



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 126/16

# **CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ**

## **Service de Gynécologie Obstétrique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail - Meknès (à propos de 60 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/05/2016

PAR

Mlle. LAKHRISSI MARIAME

Née le 09 Février 1989 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein - Localement avancé - Retard diagnostique - Mauvais pronostic

JURY

M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH..... Professeur de Gynécologie Obstétrique	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Mme. CHAARA HEKMAT..... Professeur de Gynécologie Obstétrique	} JUGES
M. MELLAS NAWFEL..... Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
Mme. BOUHAFI TOURIA..... Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. BOUKAIDI LAGHZAOUI OMAR..... Professeur assistant de Gynécologie Obstétrique	MEMBRE ASSOCIE

# PLAN

ABREVIATIONS .....	5
INTRODUCTION .....	7
MATERIELS ET METHODES.....	11
RESULTATS ET DISCUSSION .....	13
I- Etude épidémiologique.....	14
I-1- Fréquence .....	14
I-2- Age .....	19
I-3- Origine des malades .....	22
I-4- Niveau intellectuel .....	24
I-5- Niveau socio-économique.....	25
I-6- Habitudes toxiques.....	27
I-7- Antécédents gynéco-obstétricaux .....	30
I-7-1. Ménarches .....	30
I-7-2. Activité génitale .....	32
I-7-3. Parité .....	33
I-7-4. Age de la première grossesse.....	35
I-7-5. Allaitement .....	37
I-7-6. La prise d'hormones.....	39
I-7-7. L'âge de la ménopause .....	44
I-8- Antécédents personnels.....	46
I-8-1. Antécédents de pathologie mammaire bénigne.....	46
I-8-2. Antécédents de cancer du sein .....	49
I-9- Antécédents familiaux de cancers .....	50
I-9-1. Cancer du sein .....	50
I-9-2. Autres cancers .....	54
I-10- Tares associés .....	55
II- Etude clinique .....	60
II-1- Motif de consultation /Circonstances de découverte.....	60
II-2- Délai de consultation et etiologies du retard de diagnostic .....	65
II-3- Examen clinique .....	71
II-3-1. Inspection.....	71
II-3-2. Palpation.....	74
a) La tumeur .....	74
b) L'état ganglionnaire.....	80

III- Etude radiologique .....	83
III-1- Mammographie.....	83
III-2- L'échographie .....	87
III-3- Bilan d'extension .....	89
III-3-1. Bilan d'extension standard.....	89
III-3-2. Intérêt de la TDM.....	95
III-3-3. Intérêt du PET scan dans le CSLA .....	96
IV- Métastases.....	98
V- Classification .....	101
V-1- Classification TNM.....	102
V-1-1. Tumeur T.....	102
V-1-2. Adénopathies N .....	103
V-1-3. Métastases M .....	103
V-2- Classification selon le stade AJCC .....	104
VI- Etude anatomopathologique.....	105
VI-1- Nature des prélèvements .....	105
VI-2- Résultats des prélèvements histologiques .....	107
VII- LA DECISION THERAPEUTIQUE .....	121
VII-1- Chimiothérapie néoadjuvante.....	122
VII-1-1. Définition-Historique .....	122
VII-1-2. Rationnel clinique.....	122
VII-1-3. Indications .....	124
VII-1-4. Moyens .....	124
VII-1-4-1. Chimiothérapie conventionnelle. ....	124
a) Les anthracyclines .....	125
b) Les taxanes .....	126
c) Autres protocoles de chimiothérapie .....	131
VII-1-4-2. Thérapies ciblées. ....	133
A. Thérapies ciblant HER2. ....	135
a) Le Trastuzumab .....	135
b) Le Trastuzumab emtansine (T-DM1) .....	137
c) Lapatinib .....	138
d) Pertuzumab .....	139
e) Double blocage .....	140

B. Thérapies anti-angiogéniques .....	141
a) Bevacizumab .....	141
b) Afatinib .....	142
c) Autres anti-angiogéniques .....	143
VII-1-5. Effets indésirables de la chimiothérapie .....	143
VII-2- Chirurgie .....	146
VII-2-1. Particularités des tumeurs du sein localement avancées .....	147
VII-2-1-1 Indications .....	147
VII-2-1-2 Faisabilité des techniques oncoplastique pour Les CSLA .....	151
VII-2-1-3 La mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC) .....	152
VII-3- Traitement de clôture .....	156
VII-3-1. Radiothérapie.....	156
VII-3-1-1. Radiothérapie post opératoire .....	157
VII-3-1-2. Radiothérapie-chimiothérapie concomitante préopératoire. ....	159
VII-3-1-3. Radiothérapie exclusive .....	163
VII-3-2. Chimiothérapie adjuvante.....	165
VII-3-2-1. Type de chimiothérapie.....	166
VII-3-2-2. Apport de la chimiothérapie adjuvante après une chimiothérapie d'induction optimale.....	166
VII-3-3. Hormonothérapie .....	169
VIII- EVOLUTION .....	173
IX. SURVIE GLOBALE et FACTEURS PRONOSTIQUES .....	175
CONCLUSION.....	176
RESUMES .....	179
ANNEXES.....	185
BIBLIOGRAPHIE .....	197

## Liste des abréviations

ACR	: American college of Radiology
ADN	: Acide Désoxyribo-Nucléique
ADP	: Adénopathie
AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALSC	: Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ATCD	: Antécédent
<i>Bcl-2</i>	: <i>B-cell lymphoma 2</i>
BI-RADS	: Breast imaging reporting and data system
BRCA	: Breast cancer
CA 15-3	: Cancer Antigen 15-3
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CCOPGI	: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
CGHFBC	: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer
<i>CISH</i> :	: Chromogenic in situ hybridization <i>CISH</i>
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
CNA	: Chimiothérapie néoadjuvante
CRC	: Réponse Clinique complète
CRCR	: Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca
CRO	: Réponse clinique objective
CRSR	: Centre de référence de la santé reproductive
CS	: Cancer du sein
CSLA	: Cancer du sein localement avancé
CT	: chimiothérapie
DNID	: Diabète non insulino-dépendant
ECC	: Congrès européen du cancer
EPIC	: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FDA	: Food and Drogues Administration
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
HAS	: Haute autorité de santé
HER2	: Human Epidermal Receptor 2
HTA	: Hypertension artérielle
IGF	: insulin-like growth factor
INO	: Institut national d'oncologie
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
JAMA	: Journal of the American Medical Association
LHRH	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone

---

MCEC	: Mastectomie avec conservation de l'étui cutané
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
P35	: Tumor protein
PCR	: Réponse pathologique complète
PNPCC	: Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
QIE	: Quadrant inféro-externe
QII	: Quadrant inféro-interne
QSE	: Quadrant supéro-externe
QSI	: Quadrant supéro-interne
RCH	: Rectocolite hémorragique
RCR	: Registre des Cancers de Rabat
RE	: Récepteurs Oestrogéniques
RECRAB	: Registre des cancers de Rabat
RH	: Récepteurs Hormonaux
RLR	: Récidive locorégionale
RP	: Récepteurs Progestéroniques
RT	: Radiothérapie
SBR	: Scarf Bloom Richardson
SEL	: <i>Serum estrogen levels</i>
SG	: Survie Globale
SISH	: <i>Silver enhanced in situ Hybridization</i>
SOR	: Standards, Options et <i>Recommandations</i>
SSE	: Survie Sans Evènement
SSM	: skin-sparing mastectomy
SSM	: Survie Sans Maladie
SSP	: Survie Sans Progression
SSR	: Survie sans récurrence
SSRLR	: survie sans récurrence locorégionale
SUV	: Standard Uptake Value
TEP	: Tomographie par Emission de Positons
TEPDFG	: Tomographie par Emission de Positons au 18-Fluoro-Deoxy-Glucose
THS	: Traitement hormonal substitutif
UICC	: Union Internationale de Lutte Contre le Cancer
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHI	: Women's Health Initiative

# INTRODUCTION



Le cancer du sein est actuellement le premier cancer de la femme dans le monde, son incidence ne cesse d'augmenter depuis 20 ans.

Malgré de considérables progrès dans la prise en charge du cancer du sein, les résultats thérapeutiques restent modestes et ce cancer reste la première cause de mortalité par cancer chez la femme.

A l'échelle nationale, le cancer du sein constitue un problème majeur de santé publique, en raison du manque de dépistage et du diagnostic tardif.

Si dans le monde occidental, les formes infra cliniques et localisées occupent la première places ; au Maroc, les formes localement avancées, restent quand même fréquentes, posant ainsi des problèmes spécifiques de prise en charge [1] [2].

Les cancers du sein localement avancés sont un groupe hétérogène de tumeurs, dont la définition n'existe pas avec précision : au début du XXème siècle, lorsque sont apparus les premières classifications de cancer du sein (Steinthal Groupings, Manchester System, Portmann Classification, Columbia Clinical Classification), l'invasion cutanée était un facteur de mauvais pronostic classant les tumeurs dans le groupe des cancers localement avancés [3]. En 1958 est apparue la première classification TNM pour le cancer du sein [4] : les tumeurs localement avancées ont été classées dans le groupe T4 incluant les tumeurs avec atteinte cutanées, les atteintes de la paroi thoracique et les cancers du sein inflammatoires, sans notion de taille. Mais tous les centres n'appliquent pas ces définitions : le M.D Anderson Cancer Center définit comme cancers localement avancés les tumeurs de plus de 5 centimètres, et/ ou qui envahissent la peau ou la paroi thoracique [5].

Outre l'absence de définition précise, il s'agit d'un groupe hétérogène de malades, avec des pronostics très variables. 4 groupes de patients peuvent s'individualiser cliniquement [6] :

- Un cancer du sein négligé, d'évolution lente, caractérisé par un fort volume tumoral isolé. Ces tumeurs surviennent chez des personnes consultant tardivement, que ce soit par crainte, ignorance, déni ou accès limité aux soins.
- Une tumeur mammaire très agressive d'emblée, d'évolution rapide, avec le plus souvent les signes classiques de maladies inflammatoires (rougeur, œdème cutané, nodules de perméation)
- Une récurrence locorégionale agressive d'un cancer du sein précédemment traité, que ce soit par traitement conservateur ou radical. Elles présentent généralement un fort volume tumoral avec infiltration de la paroi thoracique.
- Les tumeurs mésoenchymateuses, que ce soit un sarcome ou un angiosarcome survenant le plus souvent sur terrain irradié. Elles se présentent comme de volumineuses tumeurs mammaires étendues, avec infiltration de la paroi.

Ces tumeurs appartenant au stade III de la classification de 2010 du Comité Américain Mixte du Cancer (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010) (Annexe 2) sont considérées de mauvais pronostic, essentiellement du fait du risque de récurrence locorégionale et du développement de métastases à distance, d'où la nécessité d'un bilan d'extension à fortiori pour ces tumeurs de potentiel micro métastatique élevé.

La biopsie percutanée apporte des données histo-pronostiques décisives dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein localement avancé. Cette dernière doit être multidisciplinaire faisant appel à un traitement systémique premier à base de chimiothérapie ou d'hormonothérapie en fonction des critères prédictifs de bonne réponse au traitement et un traitement locorégional

indispensable ,permettant d'assurer le contrôle local de la maladie faisant appel à la chirurgie et la radiothérapie .

En effet, la place de la chirurgie est mal définie et mal connue. Ces patientes ont longtemps été récusées pour un traitement chirurgical à cause de la morbidité importante de cette chirurgie et de leur mauvais pronostic du fait de leur maladie. Cependant, la stratégie chirurgicale dans le cancer du sein a changé durant le siècle dernier, passant de la réalisation systématique d'un traitement radical à la réalisation aussi fréquente que possible d'un traitement conservateur.

Si l'objectif principal de la recherche clinique dans ce domaine reste d'améliorer le pronostic et donc la survie des patientes, les objectifs secondaires sont axés sur la limitation de la morbidité des traitements et l'amélioration de la qualité de vie des patientes.

L'objectif de notre travail est de déterminer les caractéristiques, épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques, évolutives et pronostiques du cancer localement avancé du sein chez nos patientes et ceci en s'appuyant sur une étude rétrospective de 60 cas colligés dans le service de Gynécologie obstétrique de l'hôpital militaire Mly Ismail de Meknès.

# MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique portant sur 60 patientes porteuses d'un cancer de sein localement avancé et traitées au service de gynécologie et obstétrique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès sur une période de 10 ans allant du premier Janvier 2004 au 30 Décembre 2014.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques, évolutives et pronostiques chez ce groupe de patientes.

L'étude a inclus aussi bien les patientes métastatiques et non métastatiques. Par ailleurs, les patientes ayant un cancer du sein inflammatoire ou n'ayant pas de preuve histologique ainsi que celles n'ayant pas eu de traitement ou qui étaient perdues de vue avant d'avoir terminé le traitement multimodal étaient exclues de l'étude.

► Critères d'inclusion :

La taille tumorale supérieure ou égale à 5 cm de diamètre.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec extension directe à la peau.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec ganglions de la chaîne mammaire interne homolatérale.

Et/ou

Les tumeurs de toute taille avec ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

► Critères d'exclusion :

-La peau d'orange.

-Les nodules de perméation.

-Les carcinomes inflammatoires (Soit stade T4d selon TNM 2010 (Annexe2)

-Les cancers du sein chez l'homme.

Le recueil des données a été fait à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1).

# RESULTATS ET DISCUSSION

## I. EPIDEMIOLOGIE

### I.1 Fréquence

Le cancer du sein est l'affection maligne la plus fréquente chez la femme avec plus d'un million de cas dans le monde chaque année. Il représente, selon les statistiques mondiales de 2012, 25 % de l'ensemble des nouveaux cancers féminins, alors qu'il représentait 22,5% des cas chez la femme en 2010. Cette élévation peut être liée à un meilleur dépistage mais, on ne peut exclure qu'elle ne traduise une réelle augmentation du risque de développer un cancer du sein [7].

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée relativement dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements [8].

En Europe, le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme à la fois en termes d'incidence et de mortalité. 364 400 nouveaux cas ont été estimés en 2012 (soit 30 % des cancers féminins ou 14 % de l'ensemble des cancers tous sexes confondus) pour une mortalité de 90 600 décès (soit 16 % des décès par cancer chez la femme ou 7 % de l'ensemble de la mortalité par cancer tous sexes confondus) [9].

En France, Avec 48 763 nouveaux cas estimés en 2012, le cancer du sein se situe au 1er rang des cancers incidents chez la femme, nettement devant le cancer du côlon-rectum (18 926 nouveaux cas) et le cancer du poumon (11 284 cas). Il représente 31,5 % de l'ensemble des cancers incidents féminins et près de 14 % de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus en 2012 [9].

Aux états unis, c'est le cancer le plus fréquent chez les femmes, exclusion faite des cancers de la peau. Il représente environ 30% de tous les cancers diagnostiqués chez les femmes (232 714 cas en 2012). Après le cancer du poumon, il est la deuxième cause de décès par cancer [7][10].

Ces données soulignent l'incidence élevée de ce cancer en occident. Ceci pourrait être dû à la sensibilisation de plus en plus importante et une prise de conscience de la gravité du fléau d'une part et à l'utilisation accrue de la mammographie, du traitement hormonal substitutif, une prévalence augmentée de l'obésité, la consommation accrue d'alcool, la puberté précoce et maternité tardive ou nulliparité [11].

Même si nos données restent inférieures aux données occidentales en termes de chiffres. Elles n'en sont pas moins graves et concordent avec les données épidémiologiques du monde arabe. Par exemple, à Sétif - Algérie, où il représente 33% des cancers chez la femme et se plaçant par conséquent en tête, avec une moyenne annuelle de 179 nouveaux cas [12].

Quant à Sfax (Registre Sud Tunisie), il y représente, avec 305 nouveaux cas en 2 ans, 25,2% de l'ensemble des cancers féminins [13].

Au Maroc, avant 1999, le cancer du sein occupait la deuxième place après le cancer du col utérin quelle que soit la source du matériel d'étude, qu'il s'agissait de dossiers cliniques gynécologiques (Firkatoune, Koutaibi) ou des centres anticancéreux (Berrada, Tazi) [14]. A partir de l'an 2000 le cancer du sein est devenu le premier cancer chez la femme marocaine, avec une incidence relativement proche de celle des autres pays de Maghreb (27,69 / 100000 femmes) [15]. En 2008, on a estimé à 5 396 nouveaux cas et 2 804 décès par cancer du sein au Maroc [16]. Le Registre des Cancers de Rabat a enregistré 491 nouveaux cas chez les femmes, entre les années 2006 et 2008, soit 39,9% des cancers féminins, représentant le



cancer, de loin le plus fréquent chez la femme. Le registre de la ville de Casablanca , quant à lui présente le cancer du sein comme étant toujours le premier cancer de la femme avec 662 cas enregistrés représentant 34,3% de l'ensemble des cancers féminins pour les années 2005-2007 (2119 nouveaux cas) [13][17] . La mise à jour de 2012 du CRCR (Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca) et RCR (Registre des Cancers de Rabat) ont rapporté une incidence standardisée de 39, 9 % et 49, 2 % pour 100.000 femmes respectivement (CRCR, 2012 ; RCR, 2012) [18].

HAFID I. [19] dans sa mémoire à propos du registre hospitalier HASSAN II de Fès, a trouvée que le cancers du sein représente 14,39% de l'ensemble des cancers et occupe de ce fait le deuxième rang des cancers, après les cancers cutanés. Il représente également le premier cancer de la femme, comptant pour 28% de l'ensemble des cancers féminins.

Nous soulignons le fait que l'incidence du cancer du sein a augmenté au fil des années. Ceci pourrait être expliqué par l'influence des facteurs sociodémographiques, mais l'approche d'une incidence parait difficile à faire en raison de l'absence d'un registre de cancer national, car au Maroc, nous ne disposons pas encore de base de données nationale exhaustive, en dehors des données du registre de la région RABAT ZEMMOUR-ZAIR ayant démarré le premier octobre 1990, et dont le deuxième rapport 2006-2008 vient de paraître. Le registre de population du grand CASABLANCA, ayant vu le jour en 2004 et dont le deuxième rapport 2005-2007 vient également de paraître. Et plus récemment, la région de Marrakech-Tensift-Al Haouz vient de se doter d'un registre des cancers (2012), dont les résultats ne sont pas encore publiés. Les données de ces registres ont montré que l'incidence du cancer du sein au Maroc est relativement plus élevée que dans les autres pays du Maghreb mais, elle reste nettement inférieure aux incidences retrouvées dans les pays occidentaux où les taux d'incidence sont supérieurs à 80

pour 100000 personnes [17][20] . Cette différence de fréquence s'expliquerait par la sous estimation des cancers du sein dans notre contexte liée d'une part à l'absence d'un registre de cancer national et d'autre part à l'absence du dépistage systématique [21].

Les tumeurs du sein localement avancées qui correspondent aux tumeurs du sein stade III selon la classification du comité Américain Mixte du cancer (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010) [22] (Annexe 2), représentent environ 20-25% de l'ensemble des cancers du sein dans le monde [23]. Elles sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement par rapport aux pays développés où elles représentent respectivement 40-50% et 10-25% respectivement [24]. Par exemple, Selon la Base de données nationale du cancer aux États-Unis (NCDB) pour l'année 2006, environ 10 % des femmes diagnostiquées d'un cancer du sein avaient un stade localement avancé de la maladie [25].

Par ailleurs, il a été prouvé que l'incidence du cancer du sein localement avancé a diminué dans les populations dépistées par mammographie (la proportion des patientes avec un CSLA était inférieure à 5 % chez les patientes qui ont bénéficié d'une mammographie de dépistage aux États-Unis) alors qu'elle est plus élevée chez les jeunes femmes et les groupes médicalement mal desservie [26]. Ce cancer représente 45,7% des cancers du sein en Tunisie [27], 33.9% en Algérie [28], tandis qu'au Maroc, la distribution par stade montre que les stades III représentent 24,4% selon le registre de Rabat [29] (Figure 01) et 57% des cas pour les stades III et IV selon le PNPCC [2]. Le CSLA a constitué 44% selon l'institut national d'oncologie (INO) [30], 62,1% dans une étude réalisée par KARIMI à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca sur les cancers du sein localement avancés [31], 35% dans la série de Tajeddine réalisée au centre d'oncologie du CHU Mohamed VI à Marrakech [32] et

10,4% dans la série de Berrada. A réalisée au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès [33].

Dans notre étude le cancer du sein localement avancé a représenté 4,8% des cancers du sein traités au service. Ce taux était nettement inférieur aux chiffres rapportés dans les autres séries nationales publiées.

Ainsi, le cancer du sein localement avancé constitue un problème majeur au Maroc et son incidence reste supérieure à celle rapportées dans les pays occidentaux. Ceci pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif dû à l'absence de campagne de dépistage, la difficulté d'accès aux soins et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur, sentiment de peur). De plus, l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes.

