



**HAL**  
open science

## Faut-il opérer les cancers du sein d'emblée métastatiques ?

Nora Bentouati-Minetti

► **To cite this version:**

Nora Bentouati-Minetti. Faut-il opérer les cancers du sein d'emblée métastatiques?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01731731

**HAL Id: hal-01731731**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731731>**

Submitted on 14 Mar 2018

**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 et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

le 29 Octobre 2015

par

**Nora BENTOUATI-MINETTI**

## FAUT-IL OPÉRER LES CANCERS DU SEIN D'EMBLÉE MÉTASTATIQUES ?

### Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur F. Guillemin  
Monsieur le Professeur P. Olivier  
Monsieur le Professeur F. Marchal  
Monsieur le Docteur P. Rauch

Président et Directeur de Thèse  
Juge  
Juge  
Juge



**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques* : Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche* : Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique* : Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures* : Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES* : Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant* : M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie* : Dr Guillaume GAUCHOTTE

*Commission de prospective facultaire* : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Universitarisation des professions paramédicales* : Pr Annick BARBAUD

*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES* : Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus* : Pr Bruno LEHEUP

*International* : Pr Jacques HUBERT

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER  
Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François  
CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre  
DESCHAMPS

Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER  
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET  
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS  
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise  
MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN -  
Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques  
POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques  
ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude  
SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ -

Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

---

---

## 1.1 PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE  
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

---

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

**1.2 PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

**1.3 MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))**

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)**

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

**2<sup>ème</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))**

Docteur Aurore PERROT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))**

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; Médecine d'Urgence)**

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie)**

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Docteure Laure JOLY

**55<sup>ème</sup> Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

=====

**1.4 MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL**

Monsieur Alain DURAND

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**1.5 MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

**1.6 DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

**À notre Maître et Président de Jury,**

**Monsieur le Professeur François GUILLEMIN**

Professeur de Cancérologie à l'Institut de Cancérologie Jean Godinot

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Nous souhaitons exprimer notre admiration pour votre grande culture chirurgicale, scientifique et littéraire.

Nous avons pu constater votre humanité et votre dévotion auprès des patientes prises en charge à l'ICL, ainsi que votre détermination à nous enseigner votre art.

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur du respect qu'il nous donne l'occasion de vous témoigner.

*« Patience et longueur de temps font plus que force ni que rage »*

*J. de la Fontaine*

**À notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Pierre Olivier**

Professeur de Médecine Nucléaire

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer, à travers votre présence, l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre gratitude.

**À notre Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Frédéric Marchal**

Professeur de Cancérologie à l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

Nous souhaitons exprimer toute notre considération et toute notre admiration pour vos qualités scientifiques et humaines : travailler à vos côtés fût un réel plaisir. Nous vous remercions pour votre aide : sans vous, mes projets n'auraient pu aboutir.

Nous vous prions de trouver dans ce travail, l'expression de notre considération et de notre gratitude.

**À notre Juge,**

**Monsieur le Dr Philippe Rauch,**

Docteur en Chirurgie et en Cancérologie à l'Institut de Cancérologie de Lorraine

Nous vous remercions très vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous avons apprécié votre enseignement en sénologie, votre rapidité ainsi que votre technique opératoire.

Nous n'oublierons pas votre proverbe de Lao Tseu : « Si quelqu'un t'a offensé, ne cherche pas à te venger. Assieds-toi au bord de la rivière et bientôt tu verras passer son corps ».

Nous espérons que ce travail sera à la hauteur de la reconnaissance et de l'admiration qu'il nous permet de vous témoigner.

*« Celui qui excelle ne discute pas ; il maîtrise sa science et se tait ».*

*Lao Tseu*

*« Toute vocation commence par l'admiration »*

A Monsieur le Docteur Eckmann : j'avais à peine 5 ans quand j'ai su que ma vocation était de devenir médecin. Vous avez été un modèle pour moi. Votre gentillesse, votre humanité et vos encouragements m'ont motivé dans cette voie. Merci

A tout ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat,

À toute l'équipe de la Maternité Régionale de Nancy,

Leur enseignement et leur expérience ont contribué à notre formation.

Monsieur le Professeur Boutroy, Monsieur le Professeur Judlin, Monsieur le Professeur Morel, Madame le Docteur F. Abel, Madame le Docteur MO. Delaporte, Monsieur le Docteur A. Barbarino, Monsieur le Docteur A. Koebelé, Madame le Docteur Lamy, Madame le Docteur C. Masias, Monsieur le Docteur A. Miton, Madame le Docteur Mézan de Malartic, Monsieur le Docteur T. Routiot, Monsieur le Docteur S. Villeroy de Galhau, Madame le Docteur A. Zaccabri,

Madame le Docteur Dandachi (merci d'avoir été présente pour ce grand moment...)

A toutes les sages femmes, en particulier Mme Noble ; à toutes les infirmières du service de gynécologie (en particulier Estelle et Cindy...) et du bloc opératoire (Soraya, Carène, Carole, Nora...). A Seyrap et Lydie.

A toute l'équipe de la maternité de Thionville, qui m'a accueilli chaleureusement lors de mon premier semestre :

Monsieur le Docteur E. Welter, chef de service, Monsieur le Docteur P. Collin, Monsieur le Docteur Euchel-Lahon, Monsieur le Docteur N. Ferdilus, Monsieur le Docteur M. Gunther Madame le Docteur MF. Olieric, Madame le Dr A. Moza, Monsieur le Docteur Taouaf

A toutes les sages femmes, pour m'avoir guidé lors de mes premiers accouchements empreints d'émotions....

A toutes les infirmières du service de gynécologie, en particulier Claudine.... Un grand merci pour votre sympathie et votre bonne humeur

A toute l'équipe de la Maternité du CHR de Metz....

Madame le Docteur ML. Eszto : tu as su trouver les mots pour me guider vers le bon chemin, tu as réussi à me redonner confiance en moi. Ta patience est sans égale, encore merci pour ton enseignement en échographie obstétricale.

Madame le Docteur S. Dahlhoff : ta rigueur en obstétrique est un modèle, merci de m'avoir fait progresser. La « caravane » restera toujours mythique...

Monsieur le Docteur B. Margineanu : ton calme et ta patience m'impressionneront toujours.

Madame le Docteur D. El Bahja : à nos gardes mouvementées....

Monsieur le Docteur Rieger : merci pour votre formation chirurgicale, et vos conseils....

Monsieur le Docteur P. Renaud, Monsieur le Docteur T. Cassier, Madame le Docteur MC. Appel,

Monsieur le Docteur G. Hayek

A toutes les sages femmes : Aurélie, Sophie Gross, Laurette, Lisa, Mélanie, Sandrine .... Les AS (Aline, Sam, et les autres)

A toutes les infirmières du service de gynécologie

Sans oublier le service d'échographie :

Madame le Docteur C. Ragage : votre expérience est une chance pour nous, je suis heureuse d'avoir pu en bénéficier et j'ai beaucoup appris à vos côtés

Madame le Docteur I. Quirin : travailler et apprendre à tes côtés furent un réel plaisir

Les sages femmes échographistes : Lydie, Cathy, Patricia, Estelle, Hélène

A Nadine : que de rires, que de larmes en ta compagnie ! Finalement, on l'a eu ce DIU !

A Christelle : parce qu'une secrétaire comme toi, il n'en existe pas deux

A toute l'équipe du service d'Urologie du CHU de Nancy

Monsieur le Professeur Hubert, Monsieur le Professeur Eschwege, Monsieur le Docteur Karam Madame le Docteur L. Cayzergues : merci de m'avoir fait découvrir l'urogynécologie ...

A toutes les infirmières du service : à nos soirées « décaillotage »

A toute l'équipe de l'ICL

Monsieur le Dr Verhaeghe, Madame le Dr L. Leufflen

A l'équipe d'ORL : Monsieur le Professeur Dolivet, Madame le Docteur R. Mastronicola, Madame le Docteur S. Cortèse

Monsieur le Dr JP. Fyad

Sans oublier les infirmières et les AS du service : vous faites un travail formidable, votre soutien au quotidien et votre gentillesse est une aide précieuse pour les patients

A toute l'équipe du CHI de Poissy : travailler avec vous fût un plaisir

Monsieur le Professeur Fauconnier, Monsieur le Docteur G. Bader, Monsieur le Docteur D. Heitz Monsieur le Docteur B. Guyot, Monsieur le Dr C. Huchon

A toutes les infirmières du service de gynécologie, aux AP : votre bonne humeur au quotidien et votre gentillesse ont rendu mon séjour très agréable....

A mes chefs de clinique de Gynécologie-Obstétrique

Madame le Docteur D. Morettini, Madame le Docteur M. Geffroy, Madame le Docteur A. Janela, Madame le Docteur E. Gauchotte, Madame le Dr S. Ameloot, Madame le Docteur E. Demblocque, Madame le Docteur S. Klingler, Monsieur le Docteur J. Muhlstein, Madame le Dr A. Secondé, Madame le Dr A. Thouveny, Madame le Dr C. Paquet

A mes chefs de clinique d'Urologie

Monsieur le Docteur B. Laplace : mon Benoit de « puissance »

Monsieur le Docteur N. Hubert, Monsieur le Docteur E. Barbier, Madame le Docteur M. Legname

*Parce qu'on ne peut pas débiter le bloc sans une « stimulante »*

A tous les gynécologues libéraux qui m'ont fait confiance lors de mes remplacements :

Mme le Docteur Pépin-Minot

Mme le Docteur C. Terrier

Mr le Docteur JP Facq

A toute l'équipe de la maternité de Toul

A tous mes co-internes

Mathilde, Emilie, Sophie : votre joie et votre bonne humeur ont égayé notre internat

Alexis, Clémence, Rabia, Charlotte , Magda, Manuella, Laurianne, Julie, Pauline, Ludivine, Anne-Claire, Jellila, Sophie, Matthieu, Arthur, Charline, Anais, Marion, Judicael, Manu (Ecoute ta mère, elle est de bon conseil), Audrey, Zenab', Mariam, Christelle.... Et tous les autres

Mon Louis : l'urologie restera un de mes meilleurs stages. Merci pour tout ce que tu m'as appris

Fatiha, Sélima, Sreyna, Thomas, Noémie, Alina, Shervine..... Bonne route

A Julia Salleron, sans qui ce travail n'aurait jamais pu aboutir.

A mes amis de toujours : votre amitié infaillible a su me réconforter dans tout ces moments difficiles

Céline, ma « krok » : plus qu'une amie, une sœur. Chantal et toi faites partie de ma famille.

Johanna, ma « joh » : plus qu'une amie, une deuxième sœur. A nos années lycées nostalgiques (et sense, sense...)

Franck : mon ami pour la vie ; ton départ m'attriste encore, j'espère que tu es heureux maintenant...

« la Pé » : ton sourire et ta joie de vivre nous illuminent

« Mat K » : le plus Corse des Lorrains

« le Dett » : chaton soleil....

« Cam » : nos chemins se sont séparés, mais tu restes toujours présente....

*Lady Di : the biggest disease this day and age is that of people feeling unloved*

A mes amis de Nancy : Clément, Claire-Marie, Constant, Sophie, Henri, Anne, Guitz, Sophie, Séb, Anne-Sophie, Tof, Jérémy, Gautier, Ludo, Hicham, Alexandra, Guillaume, José, Neil, Valérie, Sarah, Thomas C, Thomas S, Agathe, Julien P, Fanny P (et les enfants), Max.... Et tous les autres

A Ritch : parce que la « face Ouest », les rampants, le Berlingot, la planche de surf...avec une pointe de compta-gestion...méritent bien une dédicace !

A ma famille....

A mon mari : tes encouragements quotidiens m'ont permis d'avancer, tu as su supporter mes humeurs pendant l'écriture de cette thèse. Ta sincérité, ton humilité et ton amour pour moi me touchent. A nos futurs projets

A ma mère : aucun mot ne saurait exprimer le respect, l'estime et l'amour que j'ai pour toi. Tu as toujours su me reconforter, me guider, me soutenir dans toutes ces épreuves ; je ne te remercierai jamais assez pour tout tes sacrifices....

A ma fille, Inès : tu es mon rayon de soleil ! J'espère que tu me pardonneras un jour de ne pas être assez présente auprès de toi. Je suis loin d'être une maman parfaite mais je fais de mon mieux pour m'améliorer...Je t'aime tellement.

A mes deux frères que j'aime profondément : je serai toujours là pour vous comme vous serez toujours là pour moi. A mes nièces : je suis fière de vous !

A ma grande sœur : je ne suis pas très disponible, mais je pense tout de même à toi....

A mes grands-parents : parce que « Le Corbeau et le Renard » resteront à jamais dans ma mémoire

A mes beaux-parents, à Alexis (merci pour ton aide en informatique...)

A tout le reste de ma famille d'ici et d'ailleurs.... Je ne vous oublie pas

A mon père....

Ce jour, je le redoute depuis des années....

Je sais par avance que lorsque mon regard se détournera,

Je ne croiserai ni ton regard « bleu azur », ni ton sourire, ni toi papa.

Il est temps pour moi de te laisser partir,

Et de voler de mes propres ailes comme tu me l'as toujours appris.

Je tiendrai ma promesse, sois en sûr...

