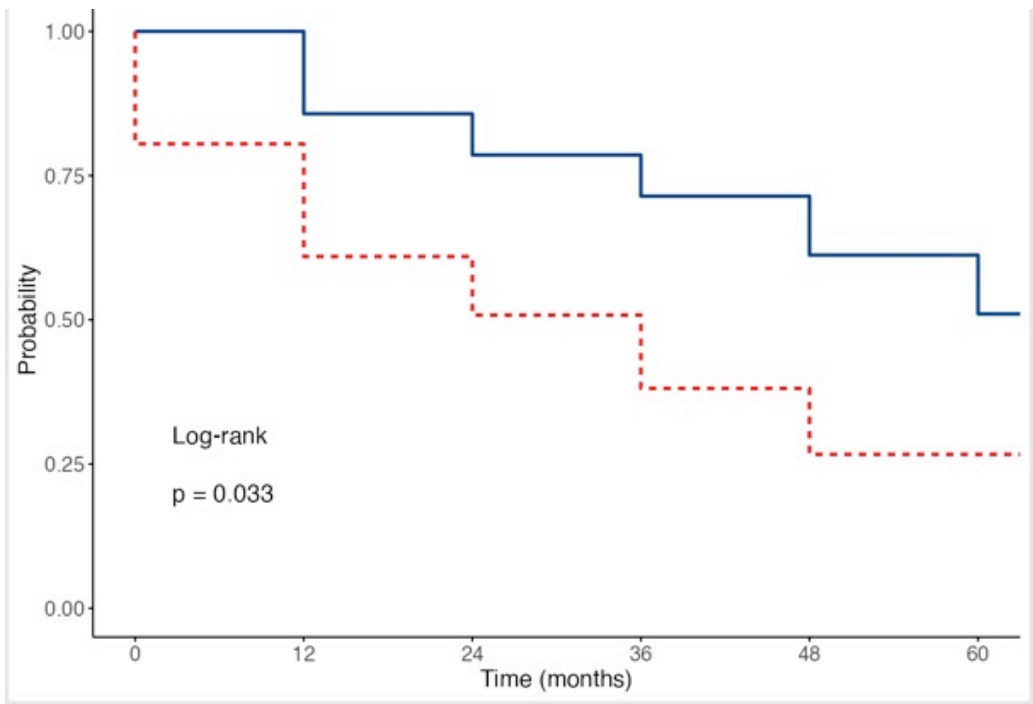


Figure 6: Comparaison de la survie globale dans le cancer du sein d'emblée métastatique, chez les patientes présentant un cancer du sein HER2 non sur exprimée entre le groupe TSC et le groupe TS (--- Groupe TS, ___ Groupe TSC) ($p=0,033$)

THÈSE SOUTENUE PAR : Mathilde Emard-Burriat

TITRE :

PLACE DE LA CHIRURGIE MAMMAIRE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DU SEIN D'EMBLEE
METASTATIQUE
ETUDE RETROSPECTIVE AU CHUGA ENTRE 2009 et 2019

CONCLUSION :

Avec un suivi médian de 36 mois, notre étude suggère que la chirurgie loco régionale entraîne une amélioration de la survie globale chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée.

Ce constat semble s'appliquer à un certain profil de patientes : des patientes jeunes, présentant une tumeur peu proliférante, une sur-expression des récepteurs hormonaux, une absence de surexpression HER-2 et un type histologique canalaire.

La prise en charge chirurgicale nécessite d'être effectuée en complément d'un traitement systémique pour permettre d'assurer le meilleur contrôle de la maladie.

Cette décision doit donc être collégiale et se faire dans le cadre d'une réunion de concertation pluri disciplinaire.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 17/03/2012

LE DOYEN DE L'UFR DE MÉDECINE



Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DU JURY

Pr. Riethmuller

A handwritten signature in blue ink, corresponding to the name Pr. Riethmuller.

Bibliographie :

1. Noël A, Gilles C, Foidart JM. Invasion et dissémination métastatiques dans le cancer du sein: mécanismes [Invasion and metastatic dissemination in breast cancer: mechanisms]. *Rev Med Liege*. 2011 May-Jun;66(5-6):274-8.
2. Narod, Steven A., et Victoria Sopik. 2018. « Is Invasion a Necessary Step for Metastases in Breast Cancer? » *Breast Cancer Research and Treatment* 169(1): 9-23.
3. « SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018 ». *SEER*. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/index.html (13 mars 2022).
4. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.
5. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im SA, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, Ricke J, Robson M, Rugo HS, Saura C, Schmid P, Singer CF, Spanic T, Tolaney SM, Turner NC, Curigliano G, Loibl S, Paluch-Shimon S, Harbeck N; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1475-1495.
6. « Le cancer du sein métastatique, traitements et chances de survie ». <https://ishh.fr/cancer-du-sein/le-cancer-du-sein-metastatique/> (19 mars 2022).
7. SR, Lakhani et al. *WHO Classification of Tumours of the Breast*. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Breast-2012> (13 mars 2022).
8. Lavoie, Mélanie. 2016. « Les effets d'une exposition périnatale aux retardateurs de flammes bromés sur le développement de la glande mammaire et sur le