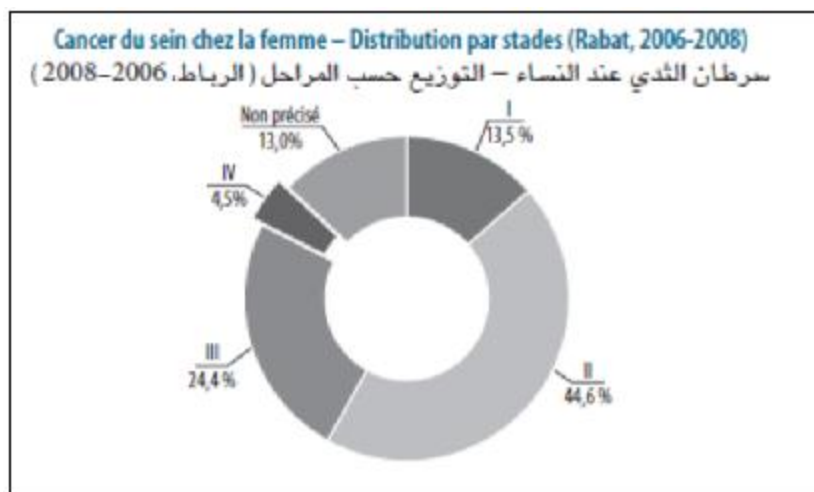


Figure 01 : Cancer du sein chez la femme – Distribution par stades

(Rabat, 2006-2008) [29]

## I.2 L'âge :

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants du cancer du sein. La courbe d'incidence de ce dernier est dite : " âge-dépendant " : plus l'âge augmente, plus le risque augmente [34]. Les statistiques montrent que dès l'âge de 40 ans, le risque de survenue du cancer du sein se multiplie une fois et demie tous les dix ans [35]. Il est à noter que les deux tiers de ce cancer se développent chez des femmes de plus de 50 ans [36]. Les femmes de moins de 35 ans ont tendance à avoir des tumeurs plus agressives et à un stade plus avancé par rapport aux tumeurs diagnostiquées chez les femmes les plus âgées [37]. En revanche, cette maladie reste rare chez ce groupe de femmes : seulement 2% des diagnostics se produisent dans le groupe d'âge plus jeune [37]. Voire exceptionnels chez celles qui ont moins de 20 ans.

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue était de 45 ans (28-72 ans) avec une médiane de 50 ans, plus jeune que celui rapporté par les registres de cancer de notre pays [17][20][29] et l'étude marocaine menée par HAFID.I au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès [19]. Ces résultats concernent les cancers du sein tous stades confondus.

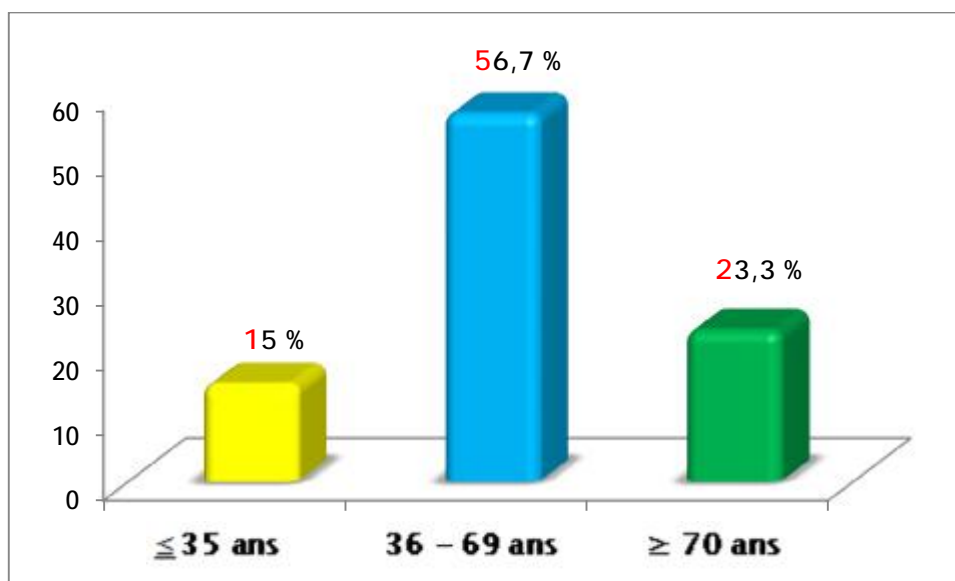


Figure 02 : Répartition des patientes par tranches d'âge dans notre série

Selon le registre des cancers de la ville de Casablanca, l'âge moyen de survenue du cancer du sein se situe à 49,5 ans [17]. Et selon le registre des cancers de Rabat, cette moyenne d'âge se situe à 50,7 ans avec un âge médian de 48ans pour les résultats publiés en 2005 [29], et un âge médian de 50 ans pour les résultats du dernier rapport 2006-2008 [20]. Quand a l'étude de HAFID.I, l'âge moyen était à 47,8 ans avec un âge médian de 46 ans [19].

La moyenne d'âge de nos patientes était également plus jeune que celle rapportée par les différentes séries sur le cancer du sein du sein localement avancé, que ça soit :

- Ø au Maroc : série de Karimi (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [31] (46,7 ans) et série de Tajeddine (centre d'oncologie de Marrakech) [32] (53,3 ans)
- Ø en Algérie : série de Sakhri (centre d'oncologie de tizi ousou) [38] où l'âge moyen était de 49 ans, ce qui correspond à l'âge de diagnostic des différents registres Algériens [39].
- Ø ou en Tunisie : série de Laamouri (Institut Salah Azaiez) [40] où l'âge moyen était de 55,5 ans, plus élevé que celui rapporté dans les registres du Sud et Nord de la Tunisie (âge moyen de 52,9 ans) [13].

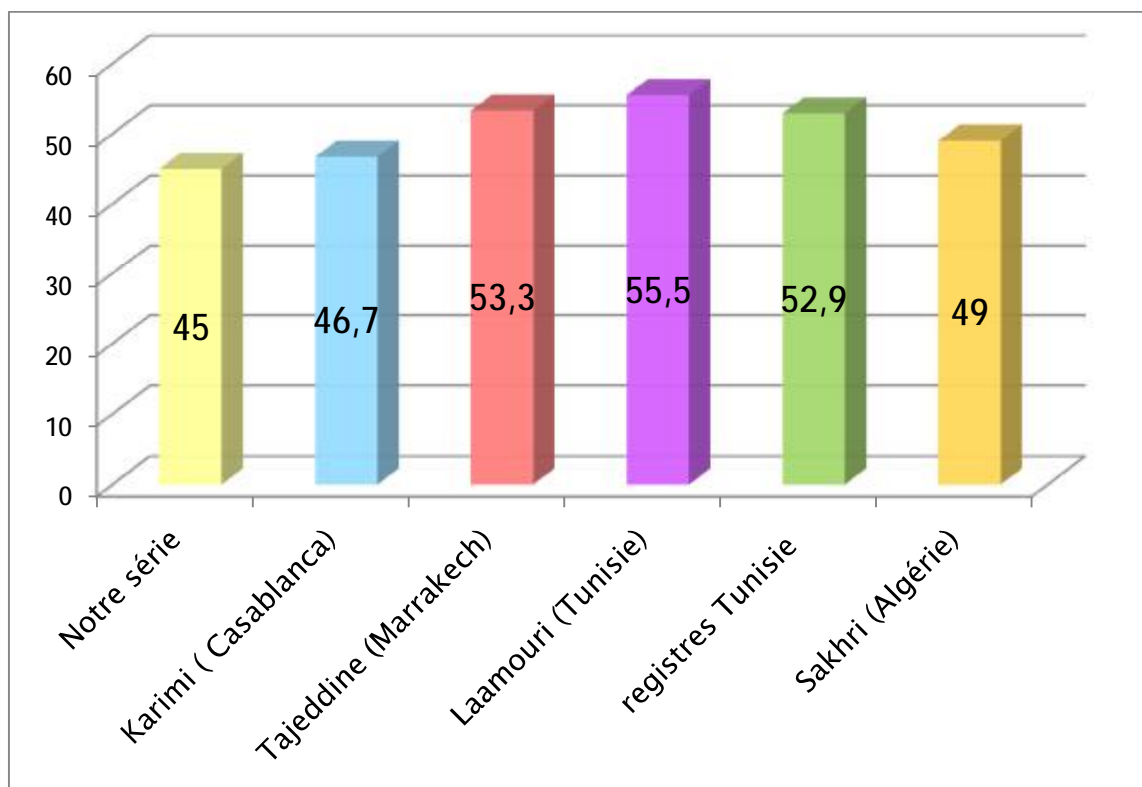


Figure 03 : Age moyen au moment du diagnostic du cancer du sein localement avancé comparé à d'autres séries

Il est en revanche inférieur de 15 ans à l'âge moyen de survenue dans les pays développés, en particulier en France et les Etas Unis, où la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 60 ans [41][10].

Tableau 01 : Comparaison de l'âge moyen de survenue du cancer du sein à tous stades confondus entre différentes études

Etudes	Age moyen
France [41]	60
Etas Unis [10]	60
Registre de Casablanca [17]	49,5
Registre de Rabat [29]	50,7
CHU Hassan II Fès [19]	47,8

Il est nettement clair que le jeune âge au moment du diagnostic, est une particularité de notre population, par rapport à la population occidentale des pays développés, mais il est difficile de démontrer que l'âge est en lui-même un facteur pronostic indépendant.

Dans la littérature, la fréquence des cancers du sein de la femme âgée de moins de 35 ans varie de 2 à 24% [42]. Selon les derniers résultats du RECRAB elle est de 6,7% [20] se rapprochant donc de la fréquence obtenue en Tunisie qui est de 7,4% [13].

### I.3 Origine des malades :

Dans notre série, le nombre de cas de cancer de sein au stade localement avancé chez les patientes d'origine rurale (33%) était inférieur à celui des patientes d'origine citadine (67%).

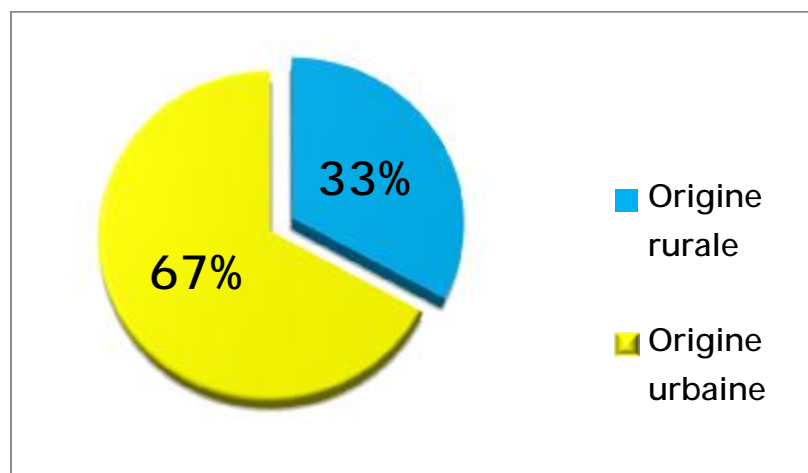


Figure 04 : répartitions des malades en fonction de l'origine géographique dans notre série

Les différentes études ont démontrés que l'incidence du cancer du sein est plus faible chez les femmes en milieu rurale, mais avec un taux de mortalité plus élevé par rapport aux femmes urbaines [43].

Nos résultats rejoignent les données de la littérature. Ceci pourrait être expliqué par plusieurs facteurs tel que : le manque de programmes de dépistage dans les zones rurales et le déni de l'importance d'assister aux premiers symptômes, s'expliquant par la grande inégalité dans la distribution des soins de santé entre zones rurales et urbaines au Maroc (On compte un médecin pour 8.296 habitants en milieu urbain contre un pour 11 835 dans les zones rurales). la grande distance à parcourir ou l'absence d'un moyen de transport empêchant souvent les femmes vivant dans ces régions d'avoir accès aux centres médicaux et centres de traitement de référence du cancer et parfois aux services de soins primaires résultant d'un manque de fournisseurs en milieu rural. En plus de cette difficulté liée aux déplacements, s'ajoutent les coûts des examens biologiques et radiologiques, ce qui représente un fardeau économique dans cette population rurale qui se caractérise par un niveau socio-économique faible, En effet, le taux de pauvreté relative en 2007 au Maroc était de 14,5% en milieu rural contre 4,8% dans les zones urbaines [44].

Cette inaccessibilité des femmes rurales face au dépistage préventif peut augmenter leur risque de se présenter à un stade avancé de la maladie, ce qui va influencer le taux de survie chez ces patientes, puisque ce dernier est très dépendant du stade de ce cancer au moment du diagnostic (OR=1,19 (IC à 95% de 1,12 à 1,27) d'avoir un cancer du sein au stade avancé par rapport aux patientes urbaines) [43] [45].

La survie à 5 ans chez les femmes diagnostiquées à un stade précoce (stade 0 ou stade I) du cancer du sein est de 88 % à 93 %, Tandis que celle des femmes diagnostiquées avec des stades avancés (II, III, IV) varie entre 15 % à 78 % [46]. Par conséquent, la détection précoce du cancer du sein est donc en relation avec un



meilleur pronostic de 5 ans, car elle permet un traitement et des interventions susceptibles d'assurer un taux de survie plus élevé.

#### I.4 Niveau intellectuel :

Dans notre série, 92% des patientes étaient illettrées, contre 8% de patientes avec un niveau primaire.

Selon une enquête française réalisée en 2010, le niveau d'étude a été démontré comme l'un des facteurs significativement associés au recours au dépistage du cancer du sein et que les disparités linguistiques et culturelles peuvent être d'importants freins à ce dépistage [47].

Une autre étude a rapporté que les femmes d'un niveau éducatif faible étaient moins à même d'avoir bénéficié d'au moins une mammographie dans les 6 ans ou d'au moins un suivi gynécologique dans les 3 ans précédant leur diagnostic de cancer du sein. Elles avaient aussi un stade de diagnostic plus avancé que les femmes de niveau éducatif plus élevé. Ces variables ont été retrouvées comme facteurs pronostiques péjoratifs de la survie [48]. De même qu'une autre étude de 1991 montrant que la survie, après ajustement sur tous les autres facteurs pronostiques connus, est moins bonne chez les patients ayant un niveau d'éducation plus faibles [49].

BENBAKHTA [50] dans son étude réalisée à l'Institut National d' Oncologie de Rabat a permis d'observer, que le délai de consultation des patientes analphabètes atteintes d'un cancer du sein était plus long. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les femmes qui ont été à l'école sont plus conscientes et peuvent être mieux informés sur l'importance de consulter dès l'apparition des symptômes et de l'importance d'avoir des tests supplémentaires tel que prescrit par leur médecin [50]. Etre moins instruit était un facteur de risque important d'un long délai de

consultation. Le rôle de l'éducation et de la connaissance sur le cancer a été confirmé dans d'autres études [51].

Enfin on retrouve l'influence du niveau d'éducation des patientes, dans les différences d'évolution du cancer du sein (récidives, métastases) et dans les différences de survie [48].

Par ailleurs, si le dépistage des cancers est dans un premier temps plutôt réalisé par les catégories sociales les plus diplômées, il a été observé secondairement que ces différences s'estompent et, en apparence, disparaissent sous l'influence mixte de la diffusion informelle des informations et de l'action volontariste des pouvoirs publics [47].

### I.5 Niveau socio-économique :

Dans notre série, 80% des patientes étaient de bas niveau socio-économique, suivie de 20% de patientes au niveau socioéconomique moyen.

Les études sur la disparité socio-économique dans le cancer du sein ont commencé par des études américaines comparant le pronostic du cancer du sein selon la race ou l'ethnie. Et si cette variable était parfois un facteur de risque indépendant, il l'était en fait le plus souvent par le biais du niveau socio-économique, plus faible chez les noirs américains que chez les blancs ou les hispaniques [52].

Puis d'autres pays, les plus touchés par le cancer du sein comme les pays du nord de l'Europe, se sont penchés sur cette problématique. Ils ont mis en évidence une différence de statut socio-économique à la fois pour l'incidence (le cancer est plus fréquent chez les femmes de milieux plus favorisés), le stade de découverte et la survie (moins bons chez les patientes de niveau socio-économique plus faible) [53].

Les résultats d'une étude ont montrés qu'en Europe, les femmes ayant un niveau social élevé sont davantage touchées par le cancer du sein, alors que c'est dans cette catégorie sociale que l'on retrouve le plus faible taux de mortalité. Tandis que Le pronostic le plus sombre est toujours le lot des catégories sociales les plus défavorisées [54].

En France, des études réalisées ont montré que le statut socio-économique détermine fortement à la fois le risque de cancer et son pronostic [55] mais aussi sa participation au dépistage [56]. Peu d'études des facteurs socio-économiques ont été conduites spécifiquement sur le cancer du sein en France et avec des résultats controversés [57]. Les résultats de l'enquête décennale Santé de l'Institut national de la statistique et des études économiques-Insee (2002) ont montré que La proportion de femmes ayant bénéficié d'un dépistage du cancer du sein est beaucoup moins élevée chez les femmes vivant dans un ménage à faibles revenus annuels. Par contre, un meilleur accès au dépistage et une meilleure surveillance chez les femmes occupant un emploi (76,4 %) ou ayant exercé une activité professionnelle (67,6 %), alors que les personnes au chômage et inactives sont moins nombreuses à avoir passé une mammographie [58].

Selon J.Gentil [48], les patientes ayant un moins bon niveau socio-économique constitueraient des sous-groupes « à risque » : moindre participation au dépistage individuel ou organisé, maladie diagnostiquée à un stade plus avancé, moindre accès aux traitements et aux centres de référence et évolution de la maladie et survie moins bonnes.

On peut conclure donc à travers ces études, que le niveau socio-économiques est un facteur de risque indépendant à tous les niveaux de la maladie : de la non-participation au dépistage, d'une différence dans l'incidence de la tumeur au diagnostic, d'un moins bon accès aux soins et d'une moins bonne prise en charge avec des conséquences sur la survie avec ou sans récurrence.

## I.6 Habitudes toxiques :

Un tabagisme actif n'a été rapporté chez aucune des patientes étudiées dans notre série, par ailleurs 83% des patientes avaient un tabagisme passif (50 femmes dont les maris étaient des fumeurs).

Le tabagisme est considéré comme l'un des facteurs de risque comportementaux ou environnementaux probables mais non prouvés dans le développement des cancers mammaires, car la synthèse des différentes études scientifiques ne permet pas aujourd'hui de conclure à l'existence d'un lien avec le développement de ce cancer. Cependant, certains résultats scientifiques suggèrent son implication dans la survenue de ce dernier et ont démontré que le tabagisme qu'il soit actif ou passif est associé à une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes.

Les études expérimentales ont montré que de nombreuses substances chimiques présentes dans la fumée du tabac (hydrocarbures polycycliques, les amines aromatiques et les N-nitrosamines, etc.) peuvent induire des tumeurs des glandes mammaires. Les résultats de la cohorte américaine Women's Health Initiative Observational Study [59] montrent que comparé aux femmes qui n'ont jamais fumé, le risque de développer un cancer du sein chez les anciennes fumeuses augmentent de 9 % (IC 95 % = [1.02-1.17]) et de 16 % chez les fumeuses actuelles (IC 95 % = [1.00- 1.34]). Les résultats de la cohorte montrent aussi que les femmes exposées au tabagisme passif ont un risque augmenté de cancer du sein (RR = 1.32 [1.04-1.67]). Néanmoins, ces résultats n'ont été obtenus que pour la catégorie d'exposition au tabagisme passive la plus intensive (supérieure ou égale à 10 ans d'exposition pendant l'enfance + exposition pendant au moins 20 ans au domicile + exposition pendant au moins 10 ans au travail) et qu'il n'a pas été détecté une

relation dose-réponse et donc l'association entre augmentation de risque du cancer du sein et tabagisme passif ne devrait qu'être suggérée [59].

Une association entre consommation de tabac active et passive et risque de cancer du sein a été rapportée par Dossus L et al [60]. Il a été suggéré que ce risque augmentait pour les femmes exposées entre le début de la puberté et la 1ère grossesse, période de forte sensibilité aux carcinogènes [60] [61]. De plus, une consommation tabagique après la ménopause serait associée négativement au risque de cancer du sein [60].

Une autre étude Européenne cohorte E3N - EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) a démontré que par rapport aux femmes qui n'avaient jamais fumé, ni étaient exposées au tabac passif, les fumeuses (anciennes et actuelles) avaient un risque augmenté de 15 %. Ce résultat n'a pas surpris les chercheurs : certaines molécules présentes dans la fumée de tabac sont connues pour être cancérigènes. Elles pourraient ainsi traverser facilement les poumons et parvenir, via les vaisseaux sanguins, jusqu'aux seins. Pour les femmes exposées au tabac passif, le risque était accru de 11 % [62], et donc Le tabac, même passif, augmente le risque de cancer du sein.

Jusqu'à présent, peu de travaux avaient pris en compte le tabac passif.

De nombreuses études ont ainsi pu sous-estimer l'impact du tabac sur le cancer du sein, les fumeuses passives ayant été intégrées dans le groupe des non-fumeuses. Il est paradoxal que l'exposition active ou passive au tabac conduit à des augmentations de risque similaires, mais dans le groupe des non-fumeuses servant de référence pour les estimations du risque relatif lié au tabac actif, il y a vraisemblablement beaucoup de femmes également exposées au tabac passif. D'autres arguments biologiques pourraient également expliquer ces résultats. Les adduits de l'ADN (résultats de la combinaison avec une molécule d'ADN) seraient

présents en plus grande quantité chez les sujets exposés au tabac passif que chez les fumeurs ; il pourrait exister un polymorphisme génétique qui interviendrait seulement avec des doses faibles ; l'effet anti-œstrogénique du tabac s'exercerait seulement à des doses élevées (donc seulement chez les fumeuses actives) ; enfin, la fumée passive serait plus nocive, une combustion incomplète générant plus de cancérogènes [62].