*Ta fille qui t'aimera toujours*

## *SERMENT*

« **A**u moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLE DES MATIÈRES

## Liste des abréviations

## Liste des tableaux et figures

### Partie I : Généralités

<b>1. Concept de « maladie métastatique » .....</b>	<b>26</b>
<b>1.1 Définition .....</b>	<b>26</b>
<b>1.2 Modèle de dissémination .....</b>	<b>26</b>
<b>1.3 Genèse de la métastase.....</b>	<b>27</b>
<b>1.4 Révocation de la dormance .....</b>	<b>29</b>
<b>2. Epidémiologie .....</b>	<b>30</b>
<b>2.1 Incidence .....</b>	<b>30</b>
<b>2.2 Cas des cancers du sein d'emblée métastatiques.....</b>	<b>30</b>
<b>3. Protocoles thérapeutiques.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 Référentiel Oncolor.....</b>	<b>31</b>
<b>3.2 Autres référentiels.....</b>	<b>33</b>

### Partie II : Etat des connaissances

<b>1. Etudes rétrospectives .....</b>	<b>36</b>
<b>2. Etudes prospectives en cours.....</b>	<b>37</b>

### Partie III : Notre série à l'ICL de 2000 à 2007

<b>1. Introduction .....</b>	<b>39</b>
<b>2. Objectifs .....</b>	<b>40</b>
<b>3. Matériel et Méthodes .....</b>	<b>41</b>
<b>3.1 Type d'étude.....</b>	<b>41</b>
<b>3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion .....</b>	<b>41</b>
<b>3.3 Population de l'étude .....</b>	<b>41</b>
<b>3.4 Recueil des données.....</b>	<b>42</b>
<b>3.5 Analyse statistique .....</b>	<b>42</b>
<b>4. Résultats .....</b>	<b>44</b>
<b>4.1 Caractéristiques de la population.....</b>	<b>44</b>
<b>4.2 Caractéristiques tumorales .....</b>	<b>44</b>
<b>4.3 Comparaison des deux groupes : « Mos » et « Mvisc » .....</b>	<b>46</b>
4.3.1 Caractéristiques des patientes .....	46
4.3.2 Caractéristiques tumorales.....	47
4.3.3 Comparaison des groupes en fonction de la prise en charge thérapeutique.....	48
4.3.4 Comparaison des groupes en fonction de la prise en charge chirurgicale .....	54
4.3.5 Indications opératoires en fonction des groupes.....	56
<b>4.4 Analyse de la survie globale en fonction du traitement chirurgical .....</b>	<b>58</b>
4.4.1 Groupe Métastases Osseuses .....	58
4.4.2 Groupe Métastases viscérales .....	59
<b>4.5 Analyse de la récurrence loco-régionale en fonction du traitement chirurgical .....</b>	<b>60</b>
4.5.1 Groupe Métastases osseuses .....	60

4.5.2 Groupe Métastases viscérales .....	60
<b>5. Discussion .....</b>	<b>62</b>
5.1 Corrélation entre les prises en charge thérapeutiques et les recommandations de bonne pratique .....	63
5.2 Procédure chirurgicale : mastectomie totale versus mastectomie partielle.....	64
5.3 Analyse de la survie globale .....	65
5.4 Analyse de la récurrence locorégionale.....	65
5.5 Etudes prospectives en cours .....	66
5.6 Limites de notre étude .....	67
<b>6. Conclusion.....</b>	<b>69</b>
<b>7. Bibliographie.....</b>	<b>71</b>
<b>8. Annexes .....</b>	<b>75</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ICL : Institut de Cancérologie de Lorraine

SBR : Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

RH : Récepteurs Hormonaux

RE et RP : Récepteurs aux Oestrogènes et à la Progestérone

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

TC : Thérapie ciblée

RTE : Radiothérapie externe

NCDB : National Cancer Database

SEER : Surveillance, Epidemiology, End Results program

PS : Propensity Score

TS : Thérapie systémique

## **LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES**

### **TABLEAUX**

Tableau 1. Caractéristiques des patientes

Tableau 2. Caractéristiques tumorales

Tableau 3. Caractéristiques des patientes en fonction des groupes

Tableau 4. Caractéristiques tumorales en fonction des groupes

Tableau 5. Prise en charge thérapeutique dans le groupe métastases osseuses

Tableau 6. Prise en charge thérapeutique dans le groupe métastases viscérales

Tableau 7. Caractéristiques des patientes dans le groupe Métastases Osseuses en fonction du traitement chirurgical

Tableau 8. Caractéristiques des patientes dans le groupe Métastases Viscérales en fonction du traitement chirurgical

Tableau 9. Analyse de la survie globale en fonction du traitement chirurgical dans le groupe Métastases Osseuses

Tableau 10. Survie globale en analyse univariée et après ajustement (Mos)

Tableau 11. Analyse de la survie globale en fonction du traitement chirurgical dans le groupe Métastases viscérales

Tableau 12. Survie globale en analyse bivariée et après ajustement (Mvisc)

Tableau 13. Récidive locorégionale en analyse univariée et après ajustement

Tableau 14. Essais prospectifs en cours et méthodologie

### **FIGURES**

Figure 1. Population de l'étude

Figure 2. Indications opératoires en fonction des groupes

**PARTIE I**

**GÉNÉRALITÉS**

# 1. Concept de « maladie métastatique »

## 1.1 Définition

Les métastases (du grec « metastasis », changer de place) sont définies par « une dissémination de cellules néoplasiques dans un site secondaire (ou de plus grand ordre) non contigu et distant, au sein duquel ces cellules prolifèrent pour former une masse extravasculaire de cellules incomplètement différenciées » (1). Bien que les premiers cas de maladies cancéreuses existaient déjà il y a 4000 à 5000 ans comme en témoignent les travaux réalisés sur les momies de l’Egypte pharaonique (2), c’est Hippocrate (460-377 avant J-C) qui a introduit les premières notions de cancérologie en décrivant les tumeurs malignes « carcinos » et les tumeurs d’allure bénigne et ce n’est qu’en 1829 que Récamier découvre la notion de métastase devant des localisations secondaires cérébrales d’un cancer d’origine mammaire chez une jeune patiente de 28 ans. Les métastases ne font l’objet de recherche qu’à partir de 1889, date de la publication dans le Lancet par J. Paget de « l’hypothèse seed and soil » (3).

## 1.2 Modèle de dissémination

La maladie métastatique est classiquement décrite sous deux formes (4) : le cancer d’emblée métastatique (métastases synchrones) et le cancer traité au stade précoce qui devient métastatique secondairement (métastases métachrones). La dissémination métastatique répond à deux modèles distincts :

- *modèle linéaire* : les cellules micrométastatiques dissémineraient tardivement. Dans ce modèle, les cellules tumorales disséminées devraient partager les mêmes anomalies moléculaires que la tumeur primitive.

- *modèle parallèle* : les cellules micrométastatiques dissémineraient précocement, de manière polyclonale, et subiraient de manière indépendante à la tumeur primitive les événements oncogénétiques tardifs (5). Cette théorie de « l’évolution parallèle » (6) propose finalement d’attribuer la latence d’apparition des métastases à la lenteur de l’évolution génétique des cellules tumorales disséminées dont l’activité répliquative est nettement plus modérée (cf. la notion de « dormance » des cellules tumorales disséminées) que celle de la tumeur dont elles sont précocement issues.

Il s'agit d'une maladie polygonale et hétérogène. L'hétérogénéité génétique et phénotypique réside dans le fait que diverses cellules d'une même tumeur ont des capacités métastatiques différentes : l'histoire naturelle d'un cancer comporte donc une sélection de sous-clones cellulaires à capacité métastasiante (7). Par conséquent, toutes les métastases n'ont pas le même potentiel ce qui représente un des principaux mécanismes de résistance secondaire au traitement par chimiothérapie (8).

### **1.3 Genèse de la métastase**

#### *- Formation de la cellule tumorale (9)*

La transformation maligne permettant le passage d'une cellule normale à une cellule tumorale est liée à la somme de plusieurs altérations génétiques et épigénétiques, avec pour conséquence une dérégulation des gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire (mutation des gènes suppresseurs de tumeur, des oncogènes et des gènes de réparation de l'ADN). Ils sont alors incapables de jouer leur rôle à bon escient : les cellules échappent alors à l'apoptose, elles acquièrent des caractéristiques morphologiques et fonctionnelles spécifiques. Hanahan et Weinberg (10) ont décrit six capacités acquises définissant la cellule tumorale : indépendance vis à vis des signaux de prolifération, insensibilité aux signaux antiprolifératifs, acquisition d'une résistance à l'apoptose, potentiel illimité de réplication, stimulation de l'angiogenèse, pouvoir d'invasion et de dissémination.

#### *- Prolifération et angiogenèse*

Lorsque la tumeur devient invasive, il se crée un phénomène de néoangiogenèse à l'inverse de la phase de latence où ce dernier n'est pas initié : c'est le « switch angiogénique ». La néovascularisation semblerait secondaire à l'hypoxie tumorale qui entraîne un déséquilibre en faveur des facteurs pro-angiogéniques (VEGF++) (11).

#### *- Invasion du tissu de soutien et arrivée dans la circulation sanguine*

La perte d'adhésion cellulaire est indispensable à la migration des cellules cancéreuses. La mutation des molécules d'adhésion cellulaires (cadhérines, lectines, intégrines...) ainsi que des enzymes telles que les métalloprotéases (rôle de lyse) entraîne une perte de leur fonction respective. Les cellules tumorales sont alors en « suspension » ; elles résistent à l'anoikis et vont mettre en jeu divers mécanismes afin de survivre.

#### - *Intravasation et Migration*

Pour migrer, la cellule tumorale doit se différencier pour acquérir la mobilité : c'est la transition épithéliomésenchymateuse (12). Il existe un phénomène de recrutement plaquettaire qui va permettre aux cellules tumorales de se protéger contre les agressions mécaniques, d'adhérer aux parois vasculaires et d'être protégées de la toxicité des lymphocytes NK. Ainsi, elles vont migrer dans la circulation sanguine (on parle de cellules tumorales circulantes ou CTC) jusqu'à s'arrêter à un organe, où elles s'agrègent formant alors des micrométastases qui vont emboliser les vaisseaux. La reconnaissance spécifique de l'organe-hôte (futur siège de métastases) par les cellules tumorales a fait l'objet de la communication fondatrice de Paget en 1889, mettant en évidence un profil particulier du siège des métastases des cancers du sein. La théorie « seed and soil » édicte que les cellules tumorales (seed) ne forment une métastase que dans un tissu qui leur est favorable (soil). Une fois la migration finie, et la cellule installée dans son nouvel environnement, le phénomène inverse s'effectue : c'est la transition mésenchymato-épthéliale.

#### - *Invasion de l'organe cible*

Elles traversent alors la paroi vasculaire (extravasation) et infiltrent l'organe cible. Puis deux situations s'offrent à elles :

- soit elles prolifèrent et créent un microenvironnement (13) indispensable à leur survie par l'intermédiaire de facteurs de croissance (IL-1, IL-6, ...) et par recrutement de cellules au niveau de la moelle osseuse qui joueront un rôle de précurseurs des cellules formant l'endothélium, nécessaire au mécanisme de néoangiogenèse.

- soit les micrométastases peuvent être maintenues dans un état de dormance » de manière prolongée, sinon indéfiniment, par un microenvironnement régulant la prolifération et l'apoptose de ces dernières (14).

Actuellement, 3 principaux mécanismes sont actuellement proposés pour expliquer l'existence d'une « pause » au cours de la prolifération tumorale : interaction avec le système immunitaire, réversion du switch angiogénique et effet inhibiteur du nouvel microenvironnement tumoral (15). Les mécanismes régulateurs de la dormance restant donc très mal caractérisés à ce jour (6), aucun marqueur ne permettant de distinguer, parmi les cellules micrométastatiques, celles qui proliféreront de celles qui resteront dormantes.

#### **1.4 Révocation de la dormance**

Les cellules tumorales vont se réactiver et proliférer grâce aux différents mécanismes que nous avons déjà décrits (switch angiogénique). Ce phénomène est imprévisible, et explique l'apparition de métastases longtemps après l'exérèse de la tumeur primitive.

## **2. Epidémiologie**

### **2.1 Incidence**

Le cancer du sein est le premier cancer féminin en terme de fréquence avec près de 49 000 nouveaux cas par an estimés en 2012 (17). L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans. En France, l'incidence croît depuis environ une trentaine d'année.

Parallèlement à l'augmentation de l'incidence, le taux de mortalité diminue : environ 12 000 décès par an en 2012 avec un âge moyen au décès de 72 ans (17). Cette constatation est liée à une amélioration des thérapeutiques (chimiothérapies, thérapies ciblées, hormonothérapies) et au développement du dépistage en France.

L'incidence du cancer du sein varie en fonction de l'âge ; le risque de cancer est peu élevé chez les femmes jeunes. Près de 50% des cancers sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans et environ 28% après 69 ans (18).

