

INSTITUT SALAH AZAÏZ *معهد صالح عزيز*

LES SITUATIONS PARTICULIÈRES DU TRAITEMENT LOCO-RÉGIONAL

CONCEPT DE TUMEUR INFLAMMATOIRE EXPÉRIENCE TUNISIENNE

Pr K Rahal. & Coll

Institut Salah Azaïz, Tunis, Tunisie

*35^{es} Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie mammaire
Montpellier 13-15 Novembre 2013*

Introduction I



- Particularité **tunisienne** ? maghrébine ?
- Les années 70-80 par une fréquence élevée en Tunisie et dans les pays du maghreb : **50%**
- Pathologie rare pays occidentaux : **1 à 6 %**
- Susciter l'intérêt de plusieurs équipes
- Travaux de recherche ++

Introduction II



- **Entité anatomo-clinique particulière**
- **Définition controversée**
- **Mauvais pronostic (30% M+ et 46 à 100% N+)**
- **traitement multi-disciplinaire par excellence**

- **Epidémiologie**
- **Place de la chirurgie ?**

Cancer du sein inflammatoire

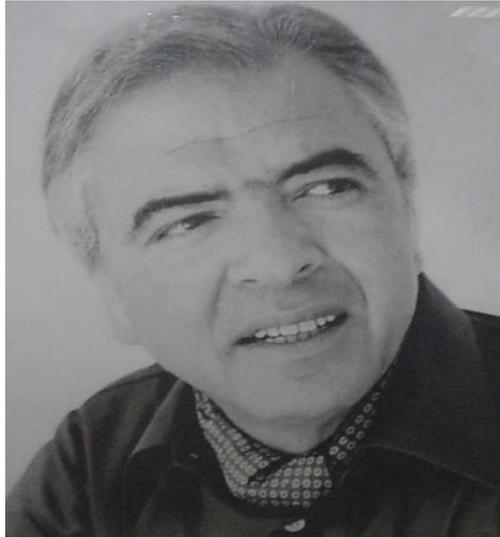


معهد صالح عزيز
INSTITUT SALAH AZAIZ

EPIDEMIOLOGIE

Particularité tunisienne?

Cancer du sein inflammatoire : particularité tunisienne?



Pr Najib Mourali
Institut Salah Azaiez
Premier directeur 1969-88
1928-2004

- Hommage à son travail de pionnier
- Création de l'institut Salah Azaiz
- Instauration de l'esprit de prise en charge multidisciplinaire
- Intérêt prononcé pour les CSI ou « Rapidly Progressing Breast Cancer »
- Collaboration internationale multiculturelle (I.GustaveRoussy; National Cancer Institute; Istituto Nazionale dei Tumori.....)
- *Plus de 30 publications indexées sur le sujet*

Cancer du sein inflammatoire : *particularité tunisienne?*



- 1^{ère} publication : *Tabbane F, Mourali et al* dans **Cancer en 1977 en utilisant la classif. PEV**

CLINICAL AND PROGNOSTIC FEATURES OF A RAPIDLY PROGRESSING BREAST CANCER IN TUNISIA

F. TABBANE, MD,* L. MUENZ, PhD,† M. JAZIRI, MD,* M. CAMMOUN, MD,* S. BELHASSEN, MD* AND N. MOURALI, MD*
Cancer 40:376-382, 1977.

Pevo	<i>Absence de poussée évolutive manifeste.</i>
Pev1	<i>Formes ayant doublé de volume en moins de 6 mois*.</i>
Pev2	<i>Formes avec signes inflammatoires localisés à une partie du sein.</i>
Pev3	<i>Généralisation des signes à l'ensemble du sein</i>