A travers ces résultats, on peut conclure que le tabagisme même passif est associé à une augmentation du risque de cancer du sein.

Quant à l'alcool, il est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. : 6 études prospectives ont été faites dans ce sens et qui ont conclu qu'il ya une augmentation linéaire entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein [63]. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolisée par jour [64]. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolisée par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool [65]. L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause [66].

Dans notre série, aucune patiente n'a rapportée une consommation de l'alcool.

## I.7 Antécédents gynéco-obstétricaux :

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde. Il y a cependant de fortes différences régionales, avec des taux élevés en Amérique du Nord et en Europe du Nord, et des taux relativement bas en Afrique et en Asie. Ces différences peuvent avoir de nombreuses explications : génétiques, nutritionnelles, facteurs liés au mode de vie ou à la vie reproductive (règles précoces, nulliparité ou première grossesse tardive, stérilité, ménopause tardive, facteurs hormonaux...)

L'identification des facteurs de risque de cancer du sein pourrait améliorer significativement la prévention. Ainsi que facteurs sont souvent intriqués, ce qui ne rend pas aisée la détermination de cibles d'intervention [67].

### I-7-1. Ménarches :

Dans notre série, l'âge moyen lors des premières règles était de 13,1 ans chez 70% des patientes sans aucun cas de ménarche précoce (avant 12ans), Tandis que 18 (30%) patientes avaient une puberté tardive (après 16 ans).

Tableau 02 : Répartition des malades selon l'âge de la ménarche

Age de la ménache	Effectif	Pourcentage
12-16 ans	42	70%
> 16 ans	18	30%
Total	60	100%

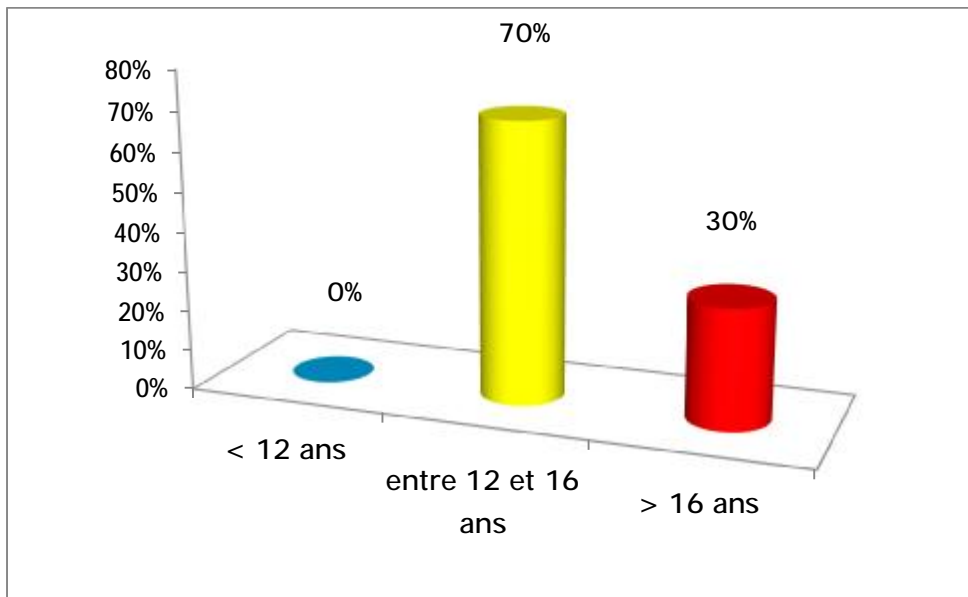


Figure 05 : Répartition des cas en fonction de l'âge de la ménarche

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (RR de 3) [68]. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation œstrogénique qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement.

Cependant, il n'existe pas d'association entre l'âge de survenu des premières règles et risque de cancer du sein dans la méta-analyse de talamini et al [69] ainsi que dans d'autres études qui ont indiqué que la ménarche précoce est un facteur de risque faible pour tous les groupes d'âge [70][71].

L'incohérence de ces résultats ne transforme pas l'âge des premières règles en un facteur de risque incontestable dans la survenu cancer du sein, mais il reste quand même un facteur de risque important, surtout que de nombreuses études ont indiqué un effet protecteur pour l'âge tardif des ménarches dans la survenu de ce cancer [70][71]. En effet pour chaque période de deux années de retard à la puberté,



le risque de cancer du sein diminuerait de 10 % en diminuant la durée d'exposition hormonale [72]. De la même façon, il a été montré que des cycles menstruels longs étaient associés à une diminution du risque de cancer du sein [73]. Tandis que ce risque augmenterait de 3 % par année de retard à la ménopause que celle-ci soit naturelle ou artificielle [72]. Ainsi, un âge tardif de survenue de 15 ans ou plus a un effet protecteur [68] [74].

On peut donc conclure qu'une élévation modeste du risque de cancer du sein est associée à des premières règles précoces.

D'autres parts, des études suggèrent qu'un cycle menstruel ovulatoire régulier augmenterait le risque de cancer du sein. Celui-ci pourrait être 2 fois plus élevé chez les femmes dont les cycles deviennent réguliers dans l'année suivant les premières règles par rapport aux femmes dont les cycles ne deviennent réguliers qu'après 5 ans ou plus. Mais la cause de ces irrégularités menstruelles n'est pas précisée : hypothalamique avec hypoestrogénie ou ovaire polykystique avec hyperinsulinisme. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre le nombre de jours de saignement et le risque de cancer du sein. Par contre, il existe une tendance significative à une diminution du risque avec la durée du saignement, diminution qui se manifeste en post-ménopause uniquement. Par ailleurs, il existe aucune corrélation entre la durée des cycles, le syndrome menstruel notamment les mastodynies prémenstruelles et le risque de cancer du sein [67].

#### I-7-2. Activité génitale :

Les ménarches et la ménopause sont deux facteurs qui affectent le risque de cancer du sein. En fait, les données d'une méta-analyse de 117 études comprenant 118,964 femmes atteintes de cancer du sein invasif ont démontré que les femmes non ménopausées ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein (risque

relatif [RR] 1,43) que chez les femmes ménopausées, du même âge, en particulier pour les tumeurs RE positives [75]. Dans notre série 73,3% des patientes étaient ménopausées.

Tableau 03 : Répartition des cas en fonction du statut hormonal dans notre série

Situation hormonale	Nombre de cas (n= 60)	Pourcentage (n=60)
Patientes en activité génitale	16	26,7%
Patientes ménopausées	44	73,3%
Total	60	100%

Il a été également prouvé par la même étude une diminution du niveau d'œstrogène dans le sérum (SEL) en post-ménopause [75]. Les chercheurs pensent que cette étude confirme le rôle de l'œstrogène périphérique dans le risque de cancer du sein. Bien que ce risque diminue dans les années post- ménopause, l'ampleur de la baisse a été moins chez les femmes ayant un indice de masse corporelle supérieure à 25.

### I-7-3. Parité :

Deux des facteurs liés au cancer du sein connus depuis longtemps et les plus reproductibles sont la baisse du risque de cancer du sein avec l'augmentation de la parité et l'augmentation du risque avec la nulliparité [67]

Dans notre étude, parmi les 60 patientes recensées, les paucipares ( $\leq 2$  pares) ont constitués la majorité avec un taux de 66,60 %. Dix femmes étaient multipares ( $\geq 3$ ) soit environ 16,70 % et les dix autres étaient nullipares.

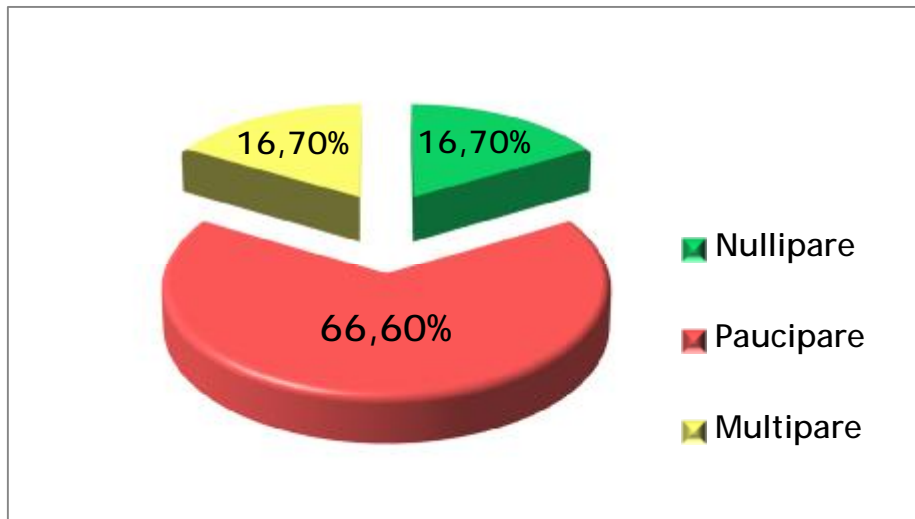


Figure 06 : Répartition des patientes selon la parité

Selon la littérature, les femmes nullipares ou paucipares ont un risque de développer un cancer du sein plus élevé que les multipares [76]. Cet effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [77].

Selon une autre étude, le risque relatif décroît en fonction du nombre de grossesses. En prenant comme référence les femmes ayant eu une grossesse à terme, ce risque est de 0,78 pour 2 accouchements, 0,68 pour 3 accouchements, et 0,31 pour 4 accouchements ou plus. L'effet protecteur de la multiparité reste inchangé après ajustement de l'activité physique, de la consommation de tabac et d'alcool et de la nutrition [67].

I-7-4. Age de la première grossesse :

L'âge à la première grossesse est le paramètre fondamental vu son impact important sur l'incidence du cancer du sein [78]. Plus l'âge de la première grossesse est jeune, plus cela protège contre le développement du cancer du sein plus tard dans la vie [79]. Le risque relatif pour les femmes avec un âge de la première grossesse > 35 ans a été mesuré et se situe entre 2,25 et 3,7 par rapport aux femmes ayant une première grossesse entre 20 et 30 ans [80][81]. Cet effet s'applique en particulier aux cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs [82] et ceux diagnostiqués après la ménopause [83].

Dans notre série, 77,3% des patientes ont eu leur première grossesse avant 35 ans, avec un âge moyen de 26 ans. Une grossesse tardive (>35 ans) a été observée chez 10% des cas.

Tableau 04 : Répartition des cas selon l'âge de la première grossesse

Age de la première grossesse	Nombre de cas	Pourcentage (%) de l'ensemble de la population
≤ 35 ans	44	73,3%
> 35 ans	6	10%
Total	50	83,3%

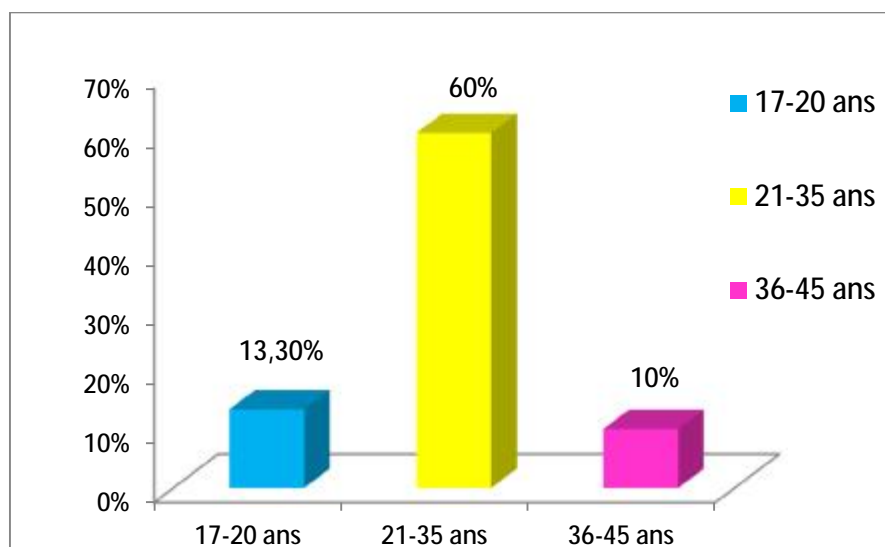


Figure 07 : Répartition selon l'âge de la première grossesse

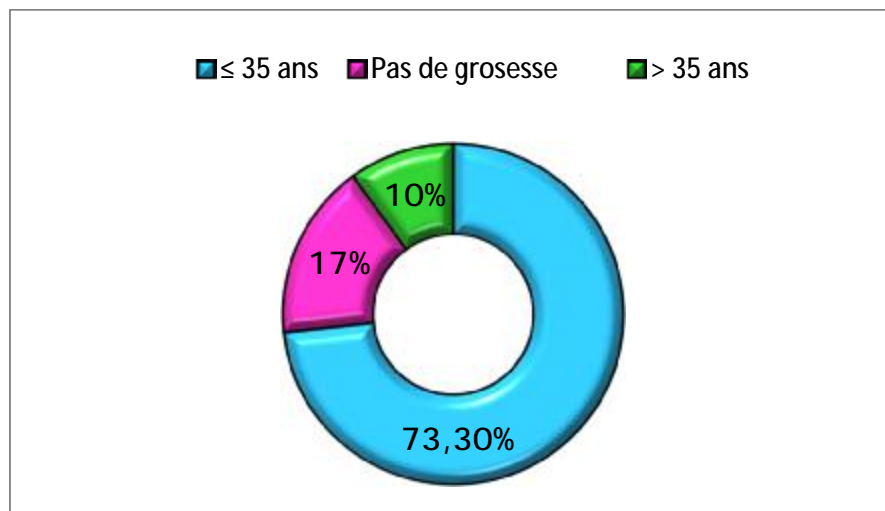


Figure 08 : répartition selon l'âge de la 1ère grossesse.

Selon les auteurs, les femmes accouchant pour la première fois après 30 ans ont un risque 5 fois plus élevé que celles accouchant avant 20 ans [76][78]. D'autres études ont montrés que Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [84]. Par ailleurs, les nullipares ont un risque de cancer du sein plus élevé que les femmes qui ont mené une grossesse à terme avant 25 ans (RR : 1,56 ; 1,27-1,91) [67].

Une explication de ces résultats est qu'un début de grossesse à terme réduit le risque de formation de tumeurs, mais à un âge plus avancé, il peut favoriser la croissance de cellules tumorales existantes [85]. Cependant, une 1ère grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein [86] du fait d'une augmentation de la durée entre le début de la puberté et de la 1ère grossesse à terme. La différenciation des cellules du sein qui se produit au 3ème trimestre de la grossesse les rend alors moins sensibles aux agents carcinogènes. L'augmentation du risque est plus marquée chez les femmes non ménopausées [86].

Toutefois, une étude réalisée par Largent et al. dans le but d'étudier la relation entre les événements de la vie reproductive et le stade de la tumeur chez les femmes diagnostiquées d'un cancer du sein à un âge jeune, a montré Les femmes qui ont eu une première grossesse à terme à l'âge de moins de 20 ans étaient beaucoup plus susceptibles d'avoir des tumeurs de grade 3-4 que ne l'étaient les femmes nullipares (OR = 3,2, IC à 95% 1,0 à 9,9) [87].

#### I-7-5.Allaitement :

De nombreuses études ont démontré que l'allaitement et la durée d'allaitement sont associés à une diminution du risque de cancer du sein

Dans notre étude, 50 patientes soit 83,3% confirment avoir allaité au sein leurs enfants mais, selon la littérature l'effet protecteur de la lactation ne s'observe que pour des durées longues d'allaitement (supérieur à 24 mois) [98] ce qui est le cas chez 76,6 % de nos patientes.

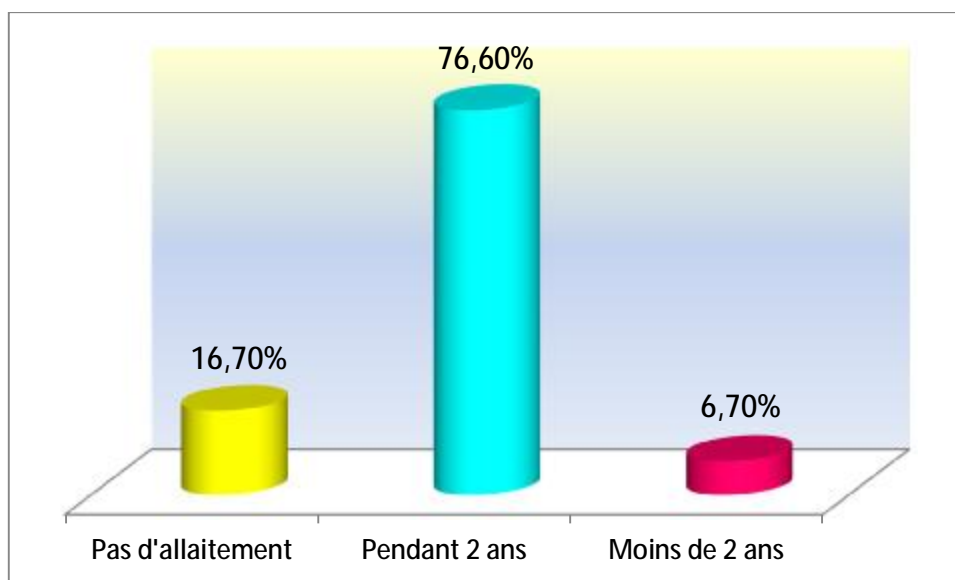


Figure 09 : répartition selon la notion d'allaitement au sein et sa durée

Selon la littérature, le risque de cancer du sein serait réduit de moitié pour les femmes allaitant plus de 24 mois leur enfant par rapport à celles allaitant un à six mois [76] et de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité [88]. Une diminution significative de ce risque de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois et serait de 3 % après un allaitement d'une durée de 5 mois, et donc pour bénéficier d'une protection minimale, l'allaitement doit durer au moins 5 mois [88]. Cette diminution significative est corrélée au nombre de mois d'allaitement et au nombre d'enfants allaités. L'organisation mondiale de la santé recommande une durée d'allaitement de 6 mois pour des raisons pédiatriques et non carcinologiques [89].

Trois études rétrospectives nord-américaines récentes ont révélé une réduction du risque de 30 à 80% chez les femmes âgées de 50 à 79 ans ayant allaité leurs enfants [90][91]. Par ailleurs, l'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [92].

Cependant, pour Freudenheim et al cet effet protecteur est faible et ne s'observe que pour des durées d'allaitement longues (> 20 mois) [93]. Et selon d'autres auteurs, il n'est retrouvé que chez des femmes multipares ayant allaité au moins 12 mois.

Des études ont donné des résultats contradictoires dans les pays occidentaux où peu de femmes allaitent plus de 1 an. En revanche, la réduction significative du risque a été démontrée dans les pays non-occidentaux [94].

D'une manière générale, plus la durée totale d'allaitement dans la vie d'une femme est longue, plus le risque de cancer du sein baisse et ceci quel que soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le non-allaitement ou la durée courte d'allaitement qui sont devenues la norme dans

de nombreux pays occidentaux contribuent de façon significative à l'incidence élevée du cancer du sein dans ces pays.

Et si de nombreuses études ont évalué la contribution de l'allaitement maternel dans la prévention du cancer du sein [95] et ont conclu à l'effet protecteur de l'allaitement prolongé sur le risque de cancer invasif mammaire [96], Cet effet a été retrouvé chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1. En revanche, pour celles porteuses d'une mutation BRCA2, l'allaitement ne semble pas associé à une réduction significative du risque de survenue d'un cancer du sein [97].

L'impact de l'allaitement sur le risque de survenue d'un cancer in situ du sein a également été étudié. Une longue période d'allaitement est paradoxalement associée à une augmentation du risque de survenue d'un cancer in situ [98].

#### I-7-6.la prise d'hormones :

L'utilisation d'hormones de synthèse, tant pour la contraception que pour le traitement de la ménopause, contribue à augmenter le risque de cancer du sein selon la plupart des auteurs.

#### Ø En ce qui concerne les contraceptifs oraux :

L'utilisation de contraceptifs contenant des hormones exogènes (œstrogènes et progestatifs) pourrait être associée à un risque accru de cancer du sein [99].

Dans notre étude, 83,3% des patientes ont pris la pilule, dont 32% étaient sous contraception au moment du diagnostic. Dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [31], 27,5% seulement ont pris la pilule. Tandis que dans l'étude de Tajeddine [32] 44% de patientes ont pris la pilule. La durée et le type de la contraception orale n'ont pas été précisés dans notre étude.