### **2.2 Cas des cancers du sein d'emblée métastatiques**

5 à 6% des cancers du sein sont d'emblée métastatiques au primo diagnostic (19). En France, cela correspond à 2500 nouveaux cas par an. La survie globale à 5 ans est inférieure à 20% avec une tendance à l'amélioration (20) (Taux de mortalité en diminution d'environ à 2 % par an de 1990 à 2001). La survie médiane est de 29 mois environ. L'évolution et le traitement de ces cancers métastatiques diffèrent notamment selon le type de métastases ; en effet, les métastases osseuses sont de meilleur pronostic que les métastases viscérales.

### **3. Protocoles thérapeutiques**

L'arsenal thérapeutique dans le cadre d'un cancer du sein métastatique comprend la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées, la radiothérapie et la chirurgie. Ces différentes thérapeutiques sont proposées seules, en association ou de manière séquentielle selon les caractéristiques de chaque tumeur, des traitements antérieurs éventuels et bien sûr adaptées à chaque patiente dans le cadre d'un plan personnalisé de soins. Ces stratégies de traitement doivent être décidées en équipe, au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire, sachant qu'il s'agit d'une succession de traitements pouvant avoir une efficacité limitée dans le temps. Elles répondent à des protocoles validés, groupés au sein de référentiels, notamment le référentiel Oncolor (21) que nous utilisons dans notre pratique quotidienne au sein de l'ICL. Habituellement, les référentiels ne traitent pas séparément les situations métastatiques synchrones ou métachrones.

#### **3.1 Référentiel Oncolor**

##### **3.1.1 Indication du traitement des cancers du sein métastatique**

Le traitement doit être décidé en concertation avec la patiente et en considérant le rapport entre le bénéfice clinique attendu et le risque de toxicité lié à la thérapie ("index thérapeutique"). Il faut donc adapter le traitement à l'agressivité clinique et biologique du cancer et à l'état général de la patiente, en évaluant :

- le délai entre le traitement adjuvant et l'apparition des métastases (inférieur ou supérieur à 1 an)
- le type de traitement adjuvant
- la présence ou non de RH et/ou d'une surexpression de HER2
- le type de métastases : nombre de sites, taille ou localisation (en particulier viscérale)
- l'état général de la patiente et les comorbidités.

##### **3.1.2 Modalités du traitement**

- La participation à un essai thérapeutique est recommandée.
- Dans la mesure du possible, pour les localisations métastatiques, il est souhaitable de vérifier la surexpression HER2 et RH quand le tissu tumoral métastatique est accessible et notamment si la tumeur initiale était RH- ou inconnue et/ou HER2-.

- Le choix du traitement sera orienté en fonction des critères d'agressivité :
  - *absence de critères d'agressivité* : indication d'hormonothérapie première si RH+ (il n'y a pas d'indication d'hormonothérapie pour les patientes RH-)
  - *présence de critère d'agressivité* : indication de chimiothérapie première
  - *maladie cliniquement agressive* (atteinte viscérale multiple et symptômes) et bon état général ( $PS \leq 1$ ) : polychimiothérapie (doublet).
  - *maladie non agressive et/ou  $PS > 1$*  : monochimiothérapie. Les monochimiothérapies séquentielles donnent souvent des résultats équivalents à des polychimiothérapies et plusieurs études ont montré qu'un taxane seul donne de meilleurs résultats en durée de rémission que certaines associations sans taxane ni anthracycline.

La décision du type de chimiothérapie doit être prise avec la patiente en fonction de l'agressivité tumorale, du type de métastase, de son état général, et de ses souhaits. En pratique, en cas de métastases d'emblée, la séquence polychimiothérapie comprend anthracycline + taxanes ou FEC ; la séquence monochimiothérapie comprend anthracycline ou taxane en premier lieu ou anthracycline suivi de taxane.

Les habitudes de traitement sont de continuer une chimiothérapie jusqu'à réponse maximale et/ou toxicité inacceptable.

- En cas de RH+, après une réponse optimale à la chimiothérapie et/ou toxicité inacceptable, un entretien hormonal peut être envisagé.
- Il n'y a pas d'indication de chimiothérapie en cas de  $PS \geq 3$ .
- Traitement locorégional :  
un traitement locorégional doit être discuté, si la malade métastatique est contrôlée, surtout chez les patientes oligométastatiques et présentant des métastases osseuses.

Le traitement peut comporter :

- une chirurgie suivie ou non de radiothérapie locorégionale
- une irradiation exclusive
- un curage axillaire.

Dans d'autres référentiels régionaux, les indications chirurgicales sont fonction principalement de la réponse au traitement systémique. D'autres arguments peuvent entrer en compte : la taille tumorale résiduelle, l'atteinte ganglionnaire, le nombre de sites métastatiques, le type de métastases osseuses versus viscérales, le grade histologique, la surexpression d'HER2. Dans tous les cas, la discussion d'un traitement locorégional (soit mastectomie totale soit mastectomie partielle) se fait au cas par cas et est discuté en cours de RCP.

### **3.1.3 Cas particuliers : métastases accessibles à des traitements spécifiques**

- Métastases osseuses

Le traitement chirurgical est palliatif, à titre préventif (menace fracturaire), ou symptomatique (ex: compression médullaire). Il peut parfois être curatif. La chirurgie est associée à une corticothérapie, une RTE, et des Biphosphonates.

- Métastases pulmonaires

Le traitement chirurgical apporterait un bénéfice en terme de survie. Il est à réserver aux métastases pulmonaires isolées chez des patientes en bon état général sans comorbidités importantes et en fonction de la réponse à une chimiothérapie première.

- Métastases hépatiques

Le traitement chirurgical apporterait un bénéfice en terme de survie. Il conviendra de réserver la résection des métastases hépatiques isolées aux patientes en bon état général, sans comorbidités importantes, ayant obtenues une réponse aux traitements médicaux, avec des métastases radicalement opérables, sans atteinte ganglionnaire hilare, de taille < 4 cm et sans autre métastase, sauf osseuse(s). Les indications sont rares et les séries publiées, toutes rétrospectives, ont des effectifs limités au mieux à quelques dizaines de cas.

## **3.2 Autres référentiels**

### **3.2.1 ESO-ESMO (2014) (22)**

L'intérêt de la résection de la tumeur primitive chez les patientes présentant un cancer du sein

stade IV d'emblée n'est pas établie. Cependant, il peut être considéré chez des patientes sélectionnées. Si un traitement chirurgical doit être effectué, il doit être réalisé avec les mêmes principes qu'un cancer du sein non métastatique.

### **3.2.2 NCCN Guidelines (23)**

La thérapie systémique doit être réalisée en première intention. Le traitement chirurgical doit être envisagé à but symptomatique (ulcération, saignements, douleurs). Le traitement chirurgical doit être effectué s'il y a une possibilité d'obtenir des marges saines, et en l'absence de risque immédiat ou à court terme de décès.

## **PARTIE II**

# **ÉTAT DES CONNAISSANCES**

La place de la chirurgie dans la prise en charge des cancers du sein à un stade précoce est bien codifiée (24, 25). Pour les patientes métastatiques d'emblée, le traitement chirurgical permettait initialement de limiter les complications locales à type d'ulcérations, d'infections ou de saignement. L'exérèse de la tumeur primitive ne semblait pas apporter un avantage en terme de survie chez les patientes opérées.

## **1. Etudes rétrospectives**

Depuis 2002, plusieurs études rétrospectives ont remis en cause ce fondement bien établi et sont en faveur du traitement locorégional. Il existe deux études avec des grandes bases de données : NCDB (26) et SEER (27). Les autres études rétrospectives (28-35) sont pour la plupart des études unicentriques réalisées avec de petits effectifs, mais plus précises sur le traitement locorégional. Elles ont démontré une diminution de 40 à 50% du risque de décès (après ajustement sur le nombre et le type de métastases, le traitement systémique, les récepteurs hormonaux) chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de la tumeur primaire. Les patientes opérées sont souvent bien ciblées. Il s'agit de patientes jeunes avec un état général conservé. Les caractéristiques tumorales sont représentées par des tumeurs de petites taille, N0, peu de sites métastatiques et sans évolution métastatique viscérale, avec des récepteurs hormonaux positifs, un statut HER2 positif, et un grade SBR III.

Les facteurs prédictifs retrouvés dans la littérature rapportés à une amélioration de la survie (en analyse multivariée) sont : l'administration d'un traitement systémique, la résection en marges saines, le faible nombre de sites métastatiques, le site métastatique (la métastase osseuse est de meilleur pronostic que la métastase viscérale), les récepteurs hormonaux positifs, un diagnostic récent, le type caucasien. D'autres facteurs sont discutés : le type de traitement chirurgical (tumorectomie versus mastectomie), le curage ganglionnaire, le nombre de ganglions envahis, les récepteurs hormonaux négatifs, le statut HER2 positif.

L'intérêt potentiel du traitement locorégional dans la littérature est de permettre un contrôle local et de stabiliser une maladie métastatique «chronicisée». Il permet également de diminuer le volume tumoral (diminution des CTC corrélé au pronostic) (36) et la résistance au traitement systémique (diminution des cellules cancéreuses donc diminution de clones chimio-résistants, exérèse de tissu nécrotique peu accessible aux drogues) (37), d'éviter le ré-essaimage à partir de la tumeur primitive (26,28,38).

D'autres études démontrent des inconvénients potentiels au traitement local. Khan an al. (26) décrit une accélération de la rechute métastatique par diminution des facteurs anti-angiogéniques et de facteurs inhibiteurs de la croissance tumorale secrétés par la tumeur primitive. Barbiera and al. (28) décrit un relargage de facteurs de croissance tumorale lors de la cicatrisation.

Le problème de ces études rétrospectives réside dans le fait qu'elles présentent de nombreux biais. Nous ne pouvons pas savoir si les patientes présentant des métastases synchrones d'un cancer du sein ont été opérées car elles avaient une espérance de vie plus longue (exemple des patientes jeunes oligométastatiques, répondant bien au traitement systémique initial) ou s'il existe un bénéfice en terme de survie secondaire au traitement chirurgical.

## **2. Etudes prospectives en cours**

Ainsi depuis 2011, plusieurs essais randomisés ont débuté afin de démontrer l'intérêt du traitement locorégional dans la prise en charge des cancers métastatiques au stade IV au moment du primo-diagnostic.

Les deux premières études débutées sont une étude indienne et une étude turque.

L'étude indienne (39) compare traitement systémique seul versus traitement systémique associé au traitement locorégional.

L'étude turque (40) compare traitement systémique versus traitement chirurgical suivi d'un traitement systémique.

En 2013, les premiers résultats de ces deux essais randomisés prospectifs ont été communiqués au San Antonio Breast Cancer Symposium. Ils vont à l'encontre d'un quelconque bénéfice en terme de survie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IV et ayant bénéficiées d'un traitement locorégional.

## **PARTIE III**

### **SÉRIE À L'ICL DE 2000 À 2007**

## **1. Introduction**

Dans les référentiels, la chirurgie du sein n'est pas un standard quand la maladie est diagnostiquée à un stade d'emblée métastatique. Il a semblé utile d'observer les choix faits à l'ICL-Alexis Vautrin et les arguments qui ont été décisifs quand bien même ils n'auraient pas été clairement transcrits dans les dossiers médicaux. Il est acquis que la discussion pluridisciplinaire évite des dérives et met en exergue la balance bénéfice-risque de ces choix. La réévaluation à chaque étape thérapeutique ou à chaque événement garantit une attitude résolument pragmatique.

## **2. Objectifs**

L'objectif principal de notre étude est de décrire les caractéristiques des patientes ayant un cancer du sein d'emblée métastatique et bénéficiant d'un traitement chirurgical et tenter de préciser les indications chirurgicales chez ces patientes en fonction du type de métastases (osseuses ou viscérales). Les objectifs secondaires sont l'étude de la survie globale et de la récurrence locorégionale chez les patientes opérées en fonction du groupe métastases osseuses versus métastases viscérales.

### 3. Matériel et Méthode

#### 3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle réalisée au sein de l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

Le recueil des données à été réalisé par l'intermédiaire du Registre de l'ICL. Cette base de données regroupe les données administratives, cliniques, paracliniques et anatomopathologiques des patientes suivies et traitées à l'ICL pour un carcinome mammaire entre 2000 et 2007.

#### 3.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

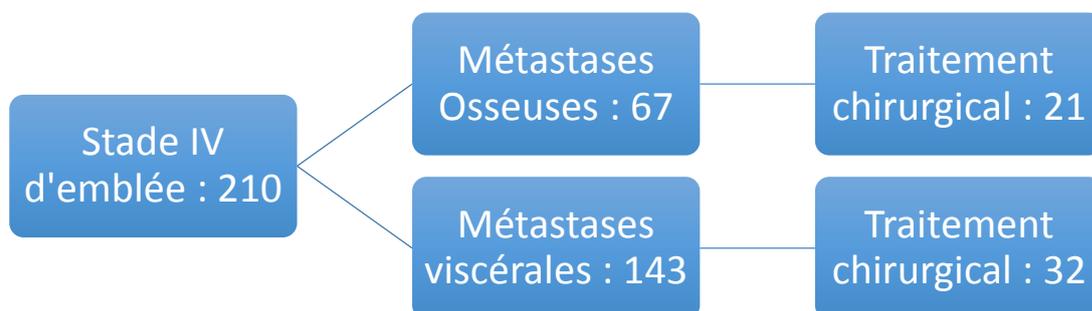
Ont été incluses toutes les patientes présentant les caractéristiques suivantes :

- Carcinome mammaire métastatique au primo diagnostic entre 2000 et 2007
- Stade IV : présence de métastases à distance, tous T, tous N.