Cancer du sein inflammatoire



معهد صالح عزيز
INSTITUT SALAH AZAIZ



Cancer du sein inflammatoire



معهد صلاح عزيز
INSTITUT SALAH AZAIZ



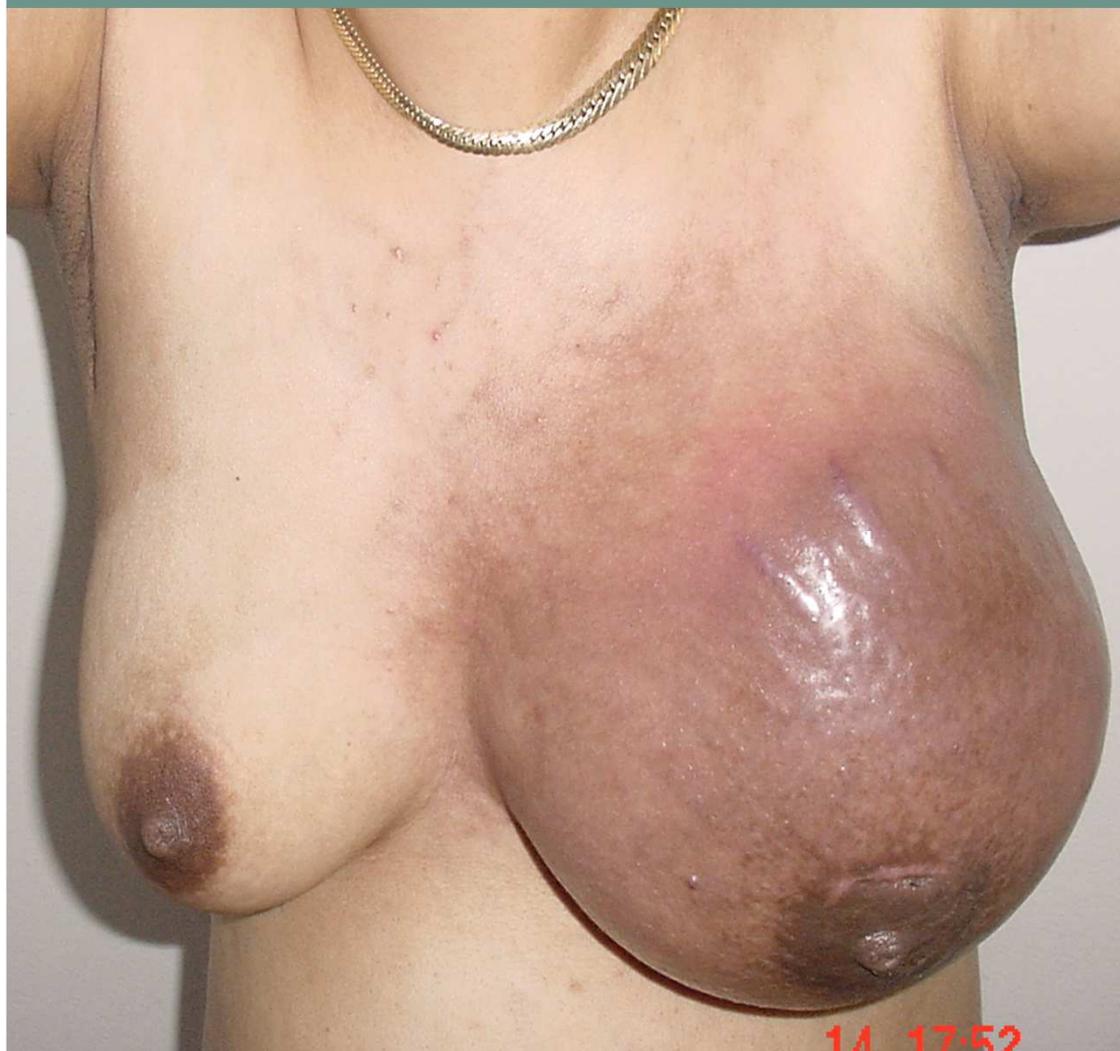
Cancer du sein inflammatoire et grossesse



معهد صالح عزيز
INSTITUT SALAH AZAIZ



Cancer du sein inflammatoire et grossesse



Cancer du sein inflammatoire : *particularité tunisienne?*



- 1^{ère} publication : *Tabbane F, Mourali et al* dans *Cancer* en 1977 en utilisant la classif. PEV