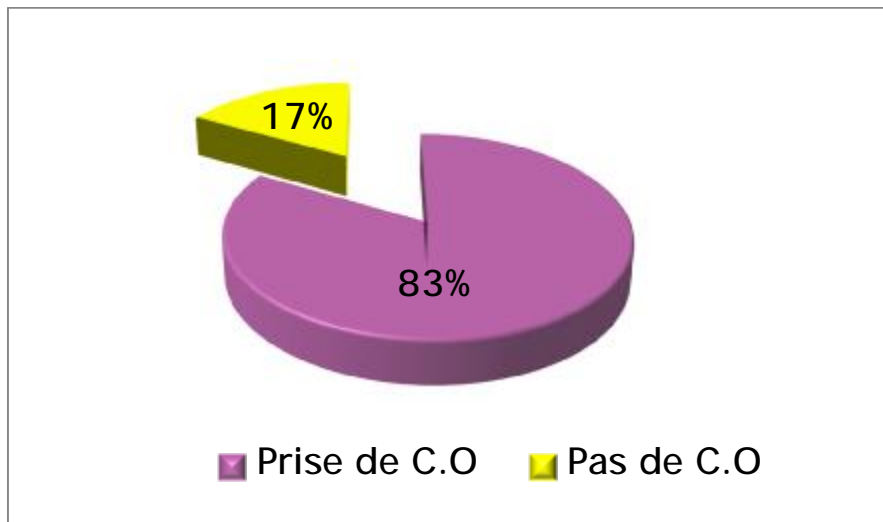


Figure 10 : Répartition des patientes en fonction de la prise de contraception orale

Les données concernant le rôle des contraceptifs oraux dans le cancer du sein sont controversées et La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé globalement d'élévation du risque du cancer du sein lié à la contraception orale [100].

Une méta-analyse sur des données individuelles de 54 études épidémiologiques, a été réalisée par le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) [101] et dont les résultats ont montré que les femmes en cours d'utilisation d'une contraception orale augmentent discrètement leur risque de développer un cancer du sein d'environ 25% avec un risque relatif à 1,24 sans que ce dernier change d'une manière significative avec la durée d'utilisation. Cette augmentation décroît progressivement après l'arrêt d'utilisation des contraceptifs et disparaît complètement 10 ans après cet arrêt. Cependant, les résultats de cette étude suggèrent aussi que le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux et qu'une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel

devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulterait sera important [100]. En contre partie, d'autres auteurs ont suggérés que le rôle de la contraception orale dans la survenue du cancer paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme âgée chez qui aucune élévation du risque n'a pas été rapportée [102-105].

Les conclusions d'une méta-analyse publiée en 1990 et qui a porté sur 28 études cas-témoins montraient aussi qu'il n'existait aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes utilisatrices de contraception orale qu'elle qu'en soit la durée. Toutefois, ce risque est apparu légèrement mais significativement augmenté (risque relatif : 1,72) chez les femmes qui avaient utilisé la contraception orale pendant au moins quatre ans avant la première grossesse à terme [106]. Ce résultat était concordant avec celui de Kahlenborn et al. qui a conclu à un risque faible mais significatif dans le cas d'une prise prolongée (4 ans) des contraceptifs oraux oestroprogestatifs avant la première grossesse avec un risque relatif de 1,52 [107]. Cependant, une étude en 2002 de type cas témoin a conclu que le risque de cancer du sein est élevé chez les femmes qui ont pris la pilule de contraception pendant plusieurs années [108].

Un fort taux sanguin d'œstradiol est associé à un risque accru de cancer du sein (Key et al. 2002). Par ailleurs, les résultats concernant l'effet du taux de progestérone ne sont pas probants mais, tendraient vers un effet protecteur sur le risque de cancer du sein en préménopause [109]. Par ailleurs, Selon l'étude française E3N [110], une utilisation de macroprogestatifs supérieure à 4 ans en périménopause s'accompagne d'une augmentation du risque de CS. Tandis que Fabre A, Fournier A, Mesrine S et al, ont conclu à ce que la contraception orale ne semble pas être un facteur de cancer du sein, tant pour les œstroprogestatifs que pour la contraception progestative [111]. De même pour Les résultats de la méta-

analyse réalisée par le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC) qui suggèrent que Le risque de cancer du sein est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées [100].

Reste à signaler que le risque de survenue du cancer mammaire chez les femmes utilisant la contraception orale est d'autant plus élevé que la femme est porteuse du gène BRCA1 et BRCA2 [112]. Et que les résultats ont montré que chez les femmes mariées, la prise de contraceptifs oraux augmenterait le risque de survenue du cancer du sein, ceci a été retrouvé dans de nombreuses études [113][114].

Plusieurs études n'ont pas pu démontrer que l'utilisation des pilules oestro-progestatives augmentait de façon significative le risque de développer un cancer du sein, si ce n'est qu'on estime que le risque associé, s'il existe, est négligeable comparé à celui d'autres facteurs [76][115]. Cependant l'association contraception orale – cancer du sein reste un sujet de controverse.

#### Ø En ce qui concerne Le traitement hormonal substitutif (THS) :

Selon la littérature le traitement hormonal substitutif à la ménopause est corrélé positivement à une augmentation du risque de cancer du sein [76]. L'accroissement du risque relatif est lié aussi à la durée du traitement hormonal.

Le THS est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé [101][116] . Pour l'Afssaps, le risque relatif selon les études est entre 1,2 et 2 et Il serait responsable de 3 à 12 % des cancers du sein [117]. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation [101]. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, ce risque est augmenté de 26% à 35% [101][116]. Cependant, le risque

attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1000 [101].

Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association œstroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul [118]. À l'inverse, La Croix et al on trouvé que L'utilisation d'estrogènes seuls chez la femme hystérectomisée n'a été liée à aucune augmentation du risque, voir même une diminution du risque de cancer du sein a été observée et qui persiste 5 ans après l'arrêt [119]. Selon Colditz G et all. L'association estroprogestative s'accompagne d'un risque relatif de 1,25 après 5 ans d'utilisation et ce sur risque persiste en s'atténuant après l'arrêt [120]. Le type d'estrogène et sa voie d'administration n'ont pas d'influence sur le risque de cancer du sein. En revanche, le type de progestatif pourrait, lui, être très important : pas d'accroissement du risque avec la progestérone et la rétroprogestérone, au contraire des progestatifs artificiels, qui majorent le risque de cancer du sein. Une explication en vogue est que le risque n'est pas directement lié aux stéroïdes mais, à leur impact sur l'insulinorésistance [121].

Il faut signaler qu'une étude Américaine « the Women's Health Initiative » (WHI) [122] a montré une augmentation de cancer du sein avec l'administration d'un traitement hormonal substitutif (3,8 cas annuels pour 1000 contre 3 pour 1000 dans le groupe placebo). Il est cependant à noter que les hormones utilisées n'étaient pas les mêmes qu'en France. L'étude comportait un œstrogène d'origine équine sulfoconjuguée (le premarin) à la dose de 625 microgrammes par jour et l'acétate de médroxyprogestérone (farlutal) à la dose de 2,5 mg par jour. En France, une

combinaison plus "naturelle" et moins fortement dosée est utilisée, à base d'œstradiol et de progestérone. Du reste les auteurs Américains se demandent si ces résultats ne sont pas en rapport avec la combinaison hormonale employée dans leur essai.

Toutefois, l'étude Française de Weiss [123], a confirmé en 2002 qu'il n'y avait pas d'élévation de risque de cancer du sein en cas de traitement substitutif hormonal séquentiel. Ce risque minime ne s'observe qu'en cas de traitement continu, cependant, une étude en 2004 [124], semble prouver qu'il n'y a pas de risque supplémentaire de cancer du sein en utilisant une progestérone micronisée : (Utragestan par exemple), associée à un œstrogène. Le risque relatif (RR) est égal à 1. Donc pas de risque supplémentaire par rapport aux femmes qui ne prennent pas ce traitement substitutif.

Dans notre série, aucune patiente ménopausée n'a reçu de traitement hormonal substitutif.

#### I-7-7.l'âge de la ménopause :

Dans notre série, les patientes ménopausées ont représenté 73,3% des cas (44 patientes) au moment du diagnostic. L'âge de survenue de la ménopause été compris entre 46 ans et 55 ans, avec une moyenne de 52,1 ans et un pic de fréquence entre 51-55 ans (40 patientes)

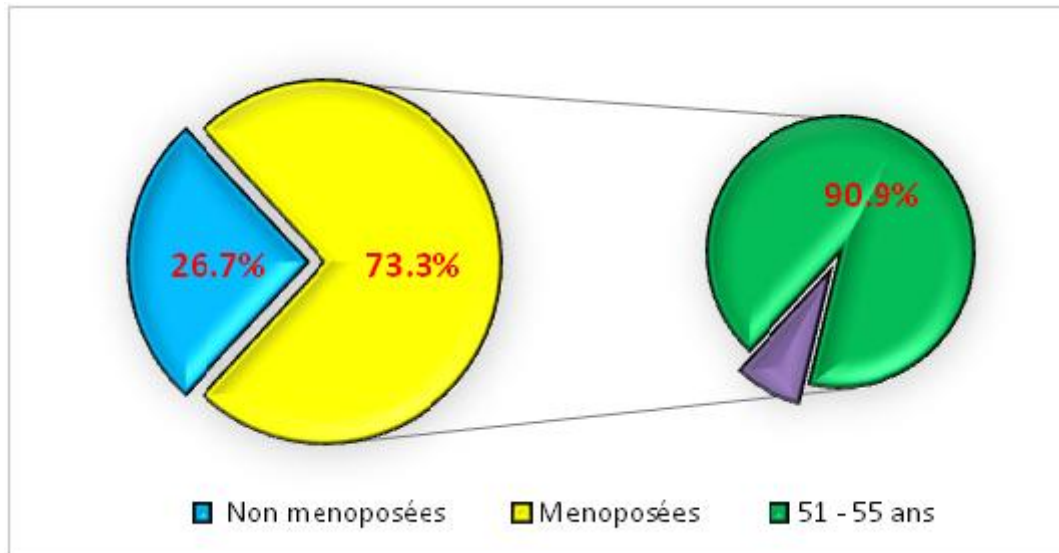


Figure 11 : Répartition des cas selon le statut ménopausique et le pic de fréquence de l'âge de sa survenue.

La majorité des études ont montré que l'âge avancé à la ménopause était un facteur de risque important pour le cancer du sein [125]. Un âge tardif de survenue de la ménopause ( $\geq 55$  ans) est corrélée positivement avec un risque accru de cancer du sein (RR entre 1,5 et 2) [115][76]. Ainsi, chaque année de retard dans l'apparition de la ménopause correspond à une augmentation de 3% du risque de cancer du sein en augmentant la durée d'exposition hormonale [126]. Selon Talamini R. [69] en considérant la ménopause avant 45 ans comme base, le risque relatif pour une ménopause entre 45 et 49 ans est de 1,3 (1,1-1,7), 1,5 (1,2-1,9) pour une ménopause entre 50 et 52 ans et 1,8 (1,4- 2,2) pour une ménopause au-delà de 53 ans. TRICHOPOULOS [126] retrouve un risque relatif de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans contre 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans.

Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale (artificielle) [128]. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des

hormones ovariennes [67]. Cependant, Parsa P [129] suggère que La ménopause artificielle par ovariectomie bilatérale réduit de façon significative le risque de cancer du sein, de façon plus marquée qu'avec la ménopause naturelle (RR : 0,8 ; 0,6-0,8) à âge égal. De même pour Talamini R [69] qui a démontré que la ménopause artificielle semblait conférer aux femmes du même âge une protection supplémentaire par rapport à la ménopause naturelle. Ces résultats concordent avec ceux de Brinton et al: une ménopause précoce induite (ovariectomie bilatérale) est associée à une diminution du risque de cancer du sein [130]. Cette propriété est très utilisée en prévention du cancer du sein chez les femmes ayant une mutation BRCA1 ou 2. L'ovariectomie prophylactique à 40 ans avec annexectomie induit une réduction du risque qui pourrait atteindre près de 50%. Il ne semble pas que la prescription d'un THS, en particulier sans progestatif de synthèse, chez les femmes hystérectomisées soit contre-indiquée, au moins jusqu'à l'âge normal de la ménopause [111].

## I-8. Antécédents personnels :

### I-8-1. Antécédents de pathologie mammaire bénigne :

Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie a été rapporté chez 4 patientes soit 6,7%. Ce taux était de 12% dans l'étude de Tajeddine [32] et de 9,7% dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca par KARIMI [31].

Tableau 05 : Types de mastopathies bénignes retrouvés chez nos patientes

Mastopathie bénigne	Nbr cas	%
Dystrophie	2	3,3%
Adénofibrome	1	1,7%
Mastite tuberculeuse	1	1,7%

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein selon la plupart des auteurs. Cependant, leurs rôle exacte dans la genèse de ce cancer n'est pas actuellement bien établi.

En effet, les mastopathies bénignes ou dystrophique sont aggravées par les œstrogènes et elles régressent après la ménopause [111], mais, le risque qu'elles induisent n'est pas en rapport avec des phénomènes hormonaux mais plutôt lié au caractère histologique. Il faut probablement donc les classer davantage comme facteur de risque génétique plutôt qu'hormonal [131]. Ces lésions peuvent être dysplasiques, hyperplasique atypique ou pappillomateuses et elles peuvent présenter un point de départ pour le cancer du sein.

Découvertes à la suite de biopsies, certaines lésions bénignes non proliférantes du sein n'augmentent pas le risque de cancer du sein, par contre d'autres qualifiées de proliférantes (les hyperplasies) peuvent être associées à une augmentation plus ou moins forte de ce risque [132][133].

Ces lésions bénignes du sein sont donc histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives, présentes dans les deux tiers des cas et ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie, associées à un risque plus élevé : multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie qui représentent 4 % des maladies bénignes du sein sont quant à elles fortement associées au risque de cancer du sein augmentent ce risque d'au moins quatre fois (RR=4) [92]. Ces lésions constituent en réalité un stade précurseur de cancer du sein [134].

Une grande enquête épidémiologique portant sur 10366 biopsies de lésions bénignes a mis en évidence dès 1985 [135] que certains éléments seulement



de cette maladie, notamment hyperplasie épithéliale, comportaient un risque de survenue ultérieure de cancer infiltrant (L'hyperplasie atypique comporte un risque relatif entre 4 et 5. Les auteurs proposent donc de compléter la dénomination classique de maladie ou mastose fibrokystique par un indicateur du risque histologique et adoptent le terme de « maladie proliférante ». [136]

Trois groupes de risque relatif différent sont constitués d'après les résultats de l'enquête :

- Ø Maladie non proliférante, sans risque accru (70%) ;
- Ø Maladie proliférante sans atypies, risque x 1,5 à 2 (26%) ;
- Ø Maladie proliférante avec atypies, risque x 4 à 5 (4%).

Ces trois groupes sont entérinés lors d'une réunion de consensus du collège des pathologistes américains [137].

Le fibroadénome du sein est considéré comme une lésion sans gravité, mais le contingent épithélial de cette tumeur peut subir une transformation maligne. Le fibroadénome apparaît presque toujours chez des femmes plus âgées dont l'âge moyen est de 20 années supérieur à l'âge moyen des femmes qui présentent un fibroadénome classique [138].

Le classement des lésions histologiques élémentaires selon leur niveau de risque relatif de cancer du sein d'après Fitzgibbons et al [139] serait comme suivant:

- Risque faible (x 1,5 à x 2) : Fibroadénome complexe, Hyperplasie épithéliale modérée ou floride sans atypie, Fibro-adénose, Cystadénome papillaire simple sans atypie associée, Cicatrice
- radiaire Risque modéré (x 4 à x 5) : Hyperplasie épithéliale canalaire avec atypie, Hyperplasie épithéliale lobulaire avec atypie
- Risque élevé (x 8 à x 10) : Carcinome canalaire in situ, Carcinome lobulaire in situ.

Dans notre série, une dystrophie fibro-kystique sans atypie retrouvée chez 2 patientes. Tandis qu'une patiente avait un antécédent d'adénofibrome pour lequel elle a été opérée et un antécédent de mastite tuberculeuse chez une autre. Une hyperplasie atypique n'a été observée dans aucun cas chez nos patientes.

Et donc, les mastopathies bénignes n'augmentent pas dans leur grande majorité le risque de survenue de cancer du sein. Ce sont essentiellement les lésions qui s'accompagnent d'une hyperplasie qui nécessitent notre attention ce d'autant plus qu'elle est atypique, car il n'y a actuellement aucun examen paraclinique qui permettrait de distinguer avec certitude l'hyperplasie atypique du cancer in situ, ni de prédire l'évolution éventuelle de l'un vers l'autre [138].

#### I-8-2. Antécédents de cancer du sein :

Dans notre série, 4 patientes ont été opérées et traitées pour un néo du sein. Il s'agissait d'un antécédent de cancer du sein controlatéral dans tous les cas.

Selon la littérature, les femmes traitées pour un premier cancer du sein ont un risque cinq à six fois plus important que les autres de développer un cancer dans l'autre sein [141]. Bien que le risque de développer un deuxième cancer du sein soit plus élevé chez les femmes qui ont eu un carcinome canalaire in situ (CCIS) ou un carcinome lobulaire in situ (CLIS), la plupart d'entre elles ne sont pas atteintes de nouveau d'un cancer du sein [142]. En moyenne, cela concerne 15 % des femmes traitées pour un cancer du sein [143]. Le nouveau cancer primitif pourrait prendre naissance dans le même sein que le premier cancer ou dans le sein opposé [142].

I-9. Antécédents familiaux de cancer :I-9-1. Cancer du sein :

Dans notre série, un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 10 patientes soit 16,7% des cas dont 5 chez un parent de 1<sup>er</sup> degré et 2 chez un parent de 2<sup>ème</sup> degré, tandis que 3 patientes avaient un antécédent de cancer du sein chez des cousines maternelles. Le facteur familial est bien là mais, sans preuve de cancer héréditaire.

Tableau O6 : Répartition selon les ATCD familiaux de cancer du sein

Lien de parenté	Nombre de cas	%
Mère	5	8,3%
Sœur	1	1,7%
Grand-mère	1	1,7%
Cousine	3	5%
Total	10	16,7%

Le pourcentage des patientes avec antécédents de cas familiaux de cancer du sein dans notre série, rejoint celui de La série de Tajeddine [54], alors que les autres études ont été marquées par des taux plus faibles.

Tableau O7 : Comparaison des taux de cas familiaux de cancer du sein entre les études.

Etude	Taux de cas familiaux (%)
Littérature [144]	5-10
Tunisie [27]	14
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [9]	7,8
INO [52]	7
Tajeddine [32]	16
Notre série	16,7

Il est maintenant couramment admis que l'antécédent d'un cancer du sein dans la famille augmente le risque pour chaque apparenté de développer un cancer du sein au cours de sa vie [145]. Ce risque est très variable d'un individu à l'autre [146]. La fréquence des formes familiales du cancer du sein, leur apparition chez des jeunes patientes (avant la ménopause), les formes plurifocales ou bilatérales et leur association parfois à d'autres cancers conduisent à évoquer le caractère héréditaire de ce cancer.

En effet, 20 à 30 % des femmes ayant un cancer du sein présentent une histoire familiale [147], mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques [148,149]. Et donc, le cancer du sein est héréditaire dans 5 à 10% des cas. L'estimation du risque familial et individuel peut être un apport déterminant à la prise en charge de ces patientes par la pratique de dépistage ou d'une prévention adaptée [144]. Les prédispositions les plus connues sont les gènes BRCA1 et BRCA2. Ces gènes sont impliqués dans 95% des formes familiales de cancer du sein et de l'ovaire et dans 60% des formes familiales du cancer du sein seul [150]. A l'examen, vu l'incrimination de ces mutations dans le cancer d'ovaire, à l'interrogatoire, il ne faut donc pas se limiter à rechercher les antécédents de cancer du sein.

Un cancer familial est évoqué en principe devant [151] :

- 3 cas de cancer du sein et / ou de l'ovaire chez des apparentés du 1er ou du 2ème degré dans la même branche parentale.
- 2 cas de cancer du sein chez des apparentés du 1er degré et avec au moins l'un des critères suivants :
  - Cancer de survenue précoce < 40 ans.
  - Cancer bilatéral.
  - Cancer multifocal.

○ Cancer du sein et cancer de l'ovaire chez la même patiente.

- cancer du sein < 35 ans sans histoire familiale.
- cancer du sein chez un homme (penser à une mutation BRCA2).

Une histoire familiale de cancer du sein constitue un facteur de risque majeur ; une femme ayant une apparentée au premier degré (mère, sœur, fille) atteinte de cancer du sein en particulier si le diagnostic a été posé à un âge jeune (avant 50 ans) avant la ménopause, a un risque deux fois plus élevé (RR=2) d'être atteinte de ce type de cancer [133]. Deux antécédents au premier degré confèrent un RR de 3, et s'il y a plus de trois antécédents le RR est au moins supérieur à 4 et fait envisager un problème génétique sous-jacent [152][153]. Quand il s'agit de parentes au premier degré, le risque est plus élevé, comparativement à des parentes au second degré [142]. Le risque augmente avec le nombre de sujets atteints dans la famille, la précocité des âges au diagnostic et la proximité du degré de parenté, soulignant ainsi la contribution essentielle des facteurs génétiques [153][154].

De manière générale, les études montrent que le risque de développer un cancer du sein augmente d'autant plus que [155] :

- Ø une parente au premier degré a été atteinte d'un cancer dans les deux seins (cancer du sein bilatéral) avant la ménopause ;
- Ø deux membres de la famille ou plus ont été atteints d'un cancer du côlon ou de l'ovaire ;
- Ø une parente a été atteinte d'un cancer du sein et d'un cancer de l'ovaire ou de plusieurs cancers différents ;
- Ø un parent de sexe masculin a été atteint du cancer du sein.