Ont été exclues toutes les patientes avec les caractéristiques suivantes :

- Evolution métastatique secondaire d'un carcinome mammaire

#### 3.3 Population de l'étude



**Figure 1.** Population de l'étude

210 patientes ont été incluses et présentaient un cancer du sein de stade IV d'emblée.

Le groupe « Mos », constitué de 67 patientes, concernent les patientes avec métastases osseuses uniquement.

Le groupe « Mvisc », constitué de 143 patientes, concernent les patientes avec métastases viscérales +/- métastases osseuses associées.

Le traitement chirurgical pris en compte a été réalisé à tout moment de la prise en charge thérapeutique.

### **3.4 Recueil des données**

Les données collectées sont les suivantes : caractéristiques de la population (âge au diagnostic, statut OMS, statut ménopausique), caractéristiques de la tumeur (stade TNM, histologie, grade SBR I/II/III/, statut des récepteurs hormonaux, statut HER2, site et nombres des métastases), traitement de première ligne, prise en charge chirurgicale. Le staging tumoral a été décrit selon la classification TNM. Les métastases ont été divisées en deux groupes : métastases osseuses et viscérales. Les patientes ayant bénéficiées d'un traitement chirurgical ont eu soit une mastectomie totale, soit une mastectomie partielle. La survie globale a été calculée de la date de diagnostic à la date de décès ou date des dernières nouvelles.

### **3.5 Analyse statistique**

Les paramètres numériques sont décrits par la moyenne, la médiane et l'intervalle interquartile ; les paramètres qualitatifs par la fréquence et le pourcentage.

La comparaison des caractéristiques démographiques et cliniques selon le type de métastase (os ou viscérale) a été réalisée par des analyses bivariées : les paramètres numériques ont été comparés par un test de Student (compte tenu de la normalité des distributions évaluée par un test du Shapiro Wilks) et les paramètres qualitatifs par un test du Chi-deux ou du Fisher-Exact.

Les analyses ont ensuite été réalisées en séparant les patientes avec métastases osseuses et les patientes avec métastases viscérales. Pour chaque sous population, les analyses suivantes ont été réalisées :

- a) Les caractéristiques démographiques et cliniques ont été décrites selon chaque type de prise en charge

- b) Les caractéristiques démographiques et cliniques ont été comparées en fonction de la présence ou de l'absence d'une prise en charge chirurgicale au cours du suivi : les paramètres numériques ont été comparés par un test de Student ou de Mann-Whitney (en fonction de la normalité des distributions évaluée par un test du Shapiro Wilks) et les paramètres qualitatifs par un test du Chi-deux ou du Fisher-Exact.
- c) La survie globale a ensuite été décrite en fonction de la présence ou de l'absence d'une prise en charge chirurgicale par la méthode de Kaplan-Meier et comparée par un modèle de Cox bivarié à risques proportionnels. Les résultats ont été exprimés sous forme de hazard ratio avec l'intervalle de confiance à 95%
- d) Les résultats obtenus en (c) ont ensuite été ajustés sur les différences de caractéristiques entre les patientes opérées et non opérées en utilisant le score de propension. Ce score de propension désignait ici la probabilité pour une patiente de caractéristiques données d'être exposée à la chirurgie. Il a été calculé au moyen d'une régression logistique multivariée avec comme variable dépendante la chirurgie et comme variables explicatives, les paramètres ayant un niveau de significativité inférieur à 0.2 dans l'analyse (b). Un modèle de Cox avec comme variables explicatives la chirurgie (présence/absence) et le score de propension a ensuite été réalisé. Les résultats de l'influence de la chirurgie sur la survie globale sont exprimés sous forme de hazard ratio ajustés avec l'intervalle de confiance à 95%
- e) L'incidence de la récurrence loco-régionale a été étudiée selon la méthode décrite en (c) et (d). Le score de propension utilisé pour l'analyse de la survie globale et de la récurrence loco-régionale était identique.

Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel version 9.3(SAS, Cary, NC, USA).

## 4. Résultats

### 4.1 Caractéristiques de la population (Tableau 1)

L'âge médian au moment du diagnostic initial était de 65 ans (31-93), 80.5% d'entre elles étaient ménopausées.

87.6 % des patientes avaient un statut OMS  $\leq 2$ .

12.4 % des patientes avaient un statut OMS  $\geq 3$ .

	<b>N = 210</b>	<b>%</b>
<b>AGE</b>	MOYENNE = 63.3 +/- 13.42 MEDIANE = 65 (31-93)	
<b>STATUT OMS</b>		
<b>0-1</b>	123	58.6%
<b>2</b>	61	29.0%
<b>3</b>	25	11.9%
<b>4</b>	1	0.5%
<b>Ménopause +</b>	169	80.5%
<b>Ménopause -</b>	41	19.5%

**Tableau 1.** Caractéristiques des patientes

### 4.2 Caractéristiques tumorales (Tableau 2)

L'ensemble des caractéristiques tumorales est regroupé dans le tableau suivant :

	<b>N = 210</b>	<b>%</b>
<b>STATUT T</b>		
<b>T0-T1</b>	22	10.8%
<b>T2</b>	54	26.5%
<b>T3</b>	27	13.2%
<b>T4</b>	101	49.5%
<b>STATUT N</b>		
<b>N0</b>	64	31.2%
<b>N1</b>	69	33.6%
<b>N2</b>	37	18.0%
<b>N3</b>	35	17.0%
<b>STATUT M</b>		
<b>Os</b>	67	31.9%
<b>Viscérales</b>	143	68.1%
<b>STATUT RECEPTEUR</b>		
<b>RE+ ou RP+</b>	163	80.3%
<b>TYPE DE TUMEUR</b>		
<b>CCI</b>	142	67.9%
<b>CLI</b>	28	13.4%
<b>AUTRES</b>	39	18.7%
<b>GRADE TUMEUR</b>		
<b>I</b>	7	4.3%
<b>II</b>	72	44.4%
<b>III</b>	83	51.2%
<b>STATUT HER 2</b>		
<b>HER2 surexprimé</b>	31	74.0% *
<b>HE2 non surexprimé</b>	88	26.0%
<b>NOMBRE DE LÉSIONS MÉTASTATIQUES</b>		
<b>1 à 3</b>	34	16.3%
<b>&gt; 3</b>	175	83.7%
<b>1ère LIGNE DE TRAITEMENT</b>		
<b>CHIMIOThERAPIE +/- TC</b>	97	48.3%
<b>HORMONOTHERAPIE</b>	52	25.8%
<b>CHIRURGIE</b>	22	11.0%
<b>RADIOTHERAPIE</b>	30	14.9%
<b>CHIRURGIE à un moment donné</b>	54	25,70%

\* taux élevé lié à l'importance des données manquantes

**Tableau 2.** Caractéristiques tumorales (page précédente)

Les tumeurs de stade T4 représentent la majorité des tumeurs (49.5 %).

L'atteinte ganglionnaire est dominée par un stade N (33.6 %) et plus des 2/3 ont un statut N pathologique.

31.9 % des patientes ont des métastases osseuses et 68.1 % des métastases viscérales (+/- osseuses associées).

La majorité des tumeurs sont des carcinomes canaux infiltrants (67.9 %), de grade III (51.2%) et hormonosensibles (80.3 %).

Le statut HER2 semble important dans notre population mais ce biais est dû à l'importance des données manquantes (94 données manquantes).

16.3% des patientes sont oligométastatiques.

### 4.3 Comparaison des deux groupes : « Mos » et « Mvisc »

#### 4.3.1 Caractéristiques des patientes

	<b>Mos (n = 67)</b>	<b>Mvisc (n = 143)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>AGE</b>	Moyenne = 64.4 +/- 15.6 Médiane = 66 (31-86)	Moyenne = 62.7 +/- 13.4 Médiane = 64 (31-73)	0,3066
<b>STATUT OMS</b>			
<b>0-1</b>	37 (55.3 %)	86 (60.1 %)	
<b>2</b>	21 (31.3 %)	40 (28.0 %)	0,6534
<b>3</b>	9 (13.4 %)	16 (11.2 %)	
<b>4</b>	0 (0 %)	1 (0.7 %)	
<b>Ménopause +</b>	55 (82 %)	114 (79.7 %)	ns
<b>Ménopause -</b>	12 (18 %)	29 (20.3 %)	

**Tableau 3.** Caractéristiques des patientes en fonction des groupes

Les deux groupes étaient comparables concernant l'âge, le statut OMS et le statut ménopausique.

### 4.3.2 Caractéristiques tumorales

	Mos (n = 67)	Mvisc (n = 143)	<i>p</i>
<b>STATUT T</b>			
T0-T1	7 (10.4 %)	15 (10.9 %)	0,0159
T2	27 (40.3 %)	27 (19.7 %)	
T3	8 (11.9 %)	19 (13.9 %)	
T4	25 (37.3 %)	76 (55.5 %)	
<b>STATUT N</b>			
N0	29 (43.3 %)	35 (25.4 %)	0,0059
N1	25 ( 37.3 %)	44 (31.9 %)	
N2	8 (11.9 %)	29 (21.0 %)	
N3	5 ( 7.46 %)	30 (21.74%)	
<b>STATUT REPTEUR</b>			
RE+ ou RP+	59 (92.2%)	104 (74.8%)	0,0038
<b>TYPE DE TUMEUR</b>			
CCI	40 (59.7 %)	102 (72.3 %)	0,1873
CLI	11 (16.4 %)	16 (11.4 %)	
AUTRES	16 (23.9 %)	23 (16.3 %)	
<b>NOMBRES DE LÉSIONS MÉTASTATIQUES</b>			
1 à 3	19 (28.4 %)	15 (10.6 %)	0,0011
> 3	48 (71.6 %)	127 (89.4 %)	
<b>1<sup>ère</sup> LIGNE DE TRAITEMENT</b>			
CHIMIOThERAPIE +/- TC	19 (28.8 %)	78 (58.2 %)	0,0006
HORMONOTHERAPIE	20 (30.3 %)	31 (23.1 %)	
CHIRURGIE	11 (16.7 %)	11 (8.2 %)	
RADIOThERAPIE	16 (23.3 %)	14 (10.5 %)	
<b>CHIRURGIE à un moment donné</b>	21 (31.3%)	33 (23.1%)	0,2014

**Tableau 4.** Caractéristiques tumorales en fonction des groupes

La population « Mvisc » présente significativement plus de tumeurs de stade T4 (55.5 %) alors que la population « Mos » présente davantage de tumeurs à un stade T2 (40.3 %).

L'atteinte ganglionnaire est plus avancée dans le groupe « Mvisc » (stades N1, N2) que dans le groupe « Mos » (stade N0).

Il existe plus de patientes oligométastatiques dans le groupe « Mos » (28.4 %) que dans le groupe « Mvisc » (18.6 %).

Le groupe « Mos » présente un taux de tumeurs hormonosensibles (92.2 %) plus important.

Le traitement de première ligne est dominé par l'hormonothérapie dans le groupe « Mos » (30.3%) et la chimiothérapie dans le groupe « Mvisc ». Il y a plus de chirurgie première dans le groupe « Mvisc » (23.3 %).

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes concernant le traitement chirurgical tout au long de la prise en charge.

#### **4.3.3 Comparaison des groupes en fonction de la prise en charge thérapeutique**

- Groupe Métastases osseuses (Tableau 5)

	1. CT	2. C+/- R	3. CT + C+/-R	4. C+/-R + CT	5. R	6. R+C
<b>N</b>	14 (24.6%)	4 (7.0%)	7 (12.3%)	7 (12.3%)	22 (38.6%)	3 (5.3%)
<b>AGE</b>	59.6 +/-11.8	75 +/-4	50.6 +/-13.9	50.6 +/-11.5	68 +/-11.6	65.7 +/-17
<b>STATUT OMS</b>						
<b>0_1</b>	8 (57.1%)	3 (75.0%)	7 (100%)	5 (71.4%)	8 (36.4%)	2 (66.7%)
<b>2</b>	6 (42.9%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	9 (40.9%)	1 (33.3%)
<b>3</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (22.7%)	0 (0.0%)
<b>STATUT T</b>						
<b>T0-T1</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.2%)	2 (28.6%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)
<b>T2</b>	4 (28.6%)	2 (50.0%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	10 (45.4%)	3 (100%)
<b>T3</b>	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (28.6%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)
<b>T4</b>	9 (64.3%)	2 (50.0%)	3 (42.9%)	1 (16.7%)	8 (36.4%)	0 (0.0%)
<b>STATUT N</b>						
<b>N0</b>	8 (57.1%)	3 (75.0%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	11(50.0%)	1 (33.3%)
<b>N1</b>	5 (35.8%)	1 (25.0%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	8 (36.4%)	0 (0.0%)
<b>N2</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (42.9%)	0 (0.0%)	3 (13.6%)	1 (33.3%)
<b>N3</b>	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
<b>STATUT RECEPTEUR</b>						
<b>RE+</b>	12 (85.7%)	4 (100%)	7 (100%)	6 (85.7%)	19 (95.0%)	2 (66.7%)
<b>RE-</b>	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (5.0%)	1 (33.3%)
<b>TYPE DE TUMEUR</b>						
<b>CCI</b>	9 (64.3%)	1 (25.0%)	6 (85.7%)	5 (71.4%)	14 (63.6%)	1 (33.3%)
<b>CLI</b>	2 (14.3%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (9.09%)	1 (33.3%)
<b>AUTRES</b>	3 (14.3%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	5 (22.7%)	1 (33.3%)
<b>NOMBRE DE LESIONS</b>						
<b>1 à 3</b>	1 (7.1%)	2 (50.0%)	5 (71.3%)	7 (100%)	1 (4.5%)	3 (100%)
<b>&gt; 3</b>	13 (92.9%)	2 (50.0%)	2 (28.7%)	0 (0.0%)	21 (95.5%)	0 (0.0%)
<b>HORMONO +</b>	12 (85.7%)	2 (50.0%)	5 (71.4%)	6 (85.7%)	19 (86.4%)	2 (66.7%)
<b>HORMONO -</b>	2 (14.3%)	2 (50.0%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	3 (13.6%)	1 (33.3%)
<b>CHIR: MP</b>	-	2 (50.0%)	1 (14.3%)	2 (33.3%)	_	1 (33.3%)
<b>CHIR : MT</b>	-	2 (50.0%)	6 (85.7%)	4 (66.7%)	_	2 (66.7%)

**Tableau 5.** Prise en charge thérapeutique dans le groupe métastases osseuses

Six « groupes » de traitement ont été colligés : après analyse qualitative de ces données, nous allons mettre en exergue les principales caractéristiques des patientes et des tumeurs motivant chaque traitement.