- cancer du sein ». masters. Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique. <https://espace.inrs.ca/id/eprint/4833/> (19 mars 2022).
9. Charafe-Jauffret E, Chaffanet M, Bertucci F, Ginestier C, Jacquemier J, deLapeyrière O, Birnbaum D. Les cancers du sein: vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré [Towards an integrated cellular and molecular: definition of breast cancers]. *Med Sci (Paris)*. 2007 Jun-Jul;23(6-7):626-32.
 10. Ten Kate M, Hofland LJ, van Grevenstein WM, van Koetsveld PV, Jeekel J, van Eijck CH. Influence of proinflammatory cytokines on the adhesion of human colon carcinoma cells to lung microvascular endothelium. *Int J Cancer*. 2004 Dec 20;112(6):943-50.
 11. Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol*. 2012 Dec;29(5):3282-90.
 12. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Margolese R, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer*. 1983 Nov 1;52(9):1551-7.
 13. Rashaan ZM, Bastiaannet E, Portielje JE, van de Water W, van der Velde S, Ernst MF, van de Velde CJ, Liefers GJ. Surgery in metastatic breast cancer: patients with a favorable profile seem to have the most benefit from surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2012 Jan;38(1):52-6.
 14. « Référentiel_cancer_du_sein ». *calameo.com*.
<https://www.calameo.com/read/004021827052751c04b73> (16 mars 2022).

15. Carmichael AR, Anderson ED, Chetty U, Dixon JM. Does local surgery have a role in the management of stage IV breast cancer? *Eur J Surg Oncol*. 2003 Feb;29(1):17-9.
16. Lotersztajn N, Héquet D, Mosbah R, Rouzier R. Place du traitement chirurgical locorégional chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée [Locoregional surgery for stage IV breast cancer patients]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015 Apr;43(4):304-8.
17. Arciero C, Liu Y, Gillespie T, Subhedar P. Surgery and survival in patients with stage IV breast cancer. *Breast J*. 2019 Jul;25(4):644-653.
18. Bilani N, Elson L, Liang H, Elimimian EB, Nahleh Z. Effect of Surgery at Primary and Metastatic Sites in Patients With Stage IV Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Jun;21(3):170-180.
19. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002 Oct;132(4):620-6; discussion 626-7.
20. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, Canturk Z, Utkan Z, Ozaslan C, Evrensel T, Uras C, Aksaz E, Soyder A, Ugurlu U, Col C, Cabioglu N, Bozkurt B, Uzunkoy A, Koksall N, Gulluoglu BM, Unal B, Atalay C, Yildirim E, Erdem E, Salimoglu S, Sezer A, Koyuncu A, Gurleyik G, Alagol H, Ulufi N, Berberoglu U, Dulger M, Cengiz O, Sezgin E, Johnson R. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3141-3149.
21. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, Budrukkar A, Mitra 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 Oct;16(13):1380-8.
22. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im SA, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):610-621.
 23. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol.* 2008 Dec;15(12):3384-95.
 24. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? *Cancer.* 2010 Mar 1;116(5):1226-33.
 25. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, Ben-Eliyahu S. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008 Jul;15(7):2042-52.
 26. Ma L, Mi Y, Cui S, Wang H, Fu P, Yin Y, Jin F, Li J, Liu Y, Fan Z, Zhang H, Geng C, Jiang Z. Role of locoregional surgery in patients with de novo stage IV breast cancer: analysis of real-world data from China. *Sci Rep.* 2020 Oct 22;10(1):18132.
 27. 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 Sep;20(9):2828-34.

28. Xiao W, Zou Y, Zheng S, Hu X, Liu P, Xie X, Yu P, Tang H, Xie X. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018 Oct;44(10):1504-1512.
29. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, Chappuis PO, Bouchardy C. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2743-9.
30. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, Castro G Jr, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Al-Sakaff N, Lauer S, McFadden E, Leyland-Jones B, Bell R, Dowsett M, Jackisch C; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1195-1205.
31. Bjelic-Radisic V, Fitzal F, Knauer M, Steger G, Egle D, Greil R, Schrenk P, Balic M, Singer C, Exner R, Soelkner L, Gnant M; ABCSG. Primary surgery versus no surgery in synchronous metastatic breast cancer: patient-reported quality-of-life outcomes of the prospective randomized multicenter ABCSG-28 Positive Trial. *BMC Cancer*. 2020 May 6;20(1):392.
32. Asaad M, Meaie J, Yonkus J, Hoskin T, Hieken T, Martinez-Jorge J, Tran N, Nguyen MD, Boughey J, Degnim AC. Breast Reconstruction in the Setting of Stage 4 Breast Cancer: Is It Worthwhile? *Ann Surg Oncol*. 2020 Nov;27(12):4730-4739.
33. Weiss A, Chu CK, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Garvey PB, Bedrosian I, Babiera GV. Reconstruction in the Metastatic Breast Cancer Patient: Results

- from the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3125-3133.
34. De Wit A, Arbion F, Desille-Gbaguidi H, Avigdor S, Body G, Ouldamer L. Role of surgery in patients with synchronous metastatic breast cancer: Is there a need for axillary lymph node removal? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Apr;50(4):101771.
35. Lane WO, Thomas SM, Blitzblau RC, Plichta JK, Rosenberger LH, Fayanju OM, Hyslop T, Hwang ES, Greenup RA. Surgical Resection of the Primary Tumor in Women With De Novo Stage IV Breast Cancer: Contemporary Practice Patterns and Survival Analysis. *Ann Surg*. 2019 Mar;269(3):537-544.
36. Le Scodan R, Ali D, Stevens D. Exclusive and adjuvant radiotherapy in breast cancer patients with synchronous metastases. *BMC Cancer*. 2010 Nov 17;10:630.

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. ”