Il sera bon d'envisager une consultation d'oncogénétique (recherche génétique de facteurs de risques) dans le cas de certaines histoires familiales. La consultation

d'oncogénétique va permettre de calculer la probabilité pour la patiente d'être porteuse d'une prédisposition génétique :

- Ø Score supérieur ou égal à 3 : consultation indiquée
- Ø score inférieur à 3 : utilité médicale faible.

Tableau 08 : Risque de cancer du sein en fonction du nombre et degré d'apparentées atteintes (l'âge de survenue du cancer n'est pas pris en compte) [152].

Méta-analyse	Risque relatif	IC 95%
Une apparentée au 1er degré atteinte	2,1	[2 - 2,2]
Une mère atteinte	2	[1,8 - 2,2]
Une sœur atteinte	2,3	[2,1 - 2,4]
Une fille atteinte	1,8	[1,6 - 2]
Deux apparentées au 1er degré atteintes	3,6	[2,5 - 5]
Une apparentée au 2e degré atteinte	1,5	[1 ,4 - 1,6]

Les situations évoquant un risque familial (même sans antécédents familiaux) sont rappelées dans le tableau 09 (d'après les recommandations) [156].

Tableau 09 : Situations pouvant faire évoquer un haut risque familial en l'absence de prédisposition génétique identifiable [156]

Facteur	Remarque
ü Cancer du sein précoce	< 40
ü Cancer du sein multiple homolatéral ou bilatéral.	Foyer indépendant si même coté
ü Deux cancers du sein ou plus chez des apparentées proches.	maternel ou paternel
ü Association personnelle ou familiale, cancer du sein et de l'ovaire*	* ou trompe, ou péritoine

En plus de ces deux gènes majeurs de prédisposition (le gène BRCA1 et le gène BRCA2), les chercheurs ont trouvés l'implication d'autres gènes tel que le gène ATAXTE TELANGECTASIE (ATX) [157], le gène de la protéine p53 [158] et le gène PTEN [157]. Cependant, il existe quelques facteurs de risque nouvellement identifiés ayant une composante génétique telle que l'ADN mitochondrial [159] ou par exemple la densité de l'épithélium glandulaire mammaire, mesurée lors des mammographies (risque de 4 à 6 fois) [160]. Ces facteurs émergents pourraient être des facteurs augmentant encore le risque de développer un cancer chez les patientes porteuses de gènes à risque.

Reste à signaler que, les cancers "BRCA1" présentent souvent un index mitotique élevé et alors un grade SBRIII, des marges de résection atteintes et une infiltration lymphocytaire [161], une histologie de type médullaire est plus fréquemment retrouvée (10% versus 1% pour les cas sporadiques) [162]. Les cancers "BRCA2" sont également plus souvent de grade SBRII et SBRIII que les cancers sporadiques. Le pronostic des formes BRCA1 pourrait être par ailleurs plus réservé [163]

Toutefois, même en absence de consultation d'oncogénétique et d'identification de gènes BRCA1 et BRCA2, ce facteur reste au premier plan des facteurs de risque. D'autres études plus larges, multicentriques incluant d'autres centres d'oncologie et incluant d'autres facteurs de risque notamment le gène BRCA1 seraient très pertinentes.

#### I-9-2. Autres cancer :

Un cancer du col chez la mère a été observé chez 2 patientes et un cancer de vessie chez la mère d'une autre patiente.

Un cas de cancer du colon a été noté chez la sœur d'une patiente.

Tableau 10 : Répartition selon les ATCD familiaux d'autres cancers

Lien de parenté	Type de cancer	Nbr de cas	%
Mère	Col	2	3,3%
	Vessie	1	1,7%
Sœur	Colon	1	1,7%

La répartition des patientes en fonction de l'existence d'un ATCD de cancer gynécologique personnel ou familial est exposée dans le tableau 11 :

Tableau 11 : Répartition des cas en fonction d'ATCD de cancer gynécologiques dans notre série

ATCD	Nbr	Pourcentage
ATCD personnel de cancer du sein	4	6,7%
ATCD familial de cancer du sein	10	16,7%
ATCD familial de cancer du col	2	3,3%

### I-10. Tares associés :

Dans notre série, 4 patientes souffraient d'une HTA chronique, 2 patientes étaient diabétiques (diabète type 2) et une patiente était suivie pour rectocolite ulcéro hémorragique (RCH).

Tableau 12 : Répartition selon les tares associées

Type de tares associées	Nbr de cas	%
HTA	4	6,7%
DNID	1	1,7%
RCH	1	1,7%



Diabète et cancer du sein :

Le diabète de type 2 est un problème de santé majeur dans les pays développés et touche environ 7% des adultes et 15% des personnes de plus de 60 ans. Les 3 principaux facteurs de risque sont le vieillissement, l'obésité et la prédisposition génétique.

Jusqu'à 16% des patientes atteintes d'un cancer du sein ont le diabète, et deux grands facteurs de risque de diabète de type 2 qui sont le vieillissement et l'obésité sont également associées au cancer du sein. En effet, l'obésité, qui touche plus de 20% de la population dans les pays développés, est un autre facteur de risque connu pour le cancer du sein et est associé à un risque accru de cancer du sein post ménopausique. Jusqu'à 16% des patientes atteintes d'un cancer du sein qui sont âgées de plus de 65 ans ont aussi le diabète. Ainsi, l'incidence de ces deux affections (cancer du sein et diabète de type 2) est élevée chez les personnes âgées et les deux partagent un facteur de risque qui est d'obésité.

Des études de cohortes comparatives et des études cas-témoins suggèrent que le diabète de type 2 peut être associée à plus de 10 à 20 % du risque relatif de cancer du sein. Le diabète gestationnel, mais pas le diabète de type 1 pourrait également être associé au risque élevé de ce cancer. Par ailleurs deux études menées [164][165] n'ont trouvé aucune association entre le cancer du sein et le diabète de type 1, dont une [164] qui a inclus plus de 29 000 patientes atteintes de diabète de type 1.

Ces associations comprennent les effets biologiques du diabète sur le risque de cancer du sein et son histoire naturelle et les effets de diabète sur la prise de décision au sujet du dépistage et la prise en charge du cancer du sein.

Trois mécanismes sont supposés contribuer à l'association entre le diabète de cancer du sein : l'activation de la voie de l'insuline, l'activation de la voie du Facteur

de croissance apparentée à l'insuline IGF (Insuline-like Growth) et une altération de régulation des hormones sexuelles endogènes.

En outre, le diabète et ses complications peuvent affecter négativement et indirectement le traitement du cancer du sein ainsi que le recours au dépistage, ce qui affecterait donc le pronostic des patientes atteintes de ce cancer, soit directement, par des mécanismes biologiques. Cependant, les effets biologiques directs du diabète pour les patientes atteintes de cancer du sein sont difficiles à définir, surtout en raison de la présence de facteurs de confusion tels que l'obésité, l'âge avancé, la comorbidité et les différences dans l'utilisation de dépistage.

Enfin, Le diabète est lié à un risque accru de cancer du sein et à un risque encore plus élevé de décès par ce cancer, c'est la conclusion de cette méta-analyse de l'Université Erasmus de Rotterdam, présentée au Congrès européen 2013 du cancer (ECC2013). Cette étude est la première à associer l'incidence et la mortalité des cancers du sein au diabète, aboutissant à une augmentation de 25% de cancer et de 30% de décès par cancer [166].

En ce qui concerne la relation entre les différents traitements contre le diabète et le risque de survenue de cancer du sein, de nombreuses études ont été menées et dont les résultats n'ont prouvé aucune relation entre ces traitements (insulinothérapie et les antidiabétiques oraux) et le cancer du sein quel que soit la durée du traitement ou la dose [164-165,167].

En ce qui concerne le traitement du cancer du sein chez les patientes atteintes de diabète, plusieurs complications sont bien connues du diabète, y compris la néphropathie, la neuropathie, les maladies cardiaques, le retard et les difficultés de cicatrisation des plaies ainsi que la susceptibilité accrue à l'infection pouvant nuire à toutes les formes de traitement du cancer : chirurgicale, la radiothérapie, la chimiothérapie et hormonothérapie [168-172].

HTA et cancer du sein :

Certains chercheurs suggèrent un lien entre certains médicaments antihypertenseurs et la malignité. L'utilisation pendant au moins dix ans d'inhibiteurs calciques (médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle), multiplierait par 2,4 le risque de cancer canalaire du sein (le plus fréquent), et par 2,6 celui d'une tumeur lobulaire. Tel est le résultat d'une étude menée par des chercheurs américains du Centre Hutchinson de recherche à Seattle (Etat de Washington) sur le cancer, dont les conclusions ont été publiées dans le Journal of the American Medical Association "JAMA Internal Medicine" [173]. Certains chercheurs (Christopher Li du Fred Hutchinson Cancer Research Center et ses collègues) [173] font l'hypothèse qu'un mécanisme à la base du lien pourrait être une inhibition de l'apoptose (mort programmée des cellules)

Selon d'autres études [174-177], l'utilisation à long terme des inhibiteurs calciques, Bêtabloqueurs sélectifs ou des diurétiques était associée à une augmentation petite mais significative du risque de cancer du sein. Ce risque semble minime et pouvant être expliqué par une association fortuite ou par un biais de constatation (par exemple les femmes traitées pour l'hypertension sont plus susceptibles d'être diagnostiqués avec un cancer du sein, car elles représentent un groupe d'une population qui reçoit des soins de santé réguliers et sont donc sous surveillance médicale plus étroite que ne le sont les sujets sains).

Par ailleurs, une étude Cohort menée par Peeters et all [178] a rapportée que le risque de cancer du sein était similaire chez les femmes hypertendues traitées et non traitées et donc ce risque n'est pas imputable aux médicaments antihypertenseurs. Dans ce cadre, une méta-analyse incluant cinq études cas-témoins a été effectuée [179][180]. L'association entre l'hypertension et le cancer du sein s'est révélée incertaine. Plusieurs études n'ont trouvé aucune relation entre les

deux affections [181-184]. Par ailleurs, trois études ont montrées un excès de risque de cancer du sein associé à l'hypertension [180][185][186] mais, deux d'entre elles ont été limitées à des femmes ménopausées [180][185].

D'autre part, les résultats d'une étude américaine [187] ont suggérés l'influence de l'hypertension sur le pronostic et la survie chez les patientes atteintes de cancer du sein. Les chercheurs ont même proposé l'hypertension dans l'indice de comorbidité de Charlson et d'autres mesures de comorbidité.

À la lumière des données actuelles, le rapport des différentes études soulèvent des questions, mais ne fournit pas de réponses fermes. Bien qu'intéressant, les résultats des données publiées sont en grande partie contradictoires. À notre avis, le lien entre le cancer du sein, de l'hypertension et les traitements antihypertenseurs reste inexplicé, en grande partie sans réserve et cliniquement significative de manière à justifier «aucun changement» dans les lignes directrices actuelles de traitement.

#### RCH et cancer du sein :

Les patients diagnostiqués d'une colite ulcéreuse (CU) sont connus pour être à un risque accru de cancer colorectal et le cancer du foie et une leucémie [188]. Cependant, les données de littérature concernant l'éventuelle association entre la RCH et la survenue du cancer du sein ne sont disponibles.

## II. ETUDE CLINIQUE :

Selon les recommandations de l'HAS de Janvier 2010 [189], un diagnostic de cancer du sein peut être suspecté : « en dehors de toute expression clinique, dans le cadre d'un dépistage organisé ou individuel devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction cutanée ou la découverte d'une adénopathie axillaire. » Un examen régulier des seins doit être réalisé au cours de la vie d'une femme même en absence d'anomalie.

### II-1.Motif de consultation/Circonstances de découverte :

Le motif de consultation le plus fréquent dans la plupart des études est l'autopalpation d'un nodule de sein. Il s'observe chez 60 à 80 % des patientes [190]. À l'INO, ce motif a représenté 70% des motifs de consultation [30], 80% en Tunisie [27], 58,9% à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [31], et 76% dans la série de Tajeddine [32].

Nos résultats ne rejoignent pas ceux de la littérature, car le motif de consultation le plus fréquent était la découverte de modifications cutanées dans 86,7% des cas suivi d'une augmentation du volume mammaire dans 66,7% des cas.

L'apparition de modifications cutanées était présente dans 32% des cas dans l'étude de Tajeddine [32] et 28,4% dans l'étude réalisée par KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [31], ce qui signe que la majorité de nos patientes ont consulté à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : Difficultés économiques, manque d'information et le recours aux thérapeutes traditionnels.

Et si dans la majorité des cas, le cancer du sein est diagnostiqué par la découverte de la patiente elle-même d'un nodule du sein. Le cancer peut aussi être découvertes à l'occasion d'autres signes cliniques et se manifester soit par un écoulement mammelonnaire, une mastodynie, une déformation du sein, ou une rétraction du mamelon [191]. Dans notre série, un écoulement mammelonnaire a été retrouvé chez 2 patientes, Tandis qu'une rétraction mammelonnaire était présente chez 3 autres.

Comme il peut être découvert à l'occasion d'un examen systématique, ce qui est le cas chez 4 de nos patientes. C'est le cas par exemple d'un examen clinique systématique ou d'une mammographie systématique réalisée dans le cadre de surveillance d'un cancer du sein controlatéral antérieur : La surveillance de l'autre sein chez une patiente déjà opérée pour un cancer du sein permet de retrouver jusqu'à 25% des cancers controlatéraux dont la plupart sont encore au stade in situ.

Soit à l'occasion d'une métastase qui peut être au niveau du : péritoine, rétro-péritoine, méninges, tractus digestif, estomac, moelle osseuse ou gynécologique (utérus, ovaires) qui sont les plus fréquentes. Le deuxième site métastatique est l'os, la peau occupe la troisième place (nodules de perméation).L'atteinte du foie et du système nerveux central, poumon et plèvre est plus rare [192]. Dans notre série, une métastase était révélatrice chez une patiente, il s'agissait d'une métastase osseuse révélée par une fracture pathologique.

Le cancer du sein peut être également découvert lors d'un dépistage orienté : La grande majorité des sociétés savantes et des autorités de santé publique considère actuellement que la balance bénéfices-risques est en faveur du dépistage et recommande un dépistage systématique par mammographie des femmes de 50 à 69 ans, voire au-delà [192]. La détection précoce des tumeurs par le dépistage reste un outil important de la lutte contre le cancer du sein évolué. L'enjeu est de mettre

en œuvre un dépistage de la meilleure qualité possible. Ainsi le diagnostic de carcinome in situ ou d'hyperplasie atypique du sein est de plus en plus fréquemment porté [192]. Ceci est lié à plusieurs phénomènes : consultation plus précoce devant un signe clinique auparavant négligé et une augmentation de la fréquence des examens de dépistage. Dans notre série, en aucun moment le cancer du sein n'a été découvert par mammographie de dépistage.

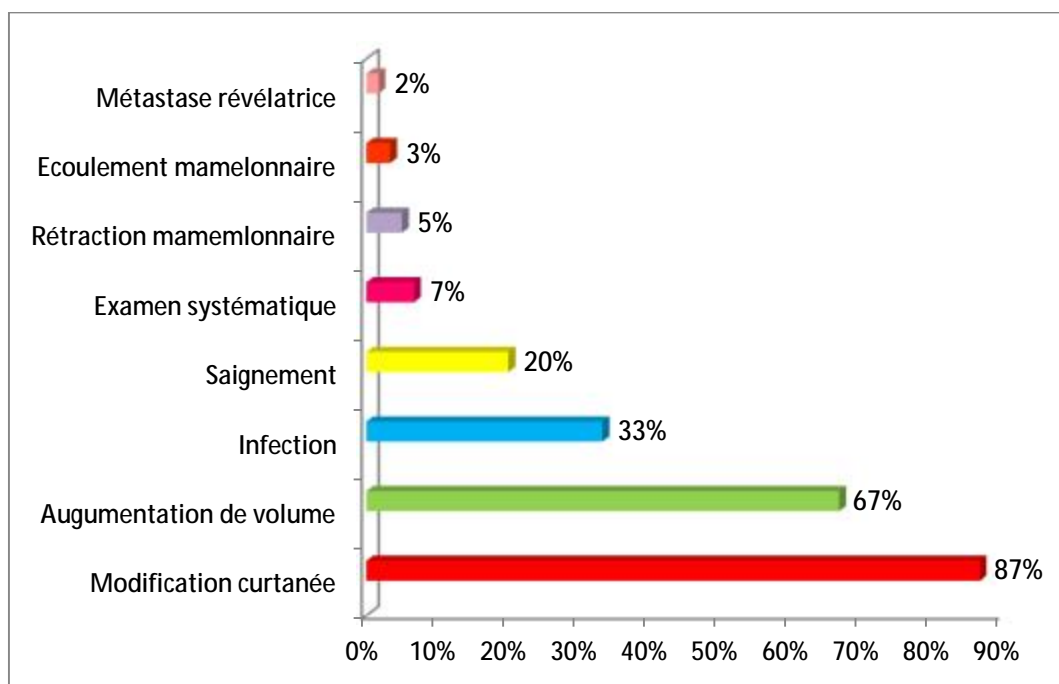


Figure 12 : Répartition des cas en fonction des circonstances de découverte

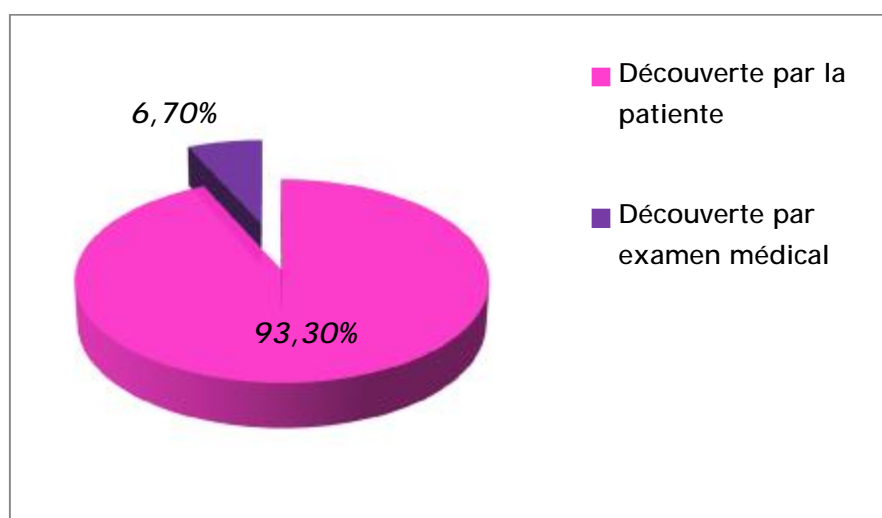


Figure 13 : Répartition des cas en fonction du mode de découverte du cancer

Au Maroc, le dépistage organisé du cancer du sein, pris en charge à 100 % par l'état, est généralisé sur le territoire national depuis 2011 et s'adresse aux femmes âgées de 45 à 69 ans révolus, sans symptôme apparent ni antécédent de cancer du sein. Sont exclues du programme toutes les femmes ayant déjà eu un cancer du sein. Il comprend, tous les deux ans, un examen clinique des seins plus une mammographie en cas d'examen clinique anormal. La valeur ajoutée du dépistage organisé a été démontrée dans plusieurs études. La participation des femmes est l'un des éléments essentiels de l'efficacité du programme : plus la participation est élevée, plus la probabilité de faire diminuer la mortalité par cancer du sein sera importante [193].

Ce cancer constitue un véritable problème de santé publique dans notre pays. Il est souvent diagnostiqué à des stades très tardifs ce qui retarde la prise en charge thérapeutique et rend difficile sa guérison. Depuis la mise en œuvre du plan national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC) le Ministère de la Santé, en collaboration avec l'Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer (ALSC) pour la période 2010-2019, le cancer du sein fait l'objet d'un dépistage à l'échelle nationale. Les services de diagnostic précoce de ces deux cancers sont actuellement disponibles au niveau des centres de référence de santé reproductive. L'un des principaux objectifs de ce programme est le dépistage, le diagnostic précoce et la mise en place rapide d'un traitement adapté [194].

L'augmentation de la participation des femmes au dépistage organisé au Maroc nécessite le renforcement des actions de sensibilisation visant à accroître la participation des femmes ciblées pour obtenir les taux de participation recommandés au niveau international [193]. De ce fait, la Fondation Lalla Salma [195] a mis en place un programme de détection précoce qui s'appuie sur des campagnes de sensibilisation et d'information de grande envergure, en prenant en



compte les trois niveaux du système de santé marocain. Les campagnes de sensibilisation sont relayées par l'ensemble des centres de santé du territoire, soit plus de 2500 centres à travers tout le pays. A ce titre, cette Fondation a publié un Guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus destiné à tous les professionnels de la santé des domaines public et privé, mais aussi les superviseurs et les formateurs. Il s'agit d'un manuel de référence sur les différentes étapes du dépistage et du diagnostic des cancers cités et a modélisé et normalisé les centres de détection précoce, appelés centre de référence de la santé reproductive (CRSR) avant de procéder à leur construction.

L'examen clinique des seins constitue le test de dépistage de ce cancer retenu par le programme marocain de détection précoce des cancers. Cet examen est peu onéreux mais, non fiables contrairement à la mammographie qui est actuellement le moyen le plus efficace du dépistage précoce des cancers du sein car, il permet même le dépistage de calcifications synonymes de lésions précancéreuses ou de tumeurs mesurant un centimètre non décelables cliniquement. Le diagnostic est exact dans 90 % des cas. Elle peut être complétée par une échographie mammaire qui permet d'affirmer la nature de la masse comme les kystes mammaires et en cas de seins denses. Le diagnostic est complété par des biopsies.