- Groupe **CHIMIOTHÉRAPIE (CT)** : il s'agit de patientes surtout polymétastatiques, avec des tumeurs de stade T4.
- Groupe **CHIRURGIE +/- RTE (C+/-R)**: il s'agit de patientes plus âgées (75 ans en moyenne), N0. Le traitement chirurgical comporte soit un traitement conservateur, soit un traitement radical.
- Groupe **CHIMIOTHÉRAPIE première puis CHIRURGIE +/- RTE (CT + C+/-R)** : il s'agit de patientes jeunes (50.6 ans), en bon état général, avec des tumeurs de stade T4, N1-N2 et oligométastatique. La sanction chirurgicale est dominée par la mastectomie totale.
- Groupe **CHIRURGIE +/- RTE puis CHIMIOTHÉRAPIE (C+/-R + CT)** : il s'agit de patientes jeunes (50.6 ans), avec un état général conservé, de tout stade T, oligométastatiques. Le traitement chirurgical est dominé par les mastectomies totales.
- Groupe **RADIOTHÉRAPIE (R)** : il s'agit de patientes avec un état général altéré, polymétastatique, avec des récepteurs hormonaux positifs.
- Groupe **RADIOTHÉRAPIE puis CHIRURGIE (R+C)** : groupe de faible effectif (n=3) dont il est difficile de tirer des conclusions mais on met en évidence des patientes avec des tumeurs de stade T2, avec une atteinte ganglionnaire, oligométastatiques. Elles ont bénéficié le plus souvent d'une mastectomie partielle que d'une mastectomie totale.

In fine, concernant la stratégie chirurgicale, la plupart des patientes opérées ont bénéficié d'une mastectomie totale plutôt qu'une mastectomie partielle. Seule une patiente (avec mastectomie partielle) n'a pas eu de curage axillaire associé.

- Groupe Métastases viscérales

Nous allons également détailler les schémas thérapeutiques dans le groupe des patientes avec métastases viscérales (Tableau 6).

- **Groupe CHIMIOTHÉRAPIE (CT)** : il s'agit de patientes surtout polymétastatiques, avec des tumeurs de stade T4 et une atteinte ganglionnaire (N2, N3).
- **Groupe CHIRURGIE +/- RTE (C+/-R)** : il s'agit de patientes plus âgées (80.6 ans en moyenne), avec un état général plus altéré (OMS 2), polymétastatiques, avec des tumeurs de stade avancé (stade T4). Le traitement chirurgical se traduit par un traitement radical.
- **Groupe CHIMIOTHÉRAPIE première puis CHIRURGIE +/- RTE (CT + C+/-R)** : il s'agit de patientes jeunes (47.3 ans), en bon état général, avec des tumeurs de stade T4, avec une atteinte ganglionnaire et dans la majorité des cas polymétastatiques. La sanction chirurgicale est dominée par la mastectomie totale.
- **Groupe CHIRURGIE +/- RTE puis CHIMIOTHÉRAPIE (C+/-R + CT)** : il s'agit de patientes avec un état général conservé, de tout stade T, souvent polymétastatiques et sans atteinte ganglionnaire clinique (N0). Le traitement chirurgical comprend soit un traitement conservateur, soit un traitement radical.
- **Groupe RADIOTHÉRAPIE (R)** : il s'agit de patientes âgées (73 ans) avec un état général altéré, polymétastatiques, avec une atteinte ganglionnaire et des récepteurs hormonaux positifs.
- **Groupe RADIOTHÉRAPIE puis CHIRURGIE (R+C)** : groupe de faible effectif (n=3) dont il est difficile de tirer des conclusions.

In fine, concernant la stratégie chirurgicale, la plupart des patientes opérées ont bénéficié d'une chimiothérapie première, puis d'une mastectomie totale plutôt qu'une mastectomie partielle. Seule une patiente (avec mastectomie totale) n'a pas eu de curage axillaire associé.

	1. CT	2. C+/- R	3. CT + C+/-R	4. C+/-R +CT	5. R	6. R+C
<b>N</b>	72 (61.5%)	5 (4.3%)	15 (12.8%)	9 (7.7%)	13 (11.1%)	3 (2.6%)
<b>AGE</b>	59.3 +/-11.3	80.6 +/-5.3	47.3 +/-8.07	62.6 +/-6.4	73 +/-11.9	53.7 +/-2.5
<b>STATUT OMS</b>						
<b>0_1</b>	47 (65.3%)	2 (40.0%)	14 (63.3%)	6 (66.6%)	3 (23.1%)	2 (66.7%)
<b>2</b>	21 (20.2%)	3 (60.0%)	0 (0%)	2 (22.3%)	4 (30.8%)	1 (33.3%)
<b>3</b>	4 (5.5%)	0 (0%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)	6 (46.1%)	0 (0%)
<b>STATUT T</b>						
<b>T0-T1</b>	8 (12.0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22.2%)	2 (15.4%)	1 (33.3%)
<b>T2</b>	10 (14.9%)	1 (20%)	3 (20.0%)	2 (22.2%)	3 (23.1%)	1 (33.3%)
<b>T3</b>	11 (16.4%)	1 (20%)	2 (13.3%)	2 (22.2%)	2 (15.4%)	0 (0%)
<b>T4</b>	38 (56.7%)	3 (60%)	10 (66.7%)	3 (33.4%)	6 (46.2%)	1 (33.3%)
<b>STATUT N</b>						
<b>N0</b>	13 (18.6%)	2 (40.0%)	2 (13.3%)	5 (66.7%)	4 (36.3%)	2 (66.7%)
<b>N1</b>	23 (32.8%)	2 (40.0%)	6 (40.0%)	2 (22.2%)	2 (18.2%)	0 (0.0%)
<b>N2</b>	17 (24.3%)	1 (20.0%)	3 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	1 (33.3%)
<b>N3</b>	17 (24.3%)	0 (0.0%)	4 (26.7%)	1 (11.1%)	4 (36.4%)	0 (0.0%)
<b>STATUT RECEPTEUR</b>						
<b>RE+</b>	52 (74.3%)	4 (80%)	10 (66.7%)	5 (55.6%)	10 (76.9%)	3 (100%)
<b>RE-</b>	18 (25.7%)	1 (20.0%)	5 (33.3%)	4 (44.4%)	3 (23.08%)	0 (0.0%)
<b>TYPE DE TUMEUR</b>						
<b>CCI</b>	49 (69.3%)	5 (100%)	12 (80.0%)	7 (77.8%)	8 (61.5%)	2 (66.7%)
<b>CLI</b>	10 (14.7%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	2 (22.2%)	1 (7.7%)	1 (33.3%)
<b>AUTRES</b>	12 (16.9%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)
<b>NOMBRE DE LESIONS</b>						
<b>1 à 3</b>	2 (2.7%)	2 (40.0%)	5 (33.3%)	5 (55.6%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
<b>&gt; 3</b>	69 (97.3%)	3 (60.0%)	10 (66.7%)	4 (44.4%)	13 (100%)	2 (66.7%)
<b>HORMONO +</b>	50 (69.4%)	4 (80%)	10 (66.7%)	4 (44.4%)	7 (53.8%)	3 (100%)
<b>HORMONO –</b>	22 (30.6%)	1 (20.0%)	5 (33.3%)	5 (55.6%)	6 (46.2%)	0 (0.0%)
<b>CHIR: MP</b>	0	0 (0.0%)	4 (26.7%)	5 (55.6%)	0	0 (0.0%)
<b>CHIR : MT</b>	0	5 (100%)	11 (73.3%)	4 (44.4%)	0	3 (100%)

**Tableau 6.** Prise en charge thérapeutique dans le groupe métastases viscérales

#### **4.3.4. Comparaison des groupes en fonction de la prise en charge chirurgicale**

- Patientes avec métastases osseuses (Tableau 7)

Les patientes opérées sont plus jeunes (en moyenne 57.9 ans vs 64.8 ans), en meilleur état général, et présentent peu de lésions métastatiques que les patientes non opérées.

- Patientes avec métastases viscérales (Tableau 8)

Les patientes opérées présentent peu de lésions métastatiques (42.4% ont moins de 3 lésions métastatiques) et bénéficient davantage d'un traitement par radiothérapie.

	<b>CHIR(n=21)</b>	<b>NON CHIR(n=36)</b>	<b>p</b>
<b>AGE</b>	57.9+/- 14.2	64.8 +/- 12.3	0,0591
<b>STATUT OMS</b>			
<b>0-1</b>	17 (81.0%)	16 (44.4%)	0,005
<b>2</b>	4 (19.0%)	15 (41.7%)	
<b>3</b>	0 (0%)	5 (13.9%)	
<b>4</b>	0 (0%)	0 (0%)	
<b>STATUT T</b>			
<b>T0-T1</b>	3 (14.3%)	2 (5.6%)	0,47
<b>T2</b>	10 (47.6%)	14 (38.9%)	
<b>T3</b>	2 (9.5%)	3 (8.3%)	
<b>T4</b>	6 (28.6%)	17 (47.2%)	
<b>STATUT N</b>			
<b>N0</b>	8 (38.1%)	19 (52.8%)	0,4908
<b>N1</b>	8 (38.1%)	13 (36.1%)	
<b>N2</b>	4 (19.4%)	3 (8.3%)	
<b>N3</b>	1 (4.8%)	1 (2.8%)	
<b>STATUT RECEPTEUR</b>			
<b>RH+ (RE+ ou RP+)</b>	19 (90.5%)	31 (91.2%)	1
<b>TYPE DE TUMEUR</b>			
<b>CCI</b>	13 (61.9%)	23 (63.9%)	0,3818
<b>CLI</b>	5 (23.8%)	4 (11.1%)	
<b>AUTRES</b>	3 (14.5%)	9 (25.0%)	
<b>NOMBRE DE LESIONS</b>			
<b>1 à 3</b>	17 (80.9%)	2 (5.6%)	<0.001
<b>&gt; 3</b>	4 (19.1%)	34 (94.4%)	
<b>TRAITEMENT associé</b>			
<b>CHIMIOThERAPIE +/-TC</b>	15 (71.4%)	20 (55.6%)	0,2351
<b>HORMONOTHERAPIE</b>	18 (85.7)	34 (94.4%)	0,3465
<b>RADIOThERAPIE</b>	21 (100%)	30 (83.3%)	0,0754