Sur 581 patientes traitées entre 1969 et 1974, **58,9%** étaient Pev+

Cancer du sein inflammatoire : *particularité tunisienne?*



- Plusieurs publications ultérieures : *Mourali et al* (1978), *Mourali et al* (1980), *Levine et al* (1981) ont tenté d'expliquer ce taux

I *Int. J. Cancer: 27, 611-615 (1981)*

F
I STUDIES ON THE ROLE OF CELLULAR IMMUNITY
AND GENETICS IN THE ETIOLOGY OF RAPIDLY PROGRESSING
BREAST CANCER IN TUNISIA

N
B P.H. LEVINE¹, N. MOURALI², F. TABBANE², J. LOON³, P. TERASAKI³, P. TSANG⁴ and J.G. BEKESI⁴

Cancer 46:2741-2746, 1980.

Cancer du sein inflammatoire : *particularité tunisienne?*



- En 2006, revue série CSI

- **Inflammatory Breast Cancer in Tunisia:
Reassessment of Incidence and
Clinicopathological Features**

- *Hamouda Boussen, Hatem Bouzaiene, Jamel Ben Hassouna, Amor Gamoudi,
Farouk Benna. and Khaled Rahal*
Seminars in Oncology, Vol 35, No 1, February 2008, pp 17-24

2 périodes – 3 séries 419 Patientes



1^{ère} période

1975-1981 :
Classification
PEV2/PEV3

Selon TNM UICC éd.88

T4b
Série A : 126 cas

T4d
Série B: 175 cas

2^{ème} période

1990-1996 :
T4d
Série C : 118 cas

Conclusion



- Toutes les tumeurs **Pev3** et seulement une petite partie des tumeurs Pev2 sont des tumeurs réellement inflammatoires **T4d**.
- Le reste des tumeurs **Pev2** serait plutôt des tumeurs **T4b**

Épidémiologie du cancer du sein en Tunisie



Répartition selon Pev/ T4d

	A 69-74	B 75-80	C 81-86	D 92-95	E 1998	F 1999	G 2000	H 2001	I 2009
Pev+/T4d	42,5	48,5	40	10	7,6	8	9	10	5,9

Cancer du sein inflammatoire



Traitement loco-régional

Évolution du Traitement :



- **Chirurgie seule** est associée à un taux élevé de rechutes locales (**50%**) et une survie à 5 ans : 0-10%. Elle aggrave même le pronostic
- **La radiothérapie seule** a permis d'améliorer le contrôle local sans influencer la survie globale qui est restée très mauvaise (médiane de survie de 3 à 33 mois) et un taux de survie à 5 ans < 10%
- **L'association** de la chirurgie à la radiothérapie a permis d'améliorer le contrôle loco-régional sans allonger la survie (survie à 5 ans : 0 à 20%)

Évolution du Traitement



- Avènement de la **chimiothérapie d'induction** dans les **années 70**
- Amélioration du **contrôle local** et du taux de **survie**
- Stratégie **multimodale** : chimiothérapie première et/ou chirurgie et/ou radiothérapie, avec ou sans chimiothérapie adjuvante et hormonothérapie selon l'expression des récepteurs hormonaux.

Auteurs (Année)	Nb	traitement	Suivi (mois)	Médiane de survie (mois)	SG	SSR
Pawlicki (1983)	13	CT+S+RT +CT	NA	NA	62%	39%
Brun (1988)	11	CT + RT + S+ CT	NA	37	36%	18%
Fields (1981)	37	CT + S + RT + CT	30	44	48%	37%*
Toms (1989)	61	CT + S + RT + CT	36	NA	35%	
Koh (1990)	23*** 43	CT+ S + RT+CT	56	38 51	30% 48%	22% 31%
Mailosel (1990)	43	CT+ S + RT + HT	NA	46	75%	48%
Pisanski (1992)	36	CT/RT + S + CT	30	NA	34%	24%
Fein (1994)	33	CT + RT + S	24	NA	NA	50%
Perez (1994)	86	CT + S + RT	NA	NA	38%	40%
Colozza (1996)	10	CT + S + CT/RT	72	22	35%	NA
Harris (2003)	52	CT + RT + S	60	62	56%	49%
TOTAL	414				46%	40%