Cependant, Dans le cadre de la stratégie de détection précoce du cancer du sein, les régions du Grand Casablanca et du Souss Massa Draa, régions pilotes, ont été dotées en 2008 de deux unités mobiles de mammographie. Cela a permis d'assurer la détection précoce dans les localités enclavées [195].

**II-2. Délai de consultation et étiologies du retard diagnostic :**

Le délai médian de consultation dans notre série était de 6 ,5mois .La majorité des patientes consultaient après 6 mois (66,7%)

**Tableau 13 : Répartition en fonction du délai de consultation**

Délai de consultation	Nbr	%
< 3 mois	14	23,3%
Entre 3 et 6 mois	6	10%
> 6 mois	40	66,7%
Total	60	100%

Le délai de consultation a été supérieur à 3 mois dans 65% des cas dans une étude de Laamouri [40], dans 90,2% des cas à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [31], et dans 88% des cas dans la série de Tajeddine [32]. Dans notre série, 93% des patientes ont eu un délai de consultation supérieur à 3 mois. Ce qui signe la consultation à un stade déjà avancé pour la majorité de nos patientes.

**Tableau14 : Comparaison du Délai de consultation entre les études.**

Etude	Délai moyen de consultation (mois)	Délai de consultation supérieur à 3 mois
Laamouri [40]	6 mois (médian)	65%
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [31]	6 mois et 21 jours	90,2%
Tajeddine [32]	15 mois et 12 jours	88%
Notre série	6,5 mois	93%

Les étiologies du retard de diagnostic chez nos patientes sont illustrées dans le tableau suivant :

Tableau 15 : Etiologies du retard diagnostic chez nos patientes

Cause du retard diagnostic	Nb	%
Traité pour abcès du sein	15	25%
Crainte de la chirurgie, chimiothérapie	20	33,33%
4 patientes traumatisées par les ATCD de cancer du sein	8	13,33%
4 patientes traumatisées par les ATCD familiaux du cancer du sein		
Ignorance et prudence	17	28,33%

Les tumeurs du sein localement avancées sont des tumeurs évoluées se caractérisant par un retard de consultation. Ce diagnostic tardif peut être expliqué en partie par un bas niveau socioculturel mais, aussi par un profil psychologique particulier résumé par un sentiment de peur et de déni de la maladie. En effet, le cancer est toujours considéré au Maroc comme un mythe souvent rattaché à la mutilation, à la souffrance et à la mort. De plus, l'éducation sanitaire (information adéquate et régulière sur les moyens de prévention des cancers) semble encore insuffisante au Maroc. Bien que les traitements aient fait beaucoup de progrès, ils restent cependant insuffisants par rapport aux stades avancés. Le diagnostic et la prise en charge précoces des femmes atteintes du cancer du sein constituent des facteurs pronostiques en matière du cancer.



Figure 14 : tumeur du sein droit très évoluée chez une patiente qui a refusé le traitement

Le retard du diagnostic est défini par un délai de consultation de plus de 3 mois de la date de l'apparition des premiers symptômes à la date de la première consultation [196]. Il existe une relation étroite entre le délai diagnostic et le stade de la maladie ainsi que la survie : un délai d'évolution des symptômes dépassant les 3 mois est souvent associé à un stade avancé et à une survie moindre. Ceci suggère qu'un diagnostic précoce offre une meilleure chance de guérison [197].

Si dans le monde occidental, les formes infra cliniques et localisées sont les plus fréquentes ; dans les pays en voie de développement, les formes localement avancées, inflammatoires et les seins négligés occupent la première place [32].

Au Maroc, le cancer du sein est caractérisé par son diagnostic relativement tardif dans la majorité des cas, avec des tumeurs assez volumineuses et d'emblée un pourcentage élevé d'extension métastatique. Selon la classification TNM, le diagnostic du cancer du sein a été fait dans seulement 7,7% des cas au stade I, 40,3% au stade II, 39,5% au stade III et dans 17,7% des cas au stade IV [198].

A ce jour, il n'y a pas de données disponibles dans notre pays concernant les différents délais de consultation, de diagnostic et d'accès au traitement des femmes atteintes de cancer du sein. La plupart des publications sur les facteurs associés aux délais de diagnostic et de prise en charge de cancer du sein proviennent des pays développés. Une étude à partir d'un pays en développement avec une culture différente pourrait contribuer à la connaissance existante sur ce sujet et par conséquent améliorer les soins du cancer du sein au Maroc [50].

Une étude réalisée au Maroc par Benbakhta [50] nous a permis de mieux connaître les principaux obstacles au diagnostic et à la prise en charge précoces des femmes atteintes du cancer du sein dans notre pays. Avant d'exposer les résultats de cette étude, il est nécessaire de définir certaines variables de cette dernière :

□ Délai de consultation : correspond à l'intervalle du temps entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation médicale. Ce délai est reconnu comme délai attribuable à la patiente ou délai patient.

□ Délai diagnostic : correspond à l'intervalle du temps entre la date de la première consultation et la date du diagnostic (date de compte rendu anatomopathologique de la biopsie)

□ Délai de début de traitement : correspond à l'intervalle du temps entre la date du diagnostic et la date du début de traitement (Chirurgie).

Ces deux derniers délais sont définis comme étant des délais attribuables au système de santé.

□ Délai total : l'intervalle entre la date d'apparition des premiers symptômes et la date de début de traitement.

Benbakhta [50] a constaté que l'éducation, le milieu de résidence, la profession, le niveau socioéconomique, la distance par rapport au lieu de diagnostic sont associés significativement avec les délais de consultation, de système de santé et le délai total. Les patientes qui sont plus âgées (>65 ans), avaient un long délai total. En effet, l'âge est considéré comme un facteur de risque aussi bien pour le développement du cancer que pour le délai long [198][199]. Par conséquent tout programme d'intervention devraient cibler les femmes âgées en particulier [200].

- les femmes sans antécédents familiaux de cancer avaient un grand risque de long délai patient. Cela peut s'expliquer par le fait que les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer sont plus conscientes et donc plus motivés à consulter plus tôt et ainsi être diagnostiquées à des stades précoces
- Les patientes qui n'avaient pas une connaissance sur l'autopalpation avaient 11,5 fois plus de risque d'avoir un long délai patient. De ce fait une bonne information de la population cible et sa motivation de participer au programme de dépistage du cancer du sein est très conseillée [201].

Dans notre étude, Il y avait une corrélation positive entre l'origine de la patiente et le délai de consultation confirmant ainsi l'impact positif du niveau socio-économique sur le retard du diagnostic. En effet, la plupart des patientes ayant consulté après 6 mois étaient d'origine rurale et les patientes qui ont consulté avant 3 mois étaient d'origine citadine. Ceci pourrait être expliqué aussi par une meilleure accessibilité des médias et des structures de soin dans les zones urbaines. La nature du premier symptôme n'avait aucune association avec le délai patient. Il est reconnu que la découverte d'un nodule mammaire dans le sein réduit le délai patient et une association est démontrée dans d'autres études [198] [202]. La peur du cancer et la crainte de la chirurgie, ainsi que le manque de connaissances sur les symptômes du

cancer du sein ont représentés plus que la moitié (61,7%) des causes de ce retard de diagnostic chez nos patientes ce qui pourrait expliquer pourquoi il n'y avait pas d'association entre la nature du premier symptôme et le délai dans notre étude.

Benbakhta [50] a pu démontrer aussi, à travers son étude, qu'aussi bien le délai attribuable au patient que celui attribuable au système de santé jouent un rôle dans le retard de diagnostic et d'accès au traitement des patientes atteintes du cancer du sein dans notre pays. Ces délais appellent à l'identification et la mise en œuvre des interventions visant d'une part à réduire les délais permettant un diagnostic à un stade précoce en vue d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patientes et d'autre part à générer des économies pour le système de santé. En effet, les patientes consultent le plus souvent tardivement après l'apparition de symptômes. Il est important d'amener ces patientes à consulter à un stade précoce et ceci, par plusieurs mesures complémentaires. De plus son étude a également mis en évidence un retard dans le diagnostic et d'accès au traitement du cancer après la première consultation qui est dû au système de santé lui-même (offre de soins, médecin, plateau technique...). Par exemple, la mauvaise interprétation de l'écho mammographie explique 5 à 10 % des retards imputables aux médecins [203]. Cependant, 15 de nos patientes ont été traitées comme un abcès de sein.

De ce fait, nous proposons ; Des efforts orientés vers une bonne information de la population à risque, une meilleure accessibilité au dépistage et une formation médicale continue afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoce. Des études seront nécessaires pour enquêter sur ces associations, en particulier au Maroc, où de forts liens familiaux et des considérations culturelles existent.

### II-3.Examen clinique :

Il se déroule en trois temps : l'inspection (asymétrie, taille, tuméfaction, modification cutanée, écoulement), la palpation des deux seins et la palpation des aires ganglionnaires. Il permet de caractériser une masse et de rechercher des atteintes ganglionnaires par la palpation de toutes les aires ganglionnaires qui drainent le sein (axillaires et sus-claviculaires).

#### II-3-1.Inspection :

Dans notre série Une modification des contours du sein était observée chez la totalité des patientes et a été donc responsable d'une asymétrie des 2 seins dans tous les cas, 52 patientes (86,7%) avaient une manifestation cutanée, tandis qu'une modification de la plaque aréolo-mamelonnaire a été rapportée chez 2 patientes (3,3%).



Figure 15 : Rétraction mamelonnaire + masse du QSI du sein gauche





Figure 16 : Tumeur abcédée du QSI du sein gauche.



Figure 17 : Masse ulcéro-bourgeonnante du prolongement axillaire droit.

Le diagnostic du cancer du sein localement avancé peut être un diagnostic clinique (stade T4b ou T4c) basé sur la présence d'un envahissement cutané à savoir la présence d'un œdème localisé à moins de la moitié, du sein, d'une ulcération cutanée ou de nodules de perméations.

La modification cutanée se traduit généralement sur le plan histologique par un envahissement des canaux lymphatiques du derme ou leur obstruction par la tumeur. Dans une seconde édition du supplément de la classification TNM, publiée en 2001, il a été décidé que l'envahissement histologique de la peau seul ne suffit pas de classer ces tumeurs en T4b [204]. Gùth [205][206] a démontré que la survie des patientes ayant une tumeur avec un envahissement histologique sans traduction clinique est significativement meilleure que celles des patientes ayant une vraie tumeur T4b.



Figure 18 : Masse du QII du sein droit fistulisée au niveau du sillon sous mammaire



Figure 19 : Masse tumorale rétro-mamelonnaire du sein gauche avec atteinte cutanée

### II-3-2.Palpation :

#### a) La tumeur

Dans notre série, le nombre des tumeurs palpables variait entre 1 et 2. La tumeur était palpable chez toutes les patientes, unique chez 32, bifocale chez 6 et polycyclique chez 22. La tumeur était mal limitée chez toutes les patientes. Elle était de consistance ferme chez 44 patientes, molles chez 6 patientes et mixte chez 10 patientes. La Tumeur était douloureuse à la mobilisation chez 12 patientes. Un saignement au contact et une douleur à la mobilisation ont été rapportés chez 12 patientes (20%).

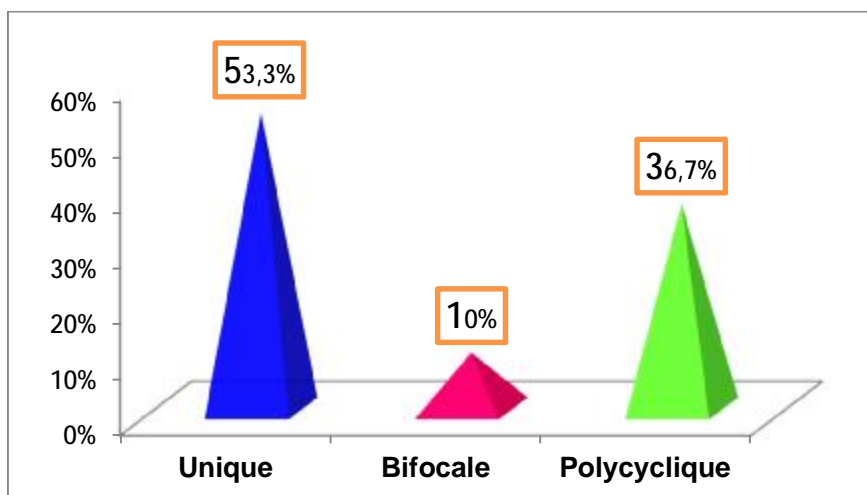


Figure 20 : Répartition des cas en fonction du nombre des tumeurs à l'examen clinique

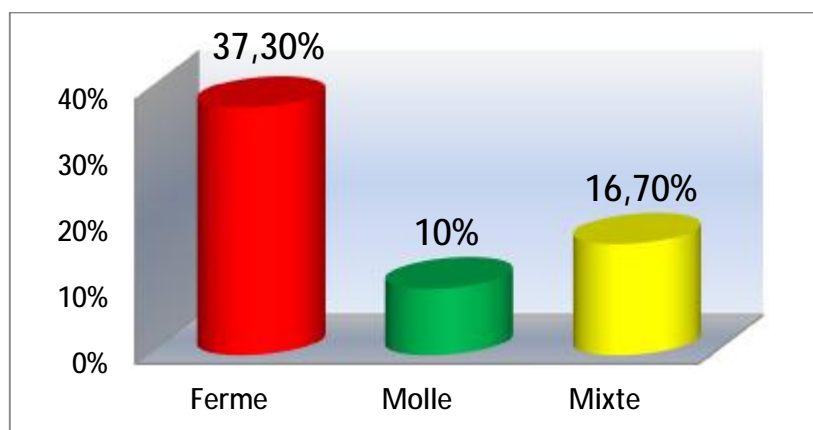


Figure 21 : Répartition de la tumeur en fonction de la consistance

La précision de la mobilité tumorale par rapport aux 2 plans, superficiel et profond chez nos patientes a objectivée une tumeur fixe dans la totalité des cas.

La fixité s'apprécie par rapport aux plans superficiels cutanés et profonds par la manœuvre de Tillaux (abduction contrariée du bras) qui permet de reconnaître les tumeurs adhérant au muscle pectoral. L'infiltration du revêtement cutané est à la fois une indication fournie par l'inspection et la palpation. Les tumeurs du sein fixées ou peu mobiles sont souvent suspectes de malignité, or le caractère mobile n'est pas forcément témoin de bénignité [207]. Les tumeurs fixées à la peau et/ou à la paroi thoracique ont représenté 62,5% dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [31] et 88% dans l'étude réalisée par Tajeddine [31].

Dans notre étude, la tumeur était fixe chez toutes les patientes. Elle était adhérente au plan profond dans 63,3% des cas et à la peau dans 36,7% des cas.

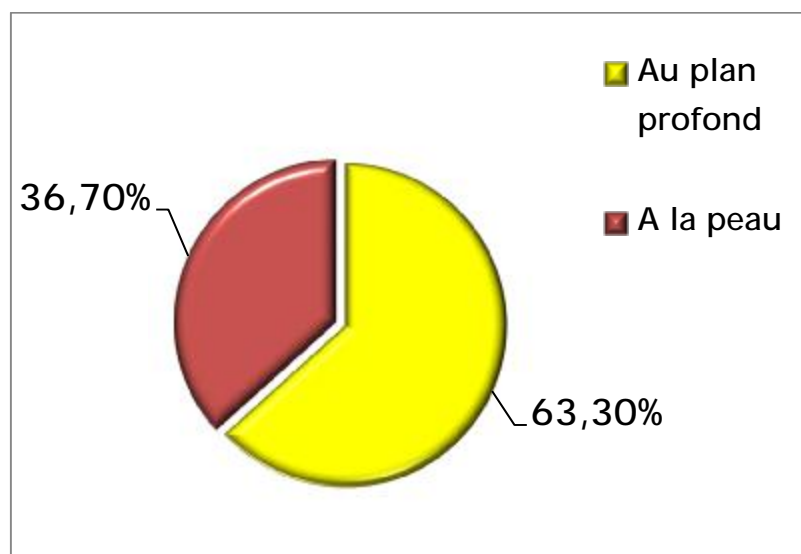


Figure 22 : Répartition selon la fixité de la tumeur

Tableau 16 : Comparaison de la fixité de la tumeur entre les études.

Etude	fixé à la peau et/ou la paroi thoracique
Laamouri [40]	-
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [31]	62,5%
Tajeddine [32]	88%
Notre étude	100%

## a-1. Le siège de la tumeur :

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1% -2% des cas). Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein [208]. Selon l'INO [30], l'atteinte du sein gauche représente 56% de même que l'étude tunisienne faite en 2002 avec un taux de 51,2% [27]

Dans notre série, le siège été dans tous les cas unilatéral avec une légère prédominance du côté droit dans 53% des cas.

Tableau 17 : Répartition des tumeurs selon e côté atteint

Le côté atteint	Effectif	Pourcentage
Droit	32	53,3%
Gauche	28	46,7%
Bilatéral	-	-
Total	60	100%

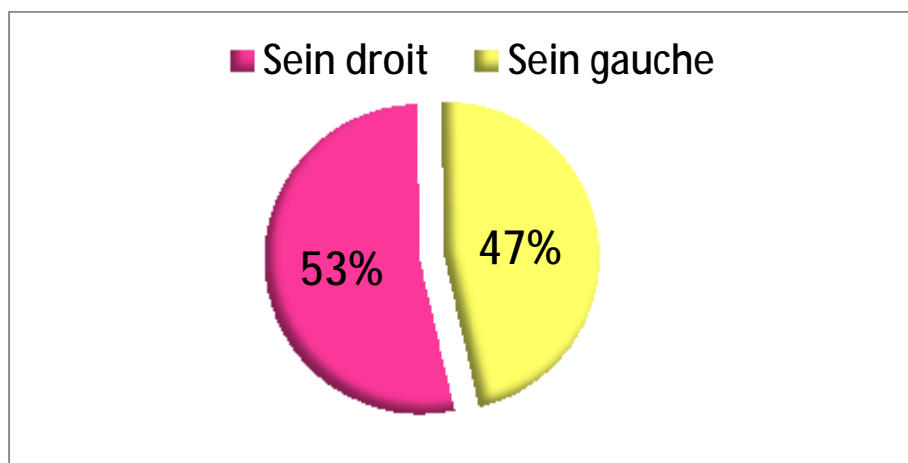


Figure 23 : Répartition des tumeurs selon e côté atteint

Tous les quadrants ont été intéressés avec une prédominance au niveau du siège supéro-externe avec un taux de 56,7% contre 27,7% pour le siège inféro-externe et 6,7% pour le siège central.

Tableau 18 : Répartition des patientes selon la localisation de la tumeur au niveau du sein

Siège	Nbr	%
QSE et prolongement axillaire	34	56,7%
QSI	2	3,33%
QIE	13	27,7%
QII	2	3,33%
QSI+QII	1	1,7%
Central (Rétro aréolaire)	4	6,7%
Toto mammaire	4	6,7%
Atteinte bilatérale	-	-
Total	60	100%

La topographie retrouvée dans notre série ne concorde pas avec celle retrouvée dans la littérature sauf pour la prédominance du siège tumoral au niveau du quadrant supéro externe (QSE), ceci peut être expliqué par le petit nombre de patientes incluses dans notre étude.

Dans la série de Tajeddine [32], le siège était également unilatéral dans tous les cas avec une prédominance du côté gauche dans 56% des cas et une prédominance au niveau du siège supéro-interne avec un taux de 44% contre 40% pour le siège supéro-externe.



Figure 24 : Tumeur bourgeonnante au niveau du QSI du sein droit

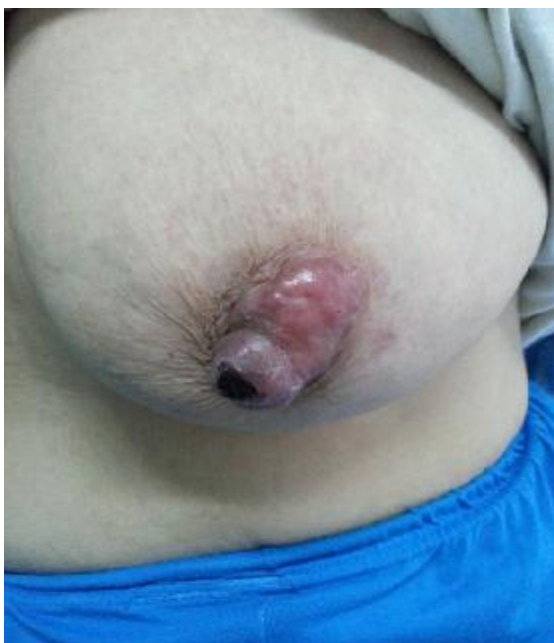


Figure 25 : Tumeur mamelonnaire du sein gauche.



Figure 26 : Tumeur du prolongement axillaire droit fistulisée à la peau.

## a-2. La taille tumoral :

La taille tumorale a une signification d'autant plus péjorative qu'elle est plus volumineuse. La taille de la tumeur du sein à une place primordiale tant dans l'indication d'un traitement conservateur que dans la reconstruction mammaire. Pour un organe aussi accessible à l'examen clinique que le sein, il peut paraître paradoxal qu'une majorité de patientes consultent à un stade évolué de la maladie.