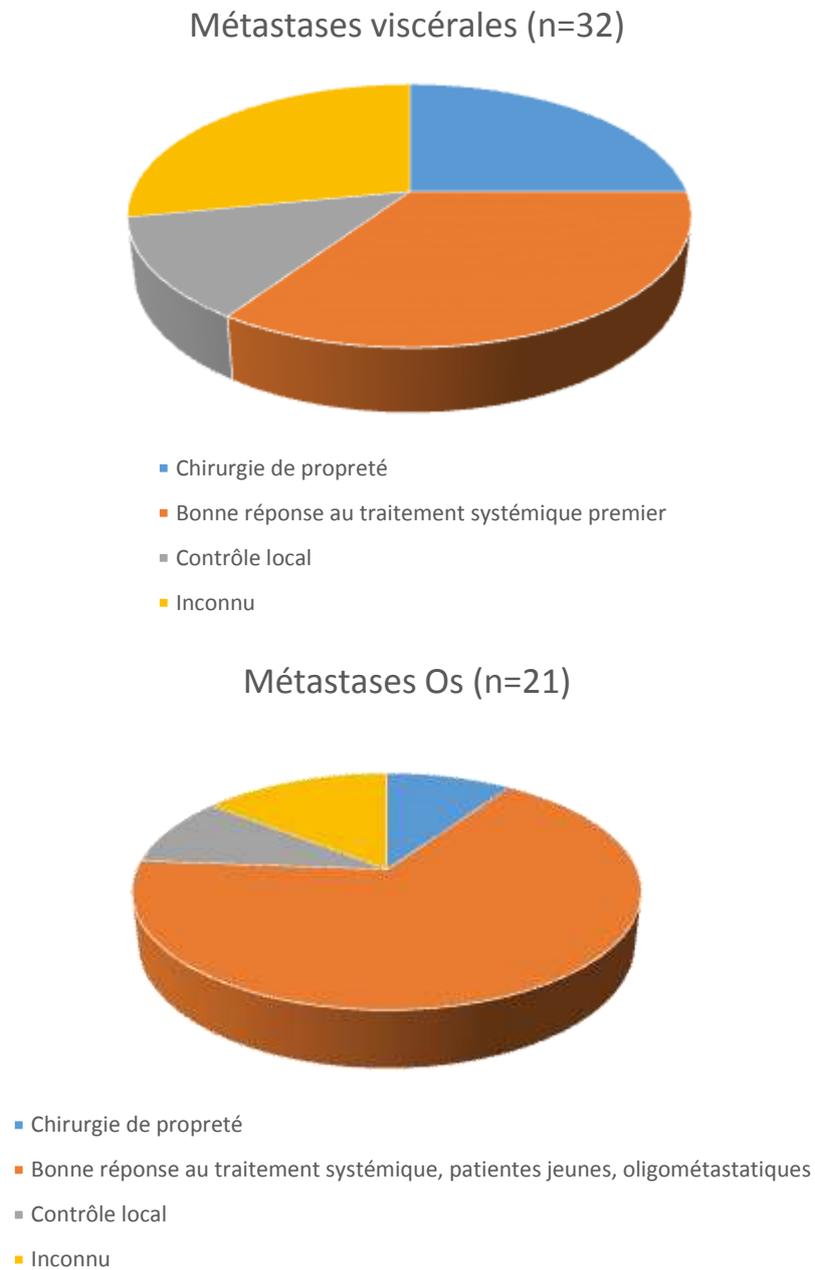
**Tableau 7.** Caractéristiques des patientes Méta Os en fonction du traitement chirurgical chirurgical

	CHIR (n=33)	NON CHIR (n=84)	p
<b>AGE</b>	57.5 +/-13.5	61.5 +/- 12.4	0,1314
<b>STATUT OMS</b>			
<b>0-1</b>	25 (55.8%)	49 (58.3%)	0,2292
<b>2</b>	6 (18.2%)	25 (29.8%)	
<b>3</b>	2 (6.0%)	10 (11.9%)	
<b>4</b>	0 (0%)	0 (0%)	
<b>STATUT T</b>			
<b>T0-T1</b>	3 (9.4%)	10 (12.5%)	0,8924
<b>T2</b>	7 (21.9%)	13 (16.2%)	
<b>T3</b>	5 (15.6%)	13 (16.2%)	
<b>T4</b>	17 (53.1%)	44 (55.1%)	
<b>STATUT N</b>			
<b>N0</b>	12 (36.4%)	17 (21.5%)	0,2578
<b>N1</b>	11 (33.3%)	24 (30.0%)	
<b>N2</b>	5 (15.1%)	18 (22.5%)	
<b>N3</b>	5 (15.1%)	21 (26.2%)	
<b>STATUT RECEPTEUR</b>			
<b>RH+ (RE+ ou RP+)</b>	23 (69.7%)	61 (74.4%)	0,6079
<b>TYPE DE TUMEUR</b>			
<b>CCI</b>	27 (81.9%)	56 (67.5%)	0,1863
<b>CLI</b>	4 (12.1%)	11 (13.2%)	
<b>AUTRES</b>	2 (6.0%)	16 (19.3%)	
<b>NOMBRE DE LESIONS</b>			
<b>1 à 3</b>	14 (42.4%)	1 (1.2%)	<0.0001
<b>&gt; 3</b>	19 (57.6%)	82 (98.8%)	
<b>TRAITEMENT associé</b>			
<b>CHIMIOThERAPIE +/-</b>	28 (84.8%)	74 (88.1%)	0,7593
<b>HORMONOTHERAPIE</b>	33 (100%)	83 (98.8%)	1
<b>RADIOThERAPIE</b>	26 (78.8%)	47 (55.9%)	0,0218

**Tableau 8.** Caractéristiques des patientes Méta viscérales en fonction du traitement chirurgical

#### 4.3.5. Indications opératoires en fonction des groupes

Nous avons relevé les indications opératoires par l'intermédiaire des dossiers, des comptes rendus de RCP et des courriers.



**Figure 2.** Indications opératoires en fonction des groupes

#### 4.4 Analyse de la survie globale en fonction du traitement chirurgical

##### 4.4.1. Groupe Métastases Osseuses (Tableau 9)

Dans notre étude, la survie globale à 5 ans était de **51.7%** dans le groupe chirurgie contre **20.4%** dans le groupe sans chirurgie.

		Total	CHIR	NON CHIR
SURVIE GLOBALE	n patients	56	20	36
	n décès	38	11	27
	n décès hors cancer	0	0	0
	1 an	89,10%	89,70%	88,70%
	2 ans	77,00%	84,40%	73,40%
	5 ans	30,80%	51,70%	20,40%

**Tableau 9.** Analyse de la survie globale en fonction du traitement chirurgical dans le groupe Métastases Osseuses

*En analyse bivariée :*

- l'absence de traitement chirurgical multiplie le risque de décès par un facteur 1.8 (IC95% 0.9-3.6)

*Après ajustement* sur l'âge, le statut OMS, le nombre de lésions métastatiques, et la RTE :

- il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes concernant la survie globale (1.2[0.7;3.5])

	Bivariée		Ajustée sur le PS *	
	HR et 95% CI	p	HR et 95% CI	p
Survie globale	1.769[0.861;3.635]	0,1205	1.207[0.714;3.491]	0,7291

\*PS comprend l'âge au moment de la prise en charge, l'OMS, le nombre de lésions, et la RTE

**Tableau 10.** Survie globale en analyse bivariée et après ajustement (Mos)

#### 4.4.2. Groupe Métastases viscérales (Tableau 11)

Dans notre étude, la survie globale à 5 ans était de **51.7%** dans le groupe chirurgie contre **22.9%** dans le groupe sans chirurgie.

		total	CHIR	NON CHIR
SURVIE GLOBALE	n patients	116	33	83
	n décès	78	22	56
	n décès hors cancer	2	1	1
	1 an	78,30%	93,90%	71,30%
	2 ans	60,70%	87,70%	48,10%
	5 ans	34,10%	57,10%	22,90%

**Tableau 11.** Analyse de la survie globale en fonction du traitement chirurgical dans le groupe Métastases viscérales

*En analyse bivariée :*

- l'absence de traitement chirurgical multiplie le risque de décès par un facteur 2.5 [1.5;4.2]

*Après ajustement* sur l'âge, le type de tumeur, le nombre de lésions métastatiques, la RTE, et la chimiothérapie première :

- le risque de décès est significativement plus élevé en l'absence de traitement chirurgical (3.4[1.6;6.9])

	Bivariée		Ajustée sur le PS *	
	HR et 95% CI	p	HR et 95% CI	p
Survie globale	2.501[1.494;4.185]	0,005	3.362[1.636 ;6.908]	0,001

\*PS comprend l'âge au moment du diagnostic, le type de tumeur, le nombre de lésions, la RTE et la chimiothérapie première

**Tableau 12.** Survie globale en analyse bivariée et après ajustement (Mvisc)

## 4.5 Analyse de la récurrence loco-régionale en fonction du traitement chirurgical

### 4.5.1 Groupe Métastases osseuses

Dans notre étude, le taux de récurrence locorégionale à 5 ans était de 10% dans le groupe chirurgie contre 7.4% dans le groupe sans chirurgie.

L'effectif étant faible avec seulement 3 récurrences locorégionales, l'analyse statistique ne peut être réalisée.

### 4.5.2 Groupe Métastases viscérales

Dans notre étude, le taux de récurrence locorégionale à 5 ans était de **12.1%** dans le groupe chirurgie contre **30.5%** dans le groupe sans chirurgie.

*En analyse bivariée :*

- l'absence de traitement chirurgical multiplie par 3.6 [1.1;12.9] le risque de récurrence locorégionale.

*Après ajustement* sur l'âge, le type de tumeur, le nombre de lésions métastatiques, la RTE et la chimiothérapie première :

- l'absence de traitement chirurgical est significativement liée au risque de récurrence locorégionale (3.1[0.6;17.3])

	Bivariée		Ajustée sur le PS *	
	HR et 95% CI	p	HR et 95%CI	p
Récidive locorégionale	3.666[1.037;12.951]	0,0437	3.112[0.559;17.318]	0,1949

\*PS comprend l'âge au moment de la prise en charge, le type de tumeur, le nombre de lésions, la RTE, la chimiothérapie première

**Tableau 13.** Récidive locorégionale en analyse univariée et après ajustement

## 5. Discussion

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein d'emblée métastatique est palliative, l'objectif premier étant l'amélioration de la qualité de vie, le prolongement de la survie et le soulagement des symptômes d'origine tumorale en utilisant des thérapeutiques de toxicité minimale.

Le traitement de première ligne est un traitement systémique. La résection de la tumeur primitive ne fait pas partie intégrante de l'arsenal thérapeutique usuel ; ce n'est pas un standard. En effet, la chirurgie locorégionale n'est souvent réservée qu'aux patientes présentant des tumeurs localement avancées (ulcération, suintement, saignements). Certaines études ont même montré des effets délétères de la résection tumorale, soit en accélèrent la rechute par diminution des facteurs anti-angiogéniques et des facteurs inhibiteurs de la croissance tumorale secrétés par la tumeur (26), soit par relargage de facteurs de croissance tumorale lors de la cicatrisation (28).

Actuellement, il n'existe aucun argument fondé sur la Médecine factuelle en faveur d'un traitement chirurgical du site primitif dans les cancers du sein d'emblée métastatique, démontrant une amélioration de la survie globale ou une amélioration du contrôle local de la maladie. Bien que retrouvant un bénéfice en faveur du traitement locorégional, les différentes études rétrospectives (28-35) réalisées sont marquées par des biais méthodologiques et manquent de puissance.

La prise en charge des patientes métastatiques diffèrent selon le type de métastases. En effet, nous savons que les patientes qui présentent des métastases osseuses ont un meilleur pronostic et répondent relativement bien aux traitements par hormonothérapie (si récepteurs hormonaux positifs) et à la radiothérapie externe. De ce fait, il en résulte un contrôle durable des métastases osseuses, et ces patientes sont facilement éligibles à un traitement chirurgical locorégional. A contrario, les patientes présentant des métastases viscérales ont un pronostic plus réservé. Elles bénéficient généralement en première intention d'un traitement par chimiothérapie et secondairement se pose la question d'un traitement local en cas de bonne réponse thérapeutique initiale. C'est la raison pour laquelle nous avons pris parti de séparer deux groupes de populations différents dans notre étude : un groupe Métastases osseuses et un groupe Métastases viscérales afin d'en étudier les caractéristiques démographiques et

tumorales. Ceci pour nous permettre d'être plus critique dans l'interprétation de nos résultats. Ce design n'a pas été adopté dans la plupart des études publiées.

### **5.1 Corrélation entre les prises en charge thérapeutiques et les recommandations de bonne pratique**

Comme nous l'avons montré, la prise en charge thérapeutique est complexe, se traduisant par une hétérogénéité des groupes de traitements. Tentons de vérifier si les schémas thérapeutiques répondent au référentiel Oncolor, mais également aux guides de pratique clinique (guideline).

Dans les deux groupes, un traitement systémique est mise en place dès lors que la maladie est agressive (Stade T4, nombre de lésions métastatiques >3).

Dans le groupe métastases viscérales, dans la plus grande majorité des cas, les patientes opérées reçoivent un traitement systémique premier. Ces patientes sont jeunes, en bon état général, avec des tumeurs avancées. Compte tenu de leur jeune âge, l'optimisation du traitement est légitime. Concernant les indications opératoires, ce qui ressort principalement est la bonne réponse à la chimiothérapie première avec une régression ou une stabilisation des lésions métastatiques ou la nécessité d'un contrôle local (risque de poursuite évolutive locale) devant une maîtrise de la maladie à distance. Le référentiel Oncolor réserve un traitement chirurgical plutôt aux patientes répondeuses mais avec des métastases osseuses.

Les patientes bénéficiant d'un traitement par radiothérapie externe seule sont des patientes d'un âge avancé, avec un état général altéré, des tumeurs de stade T4 et polymétastatiques. Il s'agit de cas de mastite carcinomateuse, de tumeurs localement avancées ou inflammatoires. Dans le référentiel Oncolor, la radiothérapie initiale peut être instaurée dans ces cas avant un éventuel traitement chirurgical (dont, ici, elles n'ont pas bénéficié probablement en raison de comorbidités ou de l'évolution de la maladie).

Le traitement chirurgical seul est une indication de « propreté », pour améliorer la qualité de vie (souvent âgées, tumeurs T4b), ce qui correspond aux options de tous les référentiels et guidelines.