Historique

- La chirurgie était proscrite et même contre indiquée dans le traitement des cancers inflammatoires en Pev (IGR)
- Plusieurs équipes ont mené des études pour introduire la chirurgie dans la séquence thérapeutique
- D'abord en comparaison à la radiothérapie après chimio d'induction
- Puis en association à la radiothérapie

Place de la chirurgie



Parmi les études qui ont comparé la radiothérapie à la chirurgie après chimiothérapie :

- **Mourali** en 1982 a publié une étude portant sur 112 CSI (jan.77-juin79); CT d'induction, 88 ont été randomisées CH vs RT:

⇒ Aucune différence n'a été observée entre ces deux modalités thérapeutiques si l'on considère

Br. J. Cancer (1982) 45, 367

PRELIMINARY RESULTS OF PRIMARY SYSTEMIC CHEMOTHERAPY IN ASSOCIATION WITH SURGERY OR RADIOTHERAPY IN RAPIDLY PROGRESSING BREAST CANCER

N. MOURALI*, F. TABBANE*, L. R. MUENZ†, J. BAHY*, S. BELHASSEN*,
L. S. KAMARAJU† AND P. H. LEVINE†

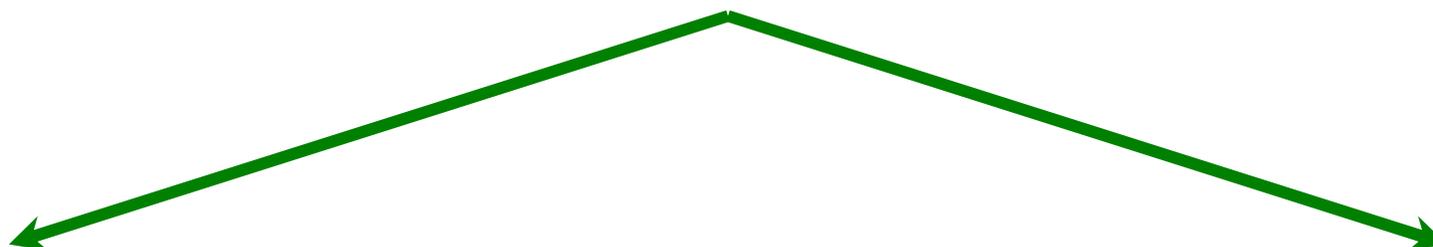
Protocole thérapeutique



Cancer inflammatoire / Pev2-Pev3 / T4d



Preuve Histologique de Malignité



N1/M0

3 CT

Patey

3 CT

RT

HT

N2/N3/M+

CT

RT

HT

Résultats thérapeutiques

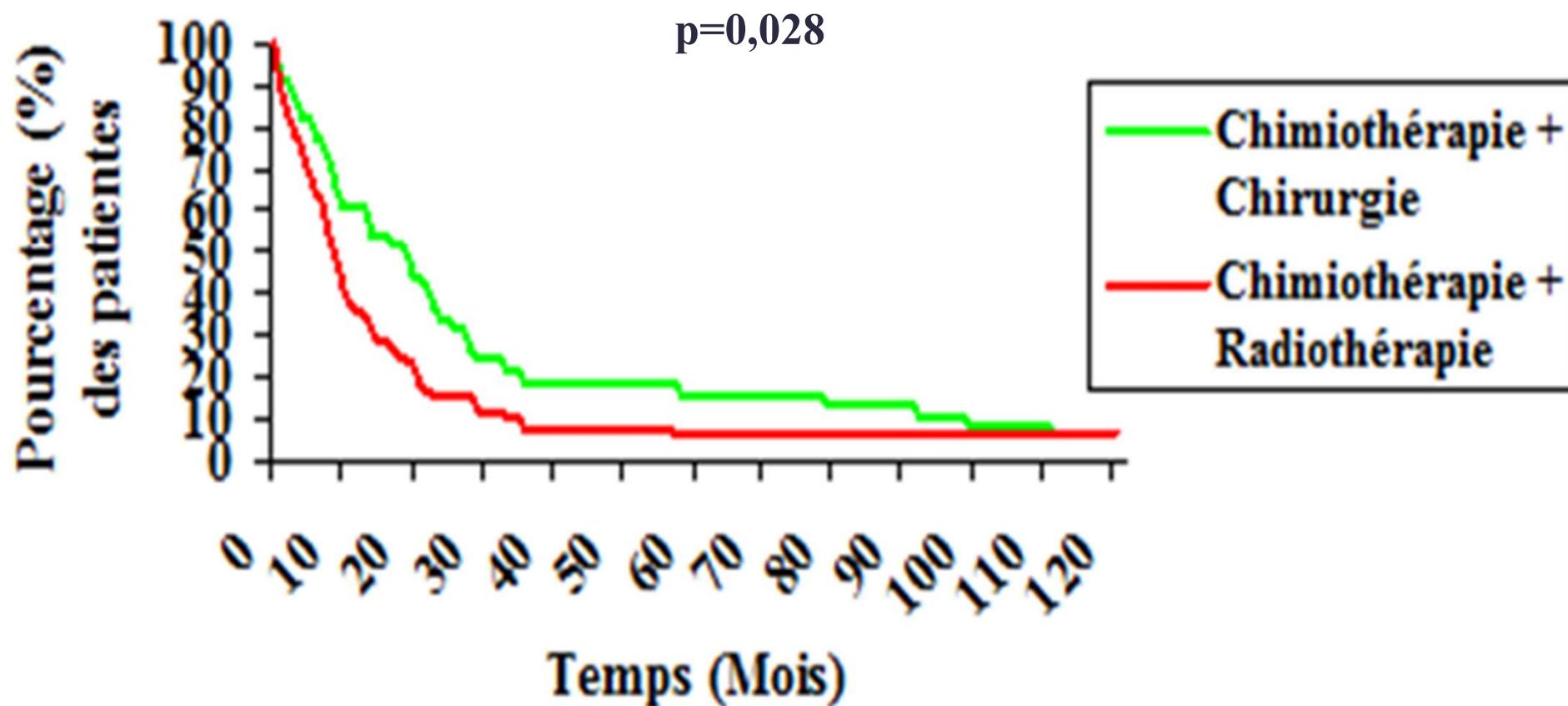


- **Traitement loco-régional après CNA :**
 - Chirurgie : 45%
 - RT : 21%
 - **Traitement non terminé : 34%**