La taille tumorale clinique moyenne au diagnostic a été de 4,5 cm dans une étude réalisée par BONADONNA [209]. Güllben [210] a rapporté dans une série de 120 patientes ayant un cancer du sein localement avancé une taille tumorale moyenne de 4 cm. Elle était supérieure à 5 cm dans 67% des cas. Dans l'étude de E.Yildirim [211] 61,5% des patientes avaient une taille tumorale > à 5 cm. Dans l'étude de Shen [212], la taille tumorale des patientes ayant une tumeur T4 était de 7 cm. Dans une étude tunisienne sur les tumeurs localement avancées (série de Laamouri) [40], la taille tumorale moyenne était de 7,4 cm. Dans 65% des cas, la taille tumorale était supérieure à 5 cm rejoignant ainsi les résultats de Gülben [210]. Dans la série de Tajeddine [32] la taille moyenne était de 6,76 cm, les tumeurs de plus de cinq centimètre ont représenté 64 % des cas contre 4 % des tumeurs de moins de trois centimètres. Dans notre série la taille moyenne a été de 7,8 cm avec des extrêmes de 6 à 16 cm.

Tableau 19 : comparaison de la taille tumorale entre les études

Etude	La taille moyenne (cm)	taille tumorale supérieure à 5 cm
BONADONNA [209]	4,5	-
LAAMOURI [40]	7,4	65%
Tajeddine [32]	6,76	64%
Notre étude	7,8	100%



Dans notre étude, il n'y avait pas de corrélation entre la taille tumorale clinique moyenne et le statut métastatique chez nos patientes. Par ailleurs, dans la série de LAAMOURI [40], la taille tumorale moyenne était de 66 mm pour les malades non métastatiques et 77,4 mm en cas de métastase. Ouakad [213] a rapporté une taille moyenne de 81 mm chez 447 patientes métastatiques. Ceci soulève l'hypothèse que l'apparition de métastases à distance est proportionnelle à la taille tumorale.

b) L'état ganglionnaire :

L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quel que soit les résultats de l'exploration du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est incertain pour les ganglions axillaires avec un taux d'erreur important allant jusqu'à 30% de faux négatifs.

La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé se présentent avec un envahissement ganglionnaire cliniquement décelable. Le taux des adénopathies cliniques dans notre étude était de 100% (des adénopathies cliniquement suspectes ont été retrouvées chez la totalité de nos patientes). Ce taux était de 56% dans l'étude de Tajeddine [32] et de 65,7% à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [31].

La différence des résultats peut s'expliquer par la subjectivité de la classification N qui varie généralement d'un clinicien à un autre.

Tableau 20 : Comparaison du taux des adénopathies cliniques entre les études.

Etude	taux des adénopathies clinique
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [31]	65,7%
Tajeddine [32]	56%
Notre étude	100%

Dans notre série, toutes les adénopathies cliniques retrouvées étaient de siège axillaire homolatéral. Elles étaient mobiles chez 46 patientes, adhérentes au plan profond chez 12 au plan superficiel chez 2.

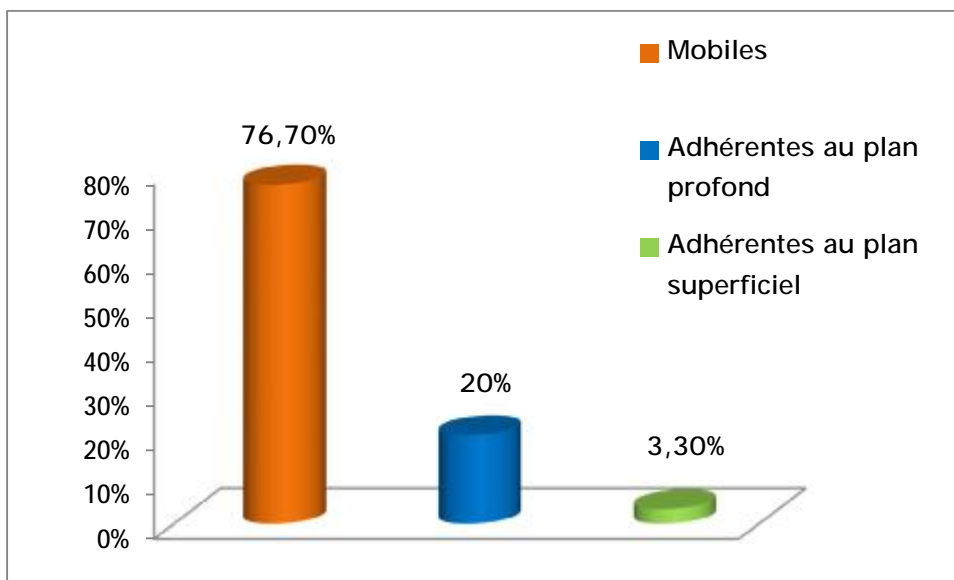


Figure 27 : Répartition des adénopathies en fonction de leur mobilité

Elles étaient de consistances fermes et homolatérales chez toutes les patientes. Leur nombre variait de 01 à 04 chez 40 patientes(66,7), de 05 à 08 chez 10 patientes (16,7%) et un comblement axillaire chez 10 autres.

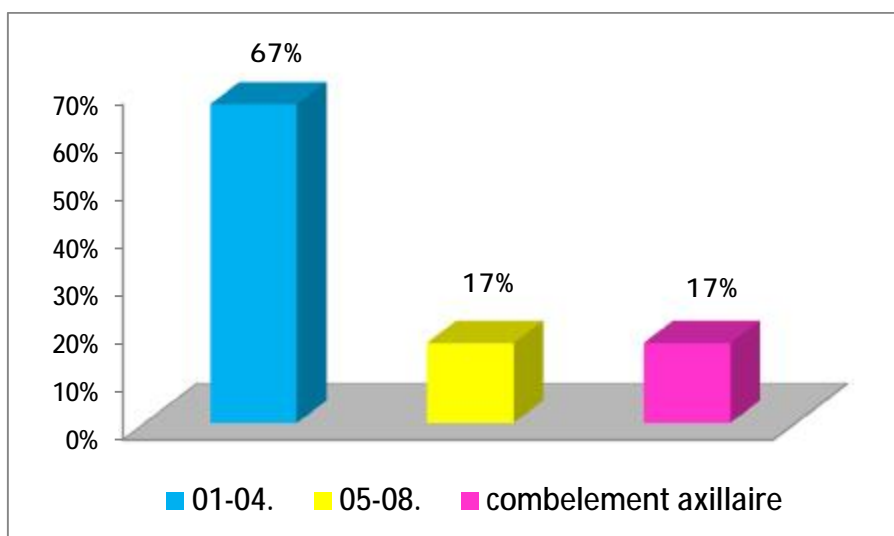


Figure 28 : Répartition selon le nombre d'adénopathies axillaires cliniquement suspectes

Suivant les séries, l'envahissement axillaire est retrouvé chez 56,4 à 85% des patientes ayant une tumeur du sein localement avancé [210-212,214].

Par ailleurs, aucune ADP axillaire controlatérale ni sus claviculaire n'a été détecté à l'examen clinique chez nos patientes. Shen [212] a trouvé que 30% de ses patientes ayant une tumeur du sein localement avancée avaient des adénopathies sus claviculaires. GÜth a rapporté à travers 2 études [215][206], faites sur 166 et 50 patientes ayant un envahissement cutané, un taux d'envahissement ganglionnaire sus claviculaire de 19,3 et 24%. Dans l'étude réalisée par Laamouri [40], 8,3% des patientes avaient des métastases sus-claviculaires isolées et il y avait une corrélation positive entre le statut ganglionnaire axillaire et la fréquence de métastases sus-claviculaire ( $p=0,001$ ).

### III-ETUDE RADIOLOGIQUE :

L'exploration radiologique est indispensable pour orienter le diagnostic, mais elle est parfois décevante par son manque de spécificité, ne permettant pas toujours le diagnostic différentiel avec les mastites inflammatoires non carcinomateuses.

Les procédures d'imagerie diagnostique du cancer du sein prennent leur place après l'examen clinique locorégional. La mammographie aidée parfois par l'échographie en sont les piliers. Les autres techniques (IRM, TDM, mammo-scintigraphie ...) ne sont indiquées qu'en cas de mauvaise performance des techniques de référence. Toutefois, L'imagerie a ses limites, et devant un tableau clinique suspect de malignité, une imagerie normale ou non contributive ne devrait pas empêcher le recours impératifs à la biopsie de la lésion suspecte cliniquement.

Dans notre travail, le couple mammographie-échographie était pratiqué chez la totalité des patientes.

#### III-1.La mammographie :

La mammographie est l'examen clé du diagnostic radiologique. Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie qui a révélé la prédominance d'images stellaires mal limitées hautement suspectes de malignité chez 63,3% des patientes. Les microcalcifications ont été présentes seulement dans 13,3% des cas.

Au moins une opacité a été retrouvée chez la totalité des patientes. Elle était unifocale chez 32 patientes, bifocale chez 6 patientes et polycycliques chez 22.

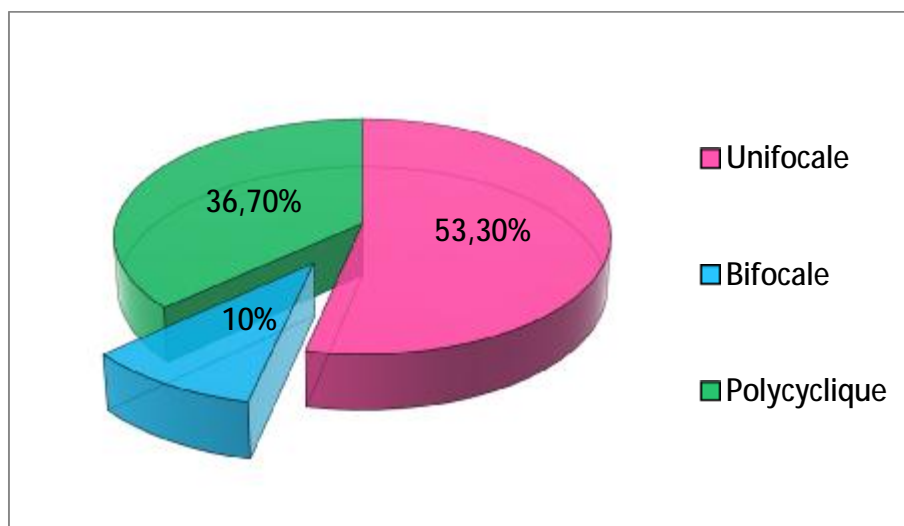


Figure 29 : Répartition selon le nombre des opacités mammographique

Les sièges vus à la mammographie étaient corrélés à ceux révélés par l'examen clinique dans 98,3% comme le montre le tableau 21.

Tableau 21 : Répartition des en fonction du siège mammographique

Siège	Nb	%
QSE	34	56,7%
QSI	2	3,3%
QIE	14	23,3%
QII	2	3,3%
Central	4	6,7%
Tout le sein	4	6,7%

La taille moyenne de l'opacité à la mammographie était de 6,55 cm avec des extrêmes allant de 5 à 14 cm.

La mammographie a une excellente performance dans le diagnostic aussi bien des tumeurs infra cliniques que dans les tumeurs palpables. Cependant, Ses limites sont bien connues : Ce sont les seins denses (interprétation parfois difficile chez les femmes jeunes) et les tumeurs très postérieures ou du prolongement axillaire. Chez

la femme âgée de 30 à 35ans la sensibilité et la spécificité de la mammographie avoisine les 80 %, alors qu'avant cet âge la sensibilité est de 60% [216]. Malgré ces limites chez la femme jeune en raison de la densité du sein en cet âge, la mammographie reste un bon moyen de diagnostic du cancer du sein. En comparant deux groupes de femmes âgées de moins de et de plus de 40ans, Foxcroft et al [217] ont conclu que la mammographie était moins sensible, moins spécifique et peu fiable pour le diagnostic des tumeurs multifocales dans le groupe des femmes jeunes. Mais, malgré ce défaut de la mammographie, il a mentionné que dans environ 10% des cas avec échographie normale, la mammographie montrait une anomalie .et donc, la mammographie représente le seul examen satisfaisant pour visualiser les petits foyers de microcalcifications.

Cet examen peut être fait dans le cadre d'un dépistage systématique ou individuel, ou dans un but diagnostique devant toute anomalie clinique. On pourra ainsi mettre en évidence des opacités stellaires et spéculées, représentation mammographique la plus fréquente et la plus suspecte, des microcalcifications dont on s'attachera à décrire le nombre, la forme, le caractère polymorphe, les asymétries de densité, les désorganisations architecturales et les anomalies de téguments.

Dans notre série, la mammographie a mis en évidence une opacité stellaire mal limitée hautement suspecte de malignité chez 63% des patientes.

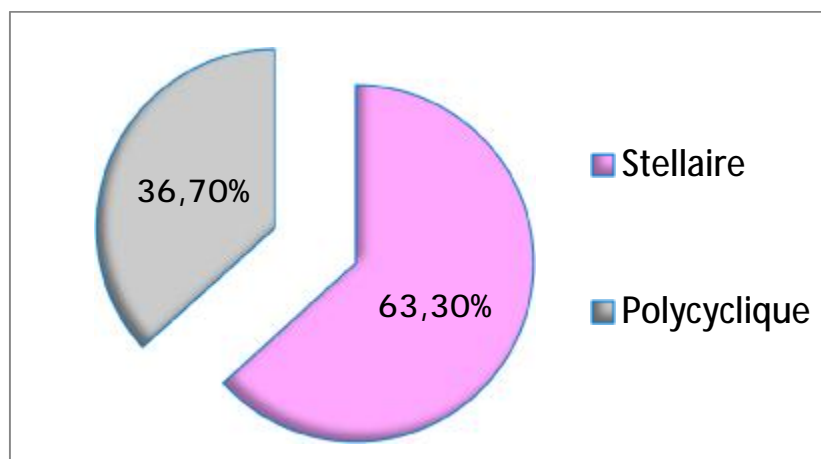


Figure 30 : Répartition selon la forme de l'opacité

Les microcalcifications étaient objectivées chez 8 patientes soit 13,3%, elles étaient toutes de forme poussiéreuses, siégeant au niveau du QSE, regroupées en amas chez 6 patientes et dispersées chez 2.

Dans tous les cas, ces microcalcifications étaient associées à une opacité et n'étaient isolées chez aucune patiente. (Tableau 22)

Tableau 22 : Répartition selon les signes de malignité à la mammographie

Aspect mammographique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Opacité stellaire	38	63,3%
Opacité de forme polycyclique	22	36,7%
Microcalcifications	8	13,3%
Image d'allure bénigne	-	-
Opacité mal limitée	60	100%
Opacité bien limitée	-	-

Le rôle de mammographie est également essentiel dans l'approche chirurgicale conservatrice ou radicale par l'appréciation de l'étendue des images tumorales ou des microcalcifications : elle participe au bilan d'extension locorégional en recherchant des signes de multifocalité et /ou de bilatéralité [218][219].

Pour améliorer la sensibilité et la spécificité de cet examen, la terminologie des comptes rendus a été standardisée et des critères de malignité ont été définis par un groupe international d'experts : codification du risque radiologique de carcinome par la classification de BI-RADS l'ACR (BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM de L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY) [220]. Cette classification comporte sept catégories (Annexe 3) En fonction de ces critères, les lésions sont classées selon le degré de suspicion de malignité. La stratégie thérapeutique en découle [221]. Dans notre série, toutes les tumeurs étaient classées ACR4.

Cependant, la spécificité de cet examen radiologique reste moyenne, ce qui nécessite le recours fréquent à d'autres techniques : échographie, prélèvements guidés, voire IRM.

### III-2.L'échographie :

L'échographie a été réalisée chez toutes les patientes et elle a montré des résultats comparables à la mammographie concernant le nombre, le siège et la taille des masses.

Cet examen est une exploration complémentaire souvent indispensable en sénologie. Elle complète les renseignements fournis par la mammographie dès lorsqu'il existe une anomalie clinique, radiologique ou une suspicion de cancer. C'est dans les zones de densité accrue chez la femme jeune et en cas de tumeurs kystiques (différentiation entre solide et liquide) que l'échographie apporte plus de renseignements [219].

HOUSSAMI [222] a trouvé dans une étude récente que la sensibilité de l'échographie chez les femmes jeunes était significativement meilleure que la mammographie. Certes, elle permet une meilleure définition chez la femme jeune aux seins denses, mais elle garde la même sensibilité et spécificité aussi bien chez la femme jeune que chez la femme plus âgée [223].

Elle peut, en plus guider le geste cytologique ou microbiopsique de façon plus aisée et plus rapide que la stéréotaxie radiologique en utilisant des sondes de haute fréquence (7,5 à 13 MHz). Ses performances dépendent étroitement de l'opérateur [224]. En revanche, la spécificité est plus constante autour de 90%. Enfin, elle permet une meilleure détection des adénopathies axillaires qu'en mammographie, ce qui peut contribuer au diagnostic anatomopathologique en absence de masse mammaire.



Les indications de l'échographie sont envisagées [223] :

- Ø en première intention : très jeune femme (avant 25 ans), femme enceinte, syndrome inflammatoire.
- Ø Après une mammographie anormale : pour mieux définir les caractéristiques d'une image.
- Ø Après une mammographie normale : pour la détection d'un cancer dans les seins denses.

Les limites de cet examen sont évoquées devant : les microcalcifications, qui sont le plus souvent indétectables du fait de leur taille et des seins gras, les faux négatifs de certains cancers et les faux positifs de mastopathies bénignes avec fibrose [223].

L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypoéchogène, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers, limites floues et dont le grand axe est, en général, vertical par rapport à la peau (dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales). Une ombre postérieure est présente dans environ un tiers des cancers. Parfois il existe des végétations à l'intérieur d'une tumeur nécrosée d'aspect kystique [219][225]. Cependant, l'échographie dépend beaucoup de l'opérateur, elle ne visualise pas les foyers isolés de micro calcifications et elle est de spécificité médiocre dans les seins adipeux [219].

Dans notre série, l'échographie a permis d'objectiver des images suspectes de malignité dans la totalité des cas. Ces images étaient d'échogénicité mixte chez toutes les patientes et des limites floues étaient rapportées chez 20 patientes.

Cependant, des modifications aspécifiques cutanées et sous cutanées peuvent être retrouvées, sous forme d'épaississement cutané, de dilatation des lymphatiques et des veines, un œdème interstitiel avec un aspect hyperechogène de la graisse

sous-cutanée. Les modifications parenchymateuses se présentent sous forme d'atténuation focale sans masse traduisant l'infiltration stromale.

L'échographie reste un bon complément à la mammographie alors que les nouvelles modalités d'imagerie du sein n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité. Ainsi, l'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein associée au moindre doute à une ponction cytologique.

### III-3. Bilan d'extension :

#### III-3-1-Bilan d'extension standard :

Il est nécessaire de faire la différence entre :

. Un bilan d'extension locorégionale qui repose sur l'examen clinique et les explorations radiologiques, permettant de classer la tumeur selon sa taille et l'existence ou non d'adénopathies satellites et qui sera complétée par une exploration chirurgicale.

. Et le bilan d'extension générale qui porte sur la réalisation d'un examen clinique complet et de divers examens paracliniques permettant d'orienter la recherche de métastase :

- hépatiques : échographie hépatique, bilan biologique avec dosage de la gamma GT et des phosphatases alcalines, transaminases, bilirubine.
- osseuses : scintigraphie osseuse corps entier, radiographies osseuses orientées par des signes fonctionnels.
- pulmonaires et pleurales : radiographie pulmonaire de face et de profil, scanner thoracique si anomalies.
- cérébrales : examen neurologique complet et scanner sur signe d'appel.
- cutanées : examen clinique.

- ovaires : examen clinique et échographie pelvienne.
- Marqueur tumoraux : La sensibilité du CA 15.3 est variable en fonction du site métastatique : c'est une notion ancienne bien connue. Elle est plus importante pour les localisations hépatiques et les épanchements pleuraux. Viennent ensuite les métastases osseuses et pulmonaires. La sensibilité du CA 15.3 est médiocre pour les métastases cérébrales [226].

Dans notre série, un bilan d'extension a été réalisé comprenant :

- Une radiographie thoracique
- Une échographie abdominale
- Une scintigraphie osseuse
- Une TDM Thoraco-abdomino-pelvienne.

D'autres examens ont été demandés en fonction des signes d'appel :

- Radiographie du bras gauches.
- TDM.

Ces examens complémentaires ont permis de détecter des métastases à distance Dans 8,3 % des cas (5 patientes).

La radiographie du thorax a été pratiquée chez 40 patientes. Elle était normale chez 38 d'entre elles et montrant des métastases pulmonaires chez 2 patientes.