Dans le groupe métastases osseuses, les patientes bénéficiant d'un traitement systémique premier puis opérées sont jeunes et ont peu de lésions métastatiques. Les indications

opératoires retrouvées sont la bonne réponse au traitement systémique premier, chez des patientes jeunes en bon état général avec une espérance de vie longue, ce qui correspond aux indications du référentiel.

La RTE seule est instaurée à des patientes avec un état général altéré et polymétastatiques. Ces patientes ont probablement bénéficié d'une irradiation locorégionale associée à une irradiation sur les sites métastatiques, mais nous n'avons pas relevé ces informations lors du recueil de données.

Les patientes traitées chirurgicalement puis avec un traitement systémique sont jeunes et ont peu de lésions métastatiques. Pour ces dernières, nous n'avons pas retrouvé d'indications opératoires clairement établies dans les dossiers.

Dans la grande majorité des cas, les indications opératoires répondent correctement aux référentiels et guidelines. Dans les études rétrospectives publiées, il existe un grand manque d'informations concernant les indications opératoires. Seules 3 études documentent leurs indications opératoires (28,30,34).

## **5.2 Procédure chirurgicale : mastectomie totale versus mastectomie partielle**

Dans notre étude, parmi les patientes opérées dans le groupe métastases viscérales, 23 l'ont été par mastectomie totale et 9 par mastectomie partielle. Dans le groupe métastases osseuses, 15 ont eu un traitement radical contre 6 un traitement conservateur. Le traitement conservateur est réservé aux tumeurs de petite taille ; le traitement radical, lui, est réservé aux chirurgies de « propreté », pour les grosses tumeurs ou après bonne réponse au traitement systémique premier. L'idée de fond est d'éviter une récurrence locale. Seulement deux patientes n'ont pas eu de curage axillaire associé.

Dans la littérature, la stratégie chirurgicale tient compte de la présentation de la tumeur primitive (26). Le traitement radical semble plus fréquent chez les patientes avec un seul site métastatique. Il semblerait qu'il existe une meilleure survie des patientes traitées par mastectomie radicale que partielle (44). Dans la méta-analyse de Harris (45), ce qui semble important, c'est l'exérèse tumorale en marges saines, améliorant la survie des patientes comparées à l'exérèse en marges non saines et aux patientes non opérées. Nous n'avons pas pu étudier ces critères devant l'importance des données manquantes.

Concernant le curage axillaire, il existe peu d'études sur le sujet. Il est difficile de démontrer si le curage axillaire seul est responsable d'une amélioration de la survie. Mais les études retrouvent une « tendance » à l'amélioration de la survie (44,29) surtout si la tumeur est réséquée en marges saines.

### **5.3 Analyse de la survie globale**

Dans le groupe métastases osseuses, après ajustement, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les patientes opérées et non opérées.

Nous avons réalisé un ajustement sur les variables significatives retrouvées entre les deux groupes chirurgie et non chirurgie (âge, statut OMS, nombre de lésions et la radiothérapie externe).

Dans le groupe métastases viscérales, après ajustement nous avons retrouvé une différence significative entre les patientes opérées et non opérées.

Nous avons réalisé un ajustement sur les variables significatives retrouvées entre les deux groupes chirurgie et non chirurgie (âge, type de tumeur, nombre de lésions et la radiothérapie externe) ainsi que sur la chimiothérapie première.

Ces résultats sont à interpréter avec précaution. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie résultats, la plupart des patientes opérées sont jeunes, en bon état général et présentent peu de lésions métastatiques. De plus, compte tenu de l'hétérogénéité des traitements et du faible effectif de la population, il est difficile de pouvoir prendre en compte ces résultats. Nous sommes surpris des résultats dans le groupe métastases osseuses. Il est possible que cela soit dû aux critères d'ajustement.

### **5.4 Analyse de la récurrence locorégionale**

L'absence de traitement chirurgical est significativement liée au risque de récurrence locorégionale dans le groupe métastases viscérales. Aucune étude rétrospective n'a déterminé si oui ou non une intervention chirurgicale antérieure est utile pour obtenir un contrôle local (41). À l'heure actuelle, il n'y a absolument pas de données corroborant l'affirmation selon laquelle « le traitement chirurgical du site primitif est utile car il améliore le contrôle local, même s'il n'améliore pas la survie globale ».

## 5.5 Etudes prospectives en cours

Les différents essais randomisés en cours sont résumés dans le tableau suivant :

Country	Trial number	Accrual period	n	Initial therapy	Radiotherapy	Primary endpoint
India	NCT00193778	2005-12	350	Adriamycin-cytosan	if indicated	Time to progression
Turkey	NCT00557986	2008-12	281	Surgery	For breast conservation	Survival
United States and Canada	NCT01242800	2011-16	368	Appropriate systemic therapy	Per standards for stage I-III	Survival
Netherlands	NCT01392586	2011-16	516	Surgery	For positive margins or palliation	2-yr survival
Austria	NCT01015625	2010-19	254	Surgery	Per standards for stage I-III	Survival
Japan	JCOG 1017	2011-16	410	Appropriate systemic therapy	No	Survival

D'après Shien *et al.*, World J Clin Oncol 2014

### **Tableau 14.** Essais prospectifs en cours et méthodologie

Les premiers résultats publiés ne sont pas en faveur d'un bénéfice de survie.

L'étude indienne (39) compare traitement systémique seul versus traitement systémique et traitement locorégional ; la survie sans progression chez les patientes opérées est moins bonne de manière significative que chez les patientes non opérées. D'après Shien (41), une des principales raisons est l'absence de traitement systémique après chirurgie. En effet, il n'y a pas eu de poursuite de la chimiothérapie après randomisation des patientes. Les traitements systémiques en fonction des sous-types de cancer n'ont pas été inclus dans le protocole : les patientes HER2+ n'ont pas bénéficié de thérapies ciblées. Tout ceci concorde dans le fait que la médiane de survie soit plus courte que dans les études Européennes et Américaines. D'après Lee (42), l'absence de thérapie ciblée chez les patientes HER2+ alors que cette thérapie améliore considérablement la survie de ce groupe de patientes interfère avec les résultats de l'étude. Comme l'a montré l'étude de Neuman *et al.* (43), les patientes opérées avec des récepteurs RH/RP positifs et/ou un statut HER2 surexprimé ont tendance à vivre plus longtemps suggérant le possible bénéfice des thérapies ciblées chez les patientes opérées. Par ailleurs, les métastases osseuses isolées ont été diagnostiquées uniquement à l'aide de la scintigraphie osseuse.

Dans l'étude turque (40), comparant traitement systémique versus traitement chirurgical suivi de traitement systémique, on retrouve également une tendance non significative à l'amélioration de la survie dans le groupe chirurgie versus groupe non chirurgie chez les patientes avec une métastase osseuse isolée (39.1 mois vs 32 mois,  $p=0.13$ ). La moitié des

patientes ayant des métastases osseuses isolées n'ont pas eu de biopsies osseuses afin de confirmer ce diagnostic.

Dans ces deux études, seul un sous-groupe limité de patientes présentant des métastases osseuses solitaires semblait profiter de la chirurgie, tandis que les patientes avec des métastases multiples viscérales ont montré un plus mauvais pronostic avec la chirurgie initiale. Cependant, ces essais présentent des biais (sélection des patientes, preuve histologique...), les effectifs sont faibles, et le temps de suivi peu important.

D'autres études prospectives et une meilleure sélection des patientes sont nécessaires pour répondre à plusieurs questions : Quel est le rôle du traitement chirurgical ? A qui s'adresse t'il ? A quel moment doit-il être réalisé ?

### **5.6 Limites de notre étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique réalisée au sein de l'ICL sur une période « longue » compte tenu de l'évolution des moyens thérapeutiques en oncologie médicale avec l'avènement de thérapies ciblées et en radiothérapie avec la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

Le recueil de données a été réalisé sur dossiers, de ce fait, il existe des données manquantes impossibles ou très difficiles à récupérer. L'effectif est limité, mais honorablement comparable aux séries rétrospectives unicentriques déjà publiées.

Si les groupes thérapeutiques sont nombreux, ils reflètent la diversité des situations rencontrées et rendent difficile une interprétation sans équivoque des résultats. Cette observation justifie les discussions lors des réunions de concertation pluridisciplinaire au cours desquelles le chirurgien doit estimer le bénéfice qu'il peut apporter et à quel moment il doit opérer. En pratique, il n'y a que peu de discussion pour une maladie oligométastatique osseuse dont l'espérance de vie est longue et le risque d'une évolution locale bien réel. La décision est plus difficile s'il existe des métastases viscérales où l'espérance vie est plus courte ; doit-on imposer une amputation du sein sans améliorer par là-même le pronostic ? Dans tous les cas, la justification de la proposition de la RCP doit être tracée et le compte rendu opératoire doit explicitement motiver l'indication.

Notre étude ne fait que soulever la difficulté de faire des groupes homogènes dans lesquels la seule variable serait l'intervention chirurgicale. On peut donc être réservé quant à la possibilité d'obtenir un jour une réponse statistiquement significative sur l'intérêt ou non de la chirurgie, en particulier lors d'une maladie métastatique viscérale.

## 6. Conclusion

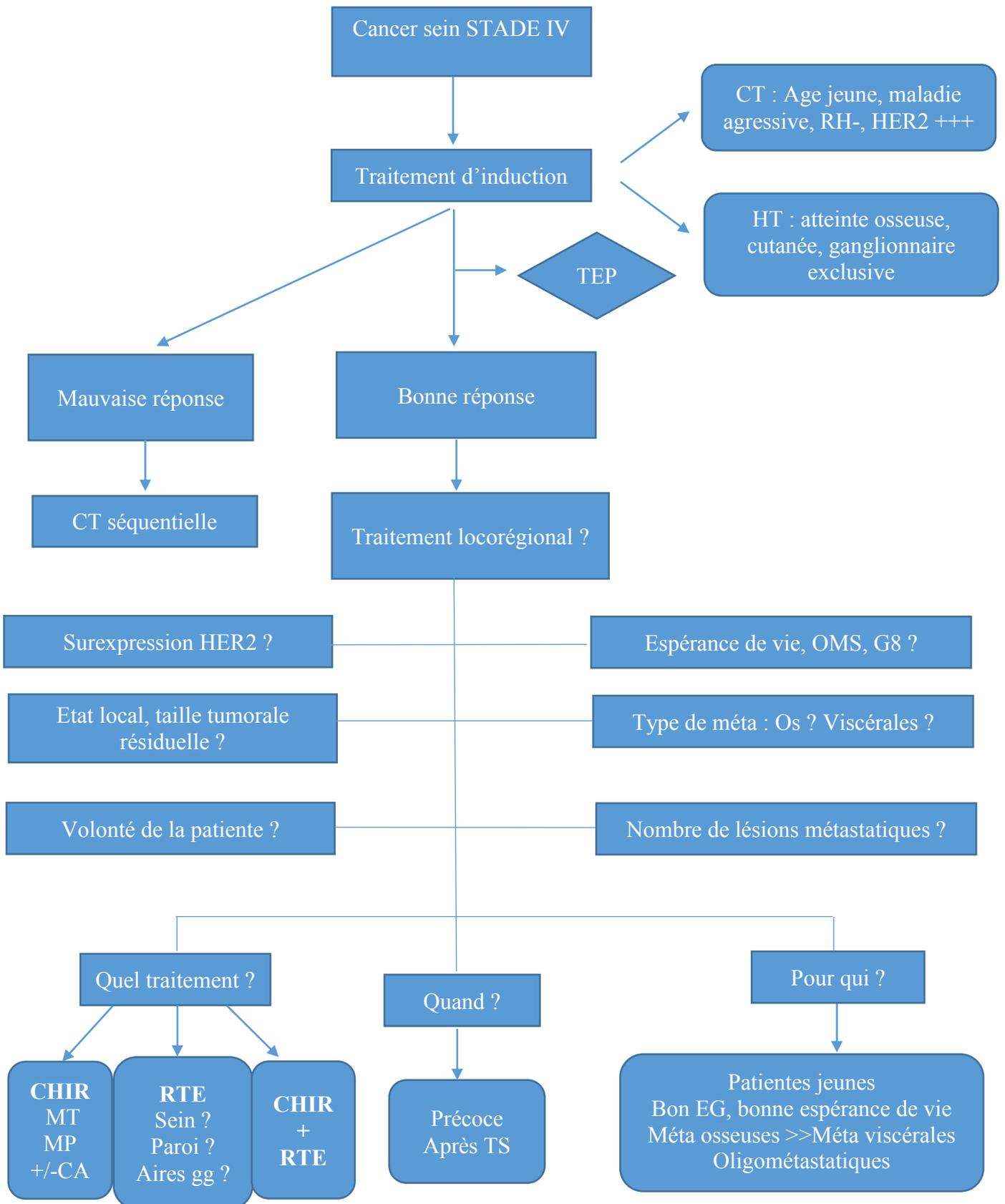
Le traitement chirurgical dans les cancers du sein d'emblée métastatiques a pour objectif premier de pallier aux complications des tumeurs localement avancées (hémorragies, ulcérations, douleurs...) afin d'améliorer la qualité de vie des patientes. Les diverses études rétrospectives n'ont pas retrouvé de bénéfices en terme de survie chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement locorégional par rapport à celles qui n'en ont pas bénéficié. Cependant ces études sont sujettes à de nombreux biais méthodologiques, lié au fait que les cancers du sein métastatiques sont caractérisés par une vaste hétérogénéité clinique et thérapeutique, parfois au sein d'un même sous-groupe.