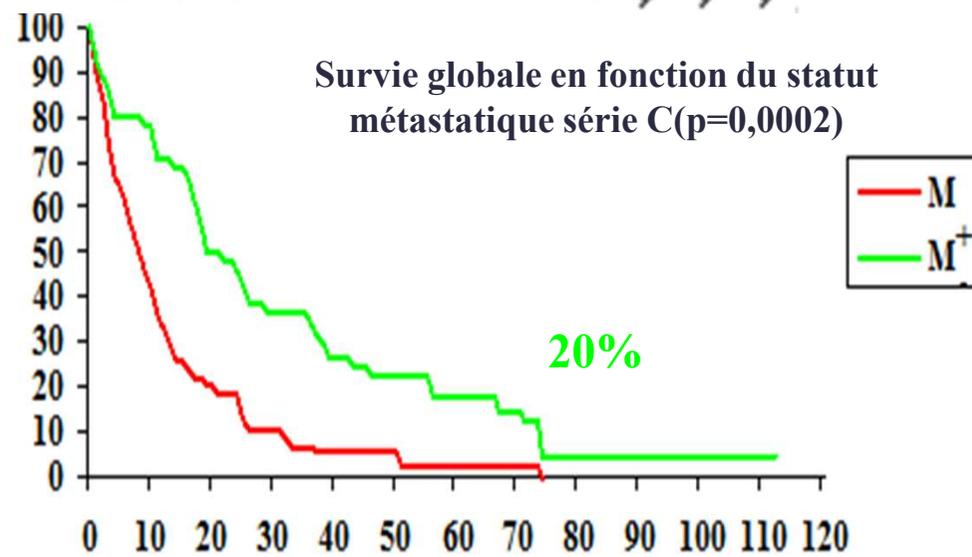
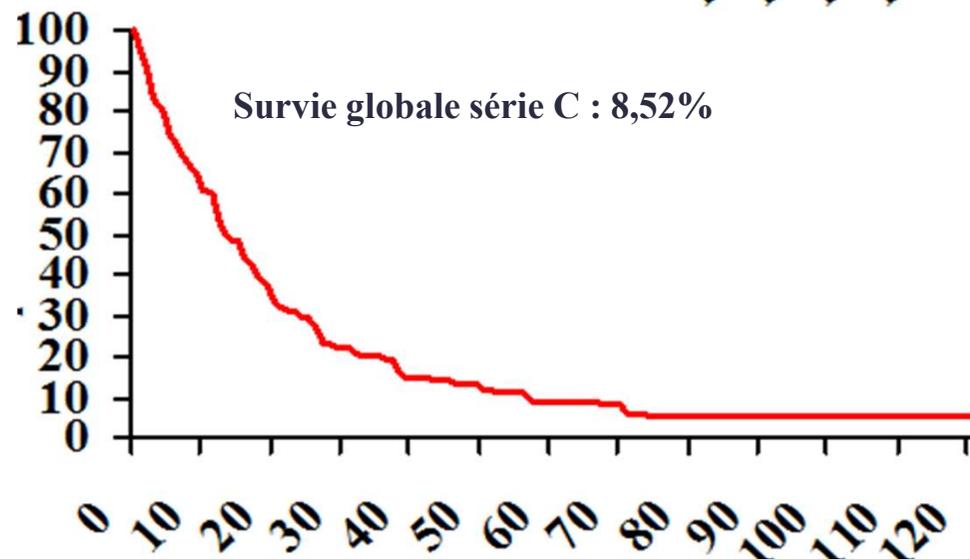
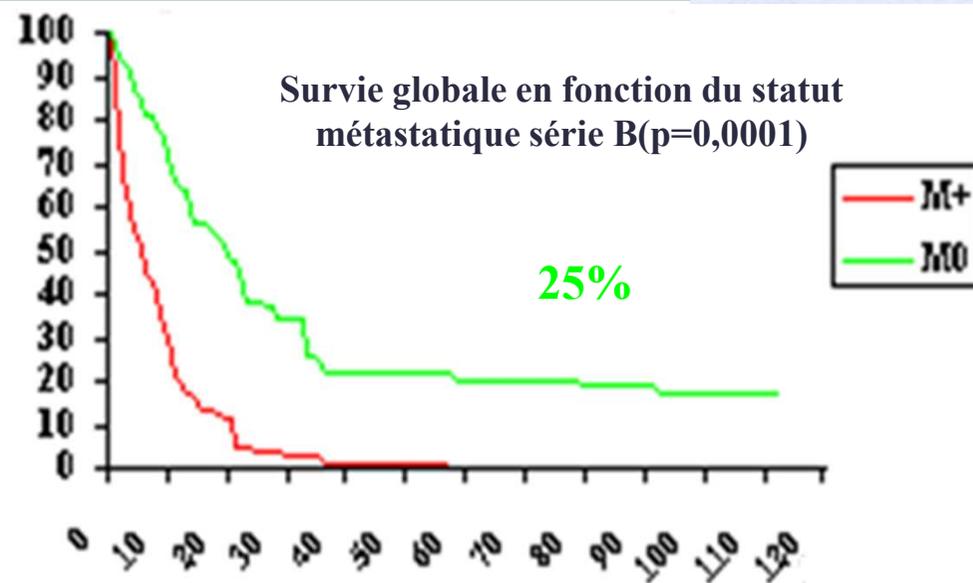
- **Traitement Médical :**
 - Chimiothérapie : 37%
 - Hormonothérapie : 55%

Résultats thérapeutiques

- Étude comparative de survie : CT+CH vs CT+RT



Résultats : survie



Place de la chirurgie



	N	SG	SSR	Conclusion
<i>Chevalier (Rouen, France, 1992)</i>	83	NS	NS (mais tendance en faveur de la Chirurgie)	La chirurgie offre un meilleur contrôle local
<i>Perez (Missouri, 1994)</i>	179	-	<0,01	Chirurgie=facteur pronostic
<i>Flemming (MD Anderson, USA, 1997)</i>	178	-	0,015	
<i>Panades (Canada, 2005)</i>	485	0,05	0,001	En analyse multivariée, la mastectomie est liée à la SSRL
<i>Gonzalez-Angulo (MD Anderson, USA, 2007)</i>	398	0,002	NS	
<i>Abrous-Anane (Institut Curie, 2011)</i>	232	NS	0,04	Bénéfice plus marqué en cas de réponse clinique complète ou partielle

Place de la chirurgie



- La **mammectomie de rattrapage** après chimiothérapie et radiothérapie exclusive donne de **mauvais résultats**, avec un taux de rechutes locales très élevé*

⇒ Intérêt de la chirurgie de première intention

**Chevalier et al. Bull Cancer 1989*

**Sener et al. Surg Gynecol Obstet 1992*

● Avantages de la chirurgie :

- La chirurgie permet une **évaluation** fiable de la **réponse à la chimiothérapie** : valeur pronostique +++
- **Éradication** d'éventuels résidus
- Améliore le **contrôle local**, la **SSR** et la **SG** +++

**Shalfer et al. Cancer 1987*

**Singletary et al. Word J Surg 1994*

**Singletary. Sem Oncol 2008*

Place de la chirurgie



- **Inconvénients de la chirurgie:**
 - Conséquences de la mammectomie sur **l'image corporelle**
 - Possibilité de **retard** au traitement
 - **Complications** de la chirurgie

Place de la chirurgie



Complications de la mastectomie pour CSI :

Auteurs	n	Infections	Nécroses et retard de cicatrisation	Œdème du MS	Retard au ttt
<i>Sauter*</i>	17	7	7	2	4
<i>Knight**</i>	18	3	4	-	-

**Sauter et al Word J Surg 1993*

***Knight et al. Surgery 1986*

Indications de la chirurgie?



- Patientes **Non Métastatiques M0**
- En cas de **réponse clinique complète ou partielle** (disparition des signes inflammatoires)
- **Thoms et al*** : le taux de contrôle local à 5 ans:
 - En cas de **non réponse** **33%**
 - Réponse **partielle** **68%**
 - En cas de **réponse clinique complète** **89%**
- Cette chirurgie doit passer en marges saines +++

**Thoms et al. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1989*

Quel type de chirurgie?



- Standard : mastectomie radicale

Recommandations du panel d'expert

- **Quelle est la place du traitement conservateur?**

- Le traitement conservateur n'a pas de place dans le

International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment

International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment

S. Dawood¹, S. D. Merajver², P. Viens³, P. B. Vermeulen⁴, S. M. Swain⁵, T. A. Buchholz⁶, L. Y. Dirix⁷, P. H. Levine⁸, A. Lucci⁹, S. Krishnamurthy¹⁰, F. M. Robertson¹¹, W. A. Woodward⁶, W. T. Yang¹², N. T. Ueno¹³ & M. Cristofanilli^{14*}

The only method of definitive surgery to be offered to women with

IBC following preoperative systemic treatment is a modified radical mastectomy.