Les premiers résultats de deux études prospectives ne retrouvent pas de bénéfice de survie chez les patientes randomisées dans le groupe traitement locorégional. Seul un sous-groupe de patientes avec métastase osseuse isolée semble gagner une amélioration en terme de survie, rejoignant des résultats de certaines études rétrospectives.

Le rôle de la chirurgie d'exérèse et ses indications restent encore à éclaircir. Il semble important que la première étape du traitement comporte un traitement systémique à poursuivre si la patiente est répondeuse afin de stabiliser la maladie métastatique à distance. Le traitement local pourrait être alors envisagé secondairement soit de principe soit si la tumeur progresse localement.

L'essor des thérapies ciblées a permis d'élargir l'éventail de l'arsenal thérapeutique. Le recours à l'analyse du profil génomique tumoral, en identifiant des gènes susceptibles de répondre ou non à une thérapie spécifique, bouleversera les prises en charge. Ainsi, une nouvelle ère s'ouvre, tendant vers une médecine « personnalisée », dans laquelle la place du traitement locorégional risque de changer et devra être redéfinie. Ce progrès compliquera l'analyse car les ressources thérapeutiques seront plus nombreuses, les patientes devraient survivre plus longtemps et la place de la chirurgie changera. Ainsi, une espérance de survie plus longue pour des patientes porteuses de métastases viscérales augmenterait le risque d'une réévolution locale sur la tumeur laissée en place ; il serait logique d'opérer.

## Proposition de schéma thérapeutique



## 7. Bibliographie

1. Welch DR. Do we need to redefine a cancer metastasis and staging definitions ? *Breast Dis.* 2006-2007 ;26 :3-12.
2. Histoire de la notion de cancer. Eric Barthelmé, Société française d'Histoire de la médecine. 1981
3. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev.* 1989 Aug ;8(2) :98-101.
4. Le cancer du sein métastatique- Définitions actuelles, épidémiologie, présentations cliniques. E.Luporsi
5. Gray JW. Evidence emerges for early metastasis and parallel evolution of primary and metastatic tumors. *Cancer Cell.* 2003 Jul ;4(1) :4-6.
6. Talmadge JE. Clonal selection of metastasis within the life history of a tumor. *Cancer Res.* 2007 Dec 15 ;67(24) :11471-5
7. Cancer du sein en situation métastatique. Compte rendu du cours supérieur francophone de cancérologie- Saint-Paul-de-Vence, 2010
8. Braun S, Kentenich C, Janni W, Hepp F, de Waal J, Willgeroth F, Sommer H, Pantel K. Lack of effect of adjuvant chemotherapy on the elimination of single dormant tumor cells in bone marrow of high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000 Jan ;18(1) :80-6.
9. Lebret T, Méjean A. Physiopathologie de la métastase : du primitif au secondaire. *Prog en Urologie.* 2008, Supl.7, S147-S155
10. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7 ;100(1) :57-70.
11. Harris AL. Hypoxia—a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002;2 (1): 38-47
12. Thompson EW, Newgreen DF, Tarin D. Carcinoma invasion and metastasis : a role for epithelial-mesenchymal transition ? *Cancer Res.* 2005 Jul 15 ;65(14) :5991-5.
13. De Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol* 2003; 200(4):429-47
14. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases : balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med.* 1995 Feb ;1(2) :149-53.

15. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer*. 2007 Nov ;7(11) :834-46
16. A Vincent-Salomon, F C Bidard, J Y Pierga. Bone marrow micrometastasis in breast cancer: review of detection methods, prognostic impact and biological issues. *J Clin Pathol* 2008;61:570–576.
17. [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) . Incidence et mortalité estimées des cancers chez la femme en France métropolitaine en 2012
18. [www.has.fr](http://www.has.fr)
19. Cancer survival and incidence from Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program 2005.
20. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. : Breast cancer with synchronous metastases: Trends in survival during a 14-year period. *J Clin Oncol* 2004; 22:3302–3308.
21. [www.oncologik.fr/.../Interregion:Sein\\_\(principes\\_de\\_prise\\_en\\_charge\)](http://www.oncologik.fr/.../Interregion:Sein_(principes_de_prise_en_charge))
22. ESO-ESMO : 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast* 23 (2014) 489-502
23. NCCN Guidelines - Version 3.2015 Breast Cancer
24. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer.  
*N Engl J Med* 347: 1227-32
25. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. (2002) Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1233-41
26. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer ? *Surgery*. 2002;132:620-626
27. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2187-2194
28. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6):776-782.
29. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2743-2749.

30. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3345-3351.
31. 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;15(12):3384-3395.
32. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(11):1146-1151
33. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(1):7-12.
34. 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;116(5):1226-1233
35. Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, et al. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(6):1893-1899.
36. Budd GT, Cristofanilli M, Ellis MJ, Stopeck A, Borden E, Miller MC, Matera J, Repollet M, Doyle GV, Terstappen LW, et al. Circulating tumor cells versus imaging--predicting overall survival in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 ;12:6403-6409.
37. Sinha P, Clements VK, Ostrand-Rosenberg S. Reduction of Myeloid-Derived Suppressor Cells and Induction of M1 Macrophages Facilitate the Rejection of Established Metastatic Disease. *Cancer Immunol Immunother.* 2005 ; vol. 174 no. 2 636-645
38. Morrow M . Improved survival in metastatic breast cancer following total excision of the primary tumor. 2007. *Nat Clin Pract Oncol* 4: 14-5
39. Badwe R, Parmar V, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Siddique S, Navale A, Budrukkar A, Mitra I, Gupta S. San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S2-02. San Antonio, USA, 2013
40. 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, Dagoglu T, Uzunkoy A, Dulger M, Koksal N, Cengiz O, Gulluoglu B, Unal B, Atalay C, Yildirim E, Erdem E, Salimoglu S, Sezer A, Koyuncu A, Gurleyik G, Alagol

H, Ulufi N, Berberoglu U, Kennard E, Kelsey S, Lembersky B. San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S2-03. San Antonio, US, 2013

41. Shien T, Doihara H. Resection of the primary tumor in stage IV breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014 May 10; 5(2): 82-85
42. Lee T, Isaacs C. Treatment of primary breast tumors in de novo metastatic breast cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2014 December ; vo 12 : 820-827
43. 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;116(5):1226-1233
44. McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A, Meade T, Cox CE, Khakpour N. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am J Surg*. 2009 Oct;198(4):511-5
45. Harris E, Barry M, Malcolm RK: Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2828–2834.

## 8. Annexes

### Adénopathies (examen clinique, préthérapeutique) : N

- NX** Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (exemple: exérèse antérieure)
- N0** Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
- N1** Ganglion(s) axillaire(s) homolatéral(aux), mobile(s) métastatique(s)
- N2** Ganglions axillaires homolatéraux métastatiques fixés entre eux ou à d'autres structures ou ganglions mammaires internes homolatéraux métastatiques\*, en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable.
- N2a** Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures
- N2b** Ganglions mammaires internes homolatéraux métastatiques\* et absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable
- N3** Ganglion(s) sous-claviculaire(s) homolatéral(aux) métastatique(s), ou ganglion(s) mammaire(s) interne(s) homolatéral(aux) métastatique(s)\* et métastase ganglionnaire axillaire, ou ganglion(s) sus-claviculaire(s) homolatéral(aux) métastatique(s) avec ou sans métastase axillaire ou mammaire interne:
- N3a** Ganglion(s) sous-claviculaire(s) et axillaire(s) homolatéraux métastatiques
- N3b** Ganglion(s) mammaire(s) interne(s) et axillaire(s) homolatéraux métastatiques
- N3c** Ganglion(s) sus-claviculaire(s) homolatéral(aux) métastatique(s)

\* détectés cliniquement ou par imagerie (à l'exception de la lymphoscintigraphie)

### Taille tumorale (T= pT)

- pTx** taille tumorale indéterminée
- pT0** pas de tumeur primitive retrouvée
- pTis** in situ seul (CCIS ou CLIS) ou Paget sans tumeur décelable
- pT1** ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- pT1mic** microinvasion < 0.1 cm
- pT1a** > 0.1 et ≤ 0.5 cm
- pT1b** > 0.5 et < 1 cm
- pT1c** > 1 cm et < 2 cm
- pT2** > 2 cm et < 5 cm
- pT3** > 5 cm
- pT4a** extension à la paroi thoracique
- pT4b** extension cutanée induisant œdème (peau d'orange), ulcération, nodules de perméation du même sein
- pT4c** a + b
- pT4d** inflammatoire

### Adénopathies (anatomopathologie, post opératoire) : pN

- pNx** état ganglionnaire inconnu
- pN0** pas de métastase ganglionnaire loco-régionale
- pN0 (i-)** absence de cellules isolées
- pN0 (i+)** présence de cellules isolées
- pN1mi** micrométastase (> 0.2 mm, < 2 mm)
- pN1** 1-3 N+ axillaires ou CMI avec atteinte microscopique de celle-ci détectée par GS mais pas cliniquement apparente
- pN2** 4-9 N+ ou atteinte clinique de la CMI en l'absence de N+ axillaire
- pN3** > 10 N+ ou métastases sous-claviculaires ou CMI clinique + axillaire +, ou axillaire > 3 N+ avec CMI micro, ou sus-claviculaire homolatéral

### Métastases

- Mx** renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0** pas de métastases à distance
- M1** présence de métastase(s) à distance

## Annexe 1. Classification TNM – pTNM (Source : ONCORIF)

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

**Annexe 2. Score de performance OMS**

Items		Réponses possibles (score)
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère
		1 : anorexie modéré
		2 : pas d'anorexie
B	Prete récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3kg
		1 : ne sait pas
		2 : perte de poids entre 1 et 3kg
C	Motricité	3 : pas de perte de poids
		0 : du lit au fauteuil
		1 : autonomie à l'intérieur
E	Problèmes neuro-psychologiques	2 : sort du domicile
		0 : démence ou dépression sévère
		1 : démence ou dépression modérée
F	Indice de masse corporelle	2 : pas de problème psychologique
		0 : IMC < 18,5
		1 : IMC = 18,5 à IMC < 21
		2 : IMC = 21 à IMC < 23
H	Prend plus de 3 médicaments	3 : IMC ≥ 23
		0 : oui
		1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleur ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne
		0,5 : ne sait pas
		1 : aussi bonne
		2 : meilleure
Âge		0 : > 85
		1 : 80-85
		2 : < 80
Score total		0 - 17

**Test G8 considéré comme anormal si G8 ≤ 14 => évaluation gériatrique recommandée**

Ani

### Annexe 3. Score G8 (The ONCODAGE project – P. Soubeyran, ASCO Annual Meeting 2011)

VU

NANCY, le 02/10/2015  
Le Président de Thèse

NANCY, le 06/10/2015  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur François GUILLEMIN**

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 8060

NANCY, le 08/10/2015

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,  
*Par délégation le Vice-Président*

**Martial DELIGNON**



---

## Résumé

Introduction : 6% des cancers du sein sont d'emblée métastatiques au primo diagnostic. La prise en charge thérapeutique est palliative et la résection du site tumoral primitif demeure source de débats dans la littérature. Les objectifs de cette étude sont de comparer les caractéristiques démographiques et tumorales des patientes présentant des métastases osseuses (Mos) versus métastases viscérales (Mvisc) et de tenter de préciser les indications chirurgicales chez les patientes opérées. L'objectif secondaire est de préciser l'intérêt du traitement chirurgical dans les récurrences locorégionales en fonction des deux groupes.

Matériel et méthode : nous avons sélectionné rétrospectivement toutes les patientes présentant un cancer du sein au stade IV au primo diagnostic entre 2000 et 2007 à partir de notre base de données (Registre) à l'ICL. Les caractéristiques démographiques et tumorales ont été relevées ainsi que les informations relatives au traitement chirurgical.

Résultats : 210 patientes ont été incluses, 67 dans le groupe Mos et 143 dans le groupe Mvisc. Les groupes étaient comparables pour l'âge et le statut OMS. Le groupe Mvisc présentait des tumeurs localement plus avancées (T4 : 55.5%, N3 : 21.7%). Il existe plus de patientes oligométastatiques dans le groupe Mos (28.4 %). Le traitement de première ligne est dominé par l'hormonothérapie dans le groupe Mos (30.3 %) et la chimiothérapie dans le groupe Mvisc. Il y a plus de chirurgie première dans le groupe Mos (23.3 %). L'absence de traitement chirurgical est significativement liée au risque de récurrence locorégionale dans le groupe Mvisc.

Conclusion : Les stratégies thérapeutiques concernant la résection de la tumeur primitive restent à définir et les essais randomisés en cours pourront peut-être nous permettre de répondre à cette question.

---

## **Surgical Removal of Primary Breast Tumor in de Novo Metastatic Breast Cancer : Should be done ?**

---

THÈSE de MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015  
Gynécologie – Obstétrique

---

**MOTS CLEFS** : Cancer du sein métastatique, stade IV, tumeur primitive, chirurgie, contrôle local, survie

---

### **UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

---