Place du traitement conservateur



- **Tewari et al*** : Critères de conservation après CNA pour cancers du sein localement évolués incluant les T4 :
 - T<4cm
 - Absence de microclacifications diffuses
 - Pas d'envahissement cutané
 - N0,N1
 - **Pas d'extension au derme**
 - Pas de contre-indication à la RT

Place du traitement conservateur



- **Dans l'étude NOAH*** (CNA associant Trastuzumab pour les cancers du sein localement avancés et inflammatoires) :
- **Chirurgie conservatrice en cas de disparition de l'œdème ou de la peau d'orange**
- **Taux de conservation dans le groupe Trastuzumab : 23% vs 13% dans le groupe CT seule, sans augmentation du taux de récurrence locale**

Recommandations du panel d'expert

IBC [57]. The panel members agreed that the only method of definitive surgery to be offered to women with IBC following preoperative systemic treatment is a modified radical mastectomy. A skin sparing mastectomy approach is contraindicated and breast-conserving approaches may only be attempted within the context of a clinical trial.

1
5
0

L. Y. Dirix¹, P. H. Levine², A. Lucci³, S. Krishnamurthy¹⁰, F. M. Robertson¹¹, W. A. Woodward⁹, W. T. Yang¹², N. T. Ueno¹³ & M. Cristofanilli^{14*}

Ganglion sentinelle



- Le CSI semble être une **contre-indication** à cause du blocage des voies lymphatiques par des emboles tumoraux, ce qui empêche la progression du bleu ou du radio-isotope
- Très peu de séries avec de très faibles effectifs *
 - Taux d'identification : **70%** (> 95%)
 - Faux négatifs : **40%** (< 3%)

**Stearns et al. Ann Surg Oncol 2002
Hidar et al. IntJ Surg 2009*

Ganglion sentinelle



Recommandations du panel d'expert

review
the affected skin of the involved breast. Current data also indicate that sentinel lymph node biopsy is not a reliable method of assessing axillary lymph nodes among women with IBC [57]. The panel members agreed that the only method of

Annals of Oncology 22: 515–523, 2011
doi:10.1093/annonc/mda345

S. Dawood¹, S. D. Merajver², P. Viens³, P. B. Vermeulen⁴, S. M. Swain⁵, T. A. Buchholz⁶, L. Y. Dirix⁷, P. H. Levine⁸, A. Lucci⁹, S. Krishnamurthy¹⁰, F. M. Robertson¹¹, W. A. Woodward⁶, W. T. Yang¹², N. T. Ueno¹³ & M. Cristofanilli^{14*}

Reconstruction mammaire



- Certains auteurs ont évoqué la possibilité de reconstruction mammaire dans les cancers du sein inflammatoire *
- Elle doit être **différée** et tenir compte de la radiothérapie post-opératoire souvent indiquée chez ces patientes ***
- **RMI non recommandée****

**Overgaard et al. N Engl J Med 1997*

**Chin et al. J Am Coll Surg 2000*

***Singletary. Sem Oncol 2008*

****Ragaz et al. N Engl J Med 1997*

Recommandations du panel d'expert

review

Annals of Oncology 22: 515–523, 2011
doi:10.1093/annonc/mdq345
Published online 5 July 2010

Breast reconstruction is an option that can be recommended to women with IBC who have undergone a modified radical mastectomy.

However, immediate reconstruction is not recommended.

S. Dawood¹, S. D. Merajver², P. Viens³, P. B. Vermorel⁴, S. M. Swain⁵, I. A. Buchholz⁶, L. Y. Dirix⁷, P. H. Levine⁸, A. Lucci⁹, S. Krishnamurthy¹⁰, F. M. Robertson¹¹, W. A. Woodward⁶, W. T. Yang¹², N. T. Ueno¹³ & M. Cristofanilli^{14*}

Conclusion



- **Le CSI pathologie rare et grave par son pronostic réservé**
- **Le traitement est multimodal**
- **CNA;Hormonothérapie;Thérapies ciblées**
- **Chirurgie;Radiothérapie**
- **Recherches en Biologie Moléculaire et Génétique(Expression de **WISP 3; Rho C et P53...**)**



MERCI