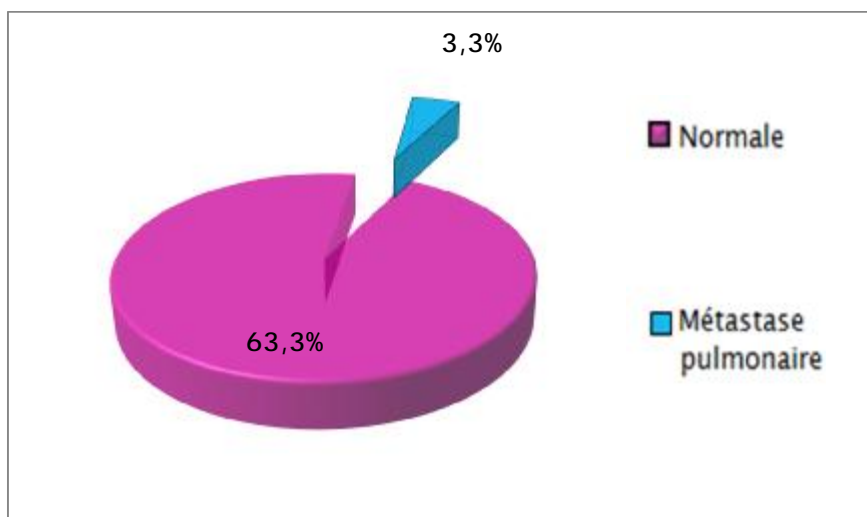


Figure 31 : Résultats de la radiographie thoracique chez nos patientes (n=60)

Tableau 23 : Répartition des cas selon les résultats de la radiographie thoracique

Résultats Radiographie thoracique	Effectif (n=60)	Pourcentage (n=60)
Radiographie non faite	20	33,3%
Normale	38	63,4%
Métastase	2	3,3%
Total	60	100%

L'échographie abdominale était pratiquée chez 40 patientes. Elle était normale dans 37 cas (61,7%) tandis qu'elle a révélée des métastases hépatiques chez 3 patientes (5%).

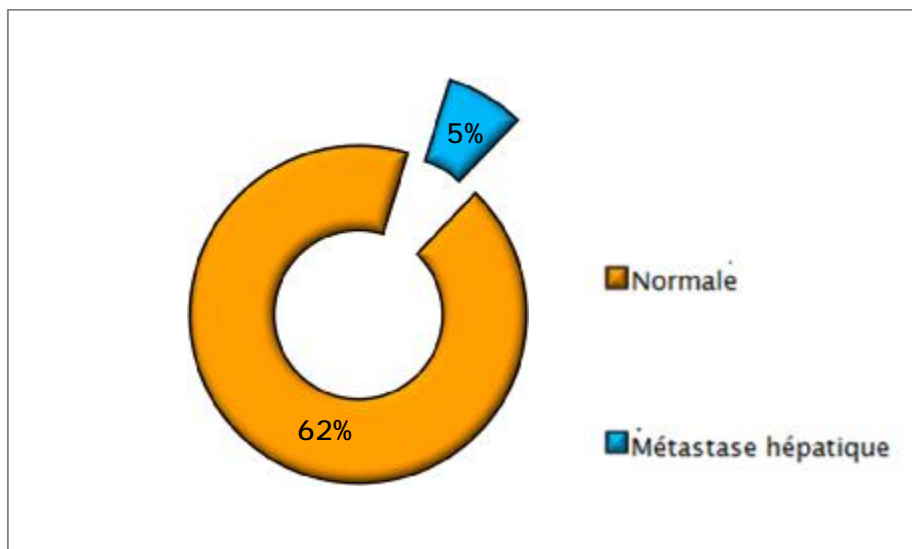


Figure 32 : Résultats de l'échographie abdominale chez nos patientes (n=60)

Tableau 24 : Répartition des cas selon les résultats de l'échographie abdominale

Résultats Echographie Abdominale	Effectif (n=60)	Pourcentage (n=60)
Echographie non faite	20	33,3%
Normale	37	61,7%
Métastase	3	5%
Total	60	100%

La scintigraphie osseuse a été effectuée chez la totalité des patientes, elle a permis de montrer des foyers d'hyperfixations évocateurs de localisations secondaires chez 3 patientes soit 5% de la totalité des patientes.

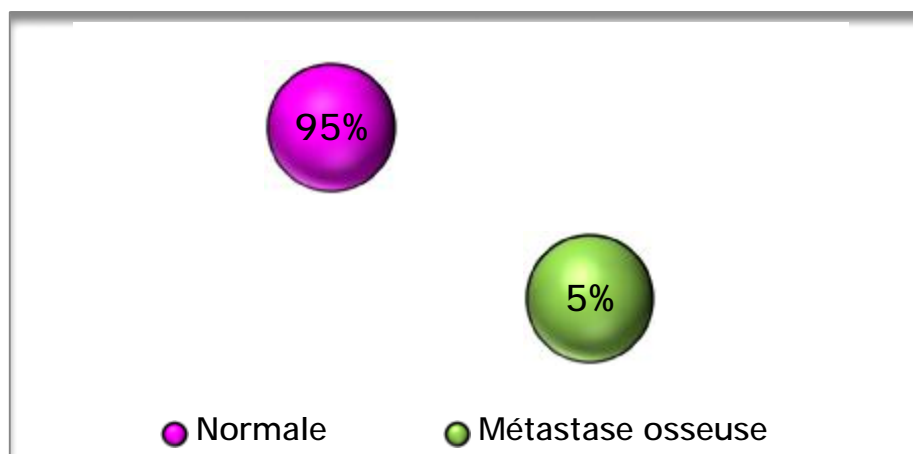


Figure 33 : Résultats de la scintigraphie osseuse chez nos patientes

Le tableau résume le taux de détection de métastases rapporté par chaque examen complémentaire.

Tableau 25 : Taux de détection des métastases à distance chez nos patientes (n=60)

Examens réalisés	Rx thorax	Echo abdo	Scinti osseuse	Rx du bras gauche
Taux de méta (%)	3,3%	5%	5%	1,7%

Par ailleurs, une radiographie du bras gauche a été demandée chez une de nos patientes devant des douleurs osseuses du membre supérieur gauche, ayant révélée une fracture pathologique de la diaphyse humérale chez cette patiente.

Selon les auteurs, il est recommandé de réaliser un bilan d'extension général systématique après confirmation du diagnostic histologique même en l'absence de point d'appel clinique, comportant une radiographie pulmonaire, une échographie abdominopelvienne (et/ou un examen tomodensitométrique thoraco-abdominal) et une scintigraphie osseuse si la taille tumorale est supérieure à 3cm ( ce qui est le cas pour les cancers du sein localement avancés qui sont souvent associés à des métastases asymptomatiques au moment du diagnostic) ou atteinte ganglionnaire [227].

Ce bilan d'extension ne sera pas demandé en cas d'un cancer du sein in situ. Par contre, en cas de carcinome infiltrant [228]: le bilan d'extension, selon les recommandations de la NCCN GUIDELINE VERSION 2013 sera réalisé après chirurgie, sauf en cas de cancers inflammatoires (T4d) de cancers localement avancés, ou d'atteinte ganglionnaire avec cytologie positive [229].

En effet, l'intérêt du bilan d'extension n'est pas recommandé par la majorité des auteurs pour les stades précoces. Bruneton [230] et al incluant 6649 patientes avec un cancer du sein opérable, a démontré que le taux de détection de métastases

hépatique par l'échographie abdominale était seulement de 0,51%. Les mêmes constatations ont été retrouvées pour la radiographie du thorax. D'autres part, dans une étude incluant 1493 patientes présentant un cancer du sein stade I ou II, le taux de détection de métastases pulmonaire était de 0,1% [231]. Des résultats négatifs ont été également rapportés dans la recherche de métastases osseuses par la scintigraphie pulmonaire à travers une étude rétrospective [232] incluant 3627 patientes avec un cancer du sein de stade précoce. Le taux de détection était de 0,9%.

Cependant, Cox [333] a montré que chez les patientes présentant un stade III de leur maladie, le taux de détection de métastases osseuses pourrait atteindre 16%. Hussaini [334] a rapporté un taux de métastases à distance de 10,5% chez 144 patientes ayant un stade III (stade IIIB= 51%). Le site de métastases le plus rencontré était l'os (8,3%), suivi du foie (3,5%) et du poumon (2,7%). Ces résultats ont été confirmés par les recommandations du Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCOPGI) [235] qui ont évalué l'intérêt de la radiographie du thorax, de l'échographie mammaire et de la scintigraphie osseuse chez faites en post opératoires chez 10416 patientes asymptomatiques de stade initial I-III. Les auteurs ont rapporté que le taux de détection des métastases était < à 1% chez les patientes au stade I, 3% au stade II et 12% au stade III (Tableau 26).

Tableau 26 : Taux de détection des métastases en fonction du stade [235]

	Echo AP (n=1625)	Scinti os (n=5407)	Rx Thorax (n=3384)
Stade I	0	0,5	0,1
Stade II	0,4	2,4	0,2
Stade III	2	8,3	1,7

A la lumière des résultats rapportés, les auteurs recommandent systématiquement le bilan d'extension chez les patientes ayant un cancer du sein stade III. Pour le stade II, une scintigraphie osseuse est recommandée devant un taux de métastase de 2,4%. Ceci pourrait permettre de sélectionner les patientes métastatiques de celles ayant une vraie tumeur localement avancée. La raison d'identifier ce groupe de patientes est importante car elles sont justiciables d'un traitement multimodal agressif contrairement aux patientes métastatiques chez qui le traitement est souvent palliatif.

Le tableau 27 rapporte les recommandations des différents examens complémentaires en fonction du stade de la maladie.

Tableau 27 : Recommandations des examens complémentaires en fonction du stade [235]

	Stade I	Stade II	Stade III
Rx thorax	Non	Si N+ > 4	Oui
Echo AP	Non	Si N+ > 4	Oui
Scinti os	Non	Oui	Oui

Ces recommandations éviteraient à l'Etat ainsi qu'aux malades un coût élevé des explorations inutiles pour les patientes ayant un stade précoce et un traitement acharné chez les patientes métastatiques.

### III-3-2- Intérêt de la TDM :

Dans la littérature, il existe une seule étude ancienne s'étant spécifiquement intéressée au rôle de la TDM dans le cancer du sein. C'est celle de Geraldine et Fishman [236]. Elle concernait 11 cas, avec examens séquentiels réalisés avec injection pour la plupart (9/11), qui montraient un épaissement cutané dans tous les cas, une infiltration diffuse dans 7/11, une masse dans 6/11 et surtout des adénopathies dans 9/11 et des localisations secondaires pulmonaires, osseuses dans 7/11, un seul cas étant limité au sein.



L'intérêt de la tomodensitométrie réside donc essentiellement dans le bilan d'extension et le suivi thérapeutique. Du fait de son caractère irradiant, elle est essentiellement utilisée en cas de contre-indication à l'IRM.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'un scanner à visée diagnostic. Par ailleurs, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez les patientes avec des images suspectes à la radiographie thoracique et à l'échographie, ayant confirmé la présence de métastases pulmonaires chez 2 patientes, et des métastases hépatiques chez 3 patientes. La TDM cérébrale n'a pas été réalisée chez aucune de nos patientes vue l'absence de signes d'appel neurologiques. Par ailleurs, la tomodensitométrie a été indiquée chez 3 patientes dans le but de confirmer une atteinte osseuse décelée à la scintigraphie.

### III-3-3. Intérêt du PET scan dans le cancer du sein localement avancé :

Il est largement admis que le cancer du sein localement avancé présente un risque de métastases important. La TEP-FDG trouve une place importante dans cette situation. En effet c'est un examen très efficace pour montrer une atteinte ganglionnaire médiastinale, cervicale ou sous-diaphragmatique et pour détecter les métastases à distance [237-239]. Cependant, les données de la littérature sont faibles.

Shirmeister [240] a évalué l'intérêt de la TEP chez 117 patientes ayant cancer du sein aux stades précoces. Le bilan d'extension standard a révélé la présence de métastases chez 4 patientes. La TEP a permis de « sus-stadifier » la maladie chez 3 autres patientes chez qui le bilan d'extension standard était normal. Yap [241] a conclu, en se basant sur un questionnaire envoyé à différents médecins, que la réalisation du TEP chez 160 patientes, atteintes de cancer du sein tous stades confondus, avait changé le stade initial et la stratégie thérapeutique dans 30% des cas. Van der Hoeven [242] a évalué, à travers une étude prospective, le bénéfice apporté par la TEP des patientes ayant un cancer du sein localement avancée avec un

bilan d'extension négatif. L'étude a inclus 48 patientes dont 48% d'entre elles avaient une tumeur T4. L'auteur a rapporté un taux de détection de métastases de 8%.

Au terme de cette revue de la littérature et en conformité avec les recommandations des SOR [243], l'examen par la TEP permet de faire le bilan d'extension de l'invasion locorégionale et métastatique des tumeurs localement avancées lors du bilan initial d'un cancer du sein (Option, niveau de preuve B2). Malgré les résultats très encourageant, nous restons limités par le coût élevé de cet examen, raison pour laquelle aucune de nos patientes n'en a bénéficié.

Par ailleurs, cet examen est aussi performant pour mettre en évidence une récurrence d'un cancer du sein, mais la TEP est toutefois limitée par sa résolution spatiale (aux alentours de 5-6 mm), si bien qu'elle ne permet pas la détection de la maladie microscopique ganglionnaire. Pour cette même raison, elle n'est pas recommandée pour effectuer la caractérisation d'une tumeur mammaire.

L'information métabolique fournie par cet examen pourrait être utilisée pour évaluer précocement l'efficacité d'une chimiothérapie (en phase néoadjuvante ou en phase métastatique) [244][245]. En effet, l'un des intérêts majeurs de la TEP au 18FDG est sa capacité à évaluer la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes présentant un cancer du sein localement avancé. Plusieurs études ont montré par la réalisation de TEP successives l'intérêt de cet examen dans cette indication. En effet la diminution successive du métabolisme tumoral en cours de la chimiothérapie, mesurée par SUV (Standard Uptake Value) est un indicateur de la réponse au traitement. Les auteurs ont conclu à la possibilité de prédire la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante après la première cure et au mieux après 2 cures [246][247].

## IV-METASTASES :

Au terme de l'examen clinique et des examens para cliniques, les métastases étaient réparties comme suit :

- Ganglionnaires chez la totalité des patientes (100%)
- Uniquement ganglionnaires chez 55 (91,7%).
- Ganglionnaires et viscérales chez 5 patientes (8,3%)

Les différents résultats sont représentés par le Tableau 28 et la Figure 33.

Tableau 28 : Répartition selon les métastases viscérales diagnostiquées d'emblée

Métastase viscérale	Effectif	Pourcentage
Métastase viscérale d'emblée	5	8,3%
Absence de métastase viscérale	55	91,7%
Total	60	100%

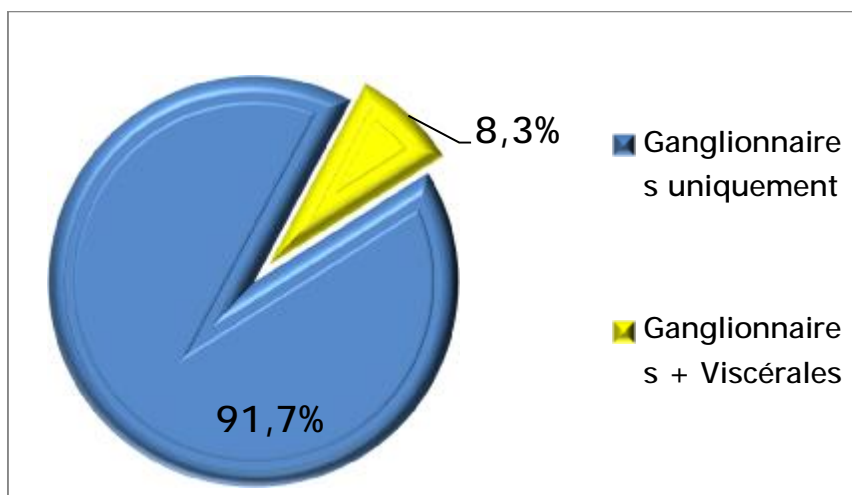


Figure 34 : Répartition en fonction de la nature des métastases

Les métastases ganglionnaires étaient toutes des métastases axillaires homolatérales. Aucune métastase ganglionnaire sus claviculaire n'a été rapportée dans notre série.

Tableau 29 : Répartition en fonction du site ganglionnaire

Sites ganglionnaires	Nbre	Pourcentage
Axillaire homolatéral	60	100%
Axillaire controlatéral	0	0%
Axillaire bilatéral	0	0%
Sus claviculaire isolé	0	0%
Sus claviculaire bilatéral	0	0%
Axillaire+ Sus claviculaire	0	0%

Tandis que les métastases à distance étaient souvent multi-viscérales. Le tableau 30 résume le nombre de sites métastatiques viscéraux.

Tableau 30 : Répartition des patientes en fonction du nombre des sites métastatiques

Nbre de sites	Nbre	Pourcentage
1 site	2	3,3%
2 sites	2	3,3%
≥ 3 sites	1	1,7%
Total	5	8,3%

Si on prend en considération le site ganglionnaire, le nombre de sites métastatiques sera comme suit :

Tableau 31 : Répartition des patientes en fonction du nombre des sites métastatiques en prenant en considération le site ganglionnaire

Nbre de sites	Nbre	Pourcentage
1 site	55	91,7%
2 sites	2	3,3%
≥ 3 sites	3	5%
Total	60	100%

Les métastases viscérales touchaient préférentiellement le squelette chez 4 patientes, le foie chez 3 patientes et le poumon chez 2 autres. (Figure 34)

Des métastases cérébrales n'ont été retrouvées chez aucune des patientes.

Le tableau 32 récapitule les différents sites métastatiques.

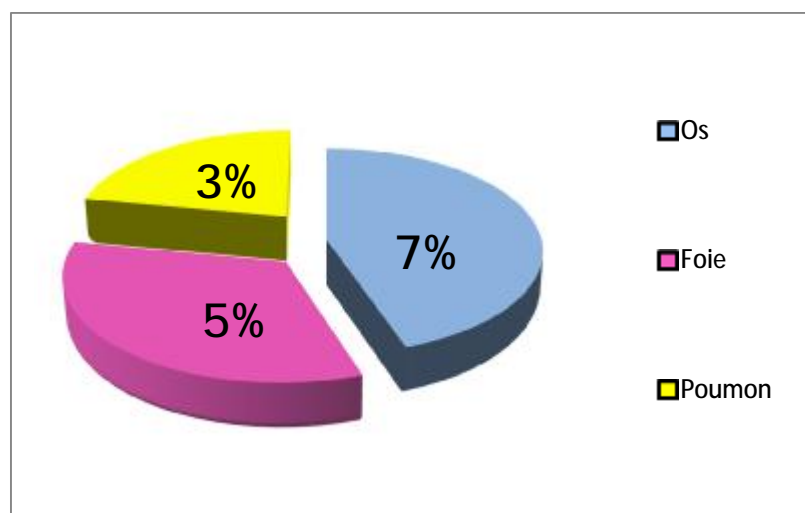


Figure 35 : Répartition des patientes selon la localisation des métastases

Tableau 32 : Tableau récapitulatif des différents sites métastatiques

Site de métastases	Nbre de métastases/site	Nbre de femmes	Total
<i>Viscérales</i>	- 2 métastases pulmonaires basales droites.	1	2(3,3%)
Poumon	-1 métastase pulmonaire apicale droite.	1	
Foie	-1 nodule hépatique. -3 nodules hépatiques. - Plusieurs métastases hépatiques.	1 1 1	3 (5%)
Os	-1 métastase osseuse du col fémorale. -1 métastase osseuse humérale. -1 métastase osseuse humérale + fracture. -1 métastase osseuse au niveau de l'os coxal.	1 1 1 1	4 (6,7%)
<i>Ganglionnaires</i>	Axillaires homolatérales	60	60 (100%)
ADP			

Les différentes études sur le cancer du sein localement avancé rapportent un taux de métastase à distance variant entre 30,2% et 44% [211][215][248].

Dans la série de Laamouri [40], le pourcentage des patientes métastatiques était de 29,7 % (en excluant les métastases sus claviculaires). Dans notre travail, toutes les patientes avaient des métastases ganglionnaires axillaires homolatérales et 8,3% des patientes présentaient des métastases viscérales à distance au moment du diagnostic confirmant le caractère évolué de cette entité, mais avec un taux de métastases à distance inférieur à celui rapporté par la littérature, ce qui peut être expliqué par la taille réduite de notre échantillon.

Dans la série de Güth [206] une corrélation positive entre l'envahissement cutané clinique (T4b clinique) et la survenue de métastases à distance a été établie. Ceci a été également rapporté pour la taille tumorale clinique. Dans notre étude, il n'y avait pas de corrélation positive entre la taille tumorale clinique ou histologique et la présence de métastases à distance. Cependant, cette corrélation n'a pu être recherchée pour l'atteinte ganglionnaire, car un envahissement ganglionnaire était présent chez la totalité des patientes.

## V-CLASSIFICATION :

Au décours d'un bilan de diagnostic positif et du bilan d'extension, une classification tumorale clinique s'impose pour une bonne stratégie thérapeutique, la classification TNM reste la plus utilisée.

Nos patientes ont été toutes classées T4 et en stade IIIB Selon la classification TNM du cancer du sein, 7ème édition 2010, et stade AJCC (Annexe 2)

## V-1. Classification TNM

### V-1-1. Tumeur T

A l'issue de l'examen clinique et du bilan d'extension, la classification clinique cTNM a pu être établie en se basant sur la classification TNM 7ème édition 2010.

On a constaté que les patientes consultaient à un stade avancé de leur cancer. Ainsi, elles ont été toutes classées T4.

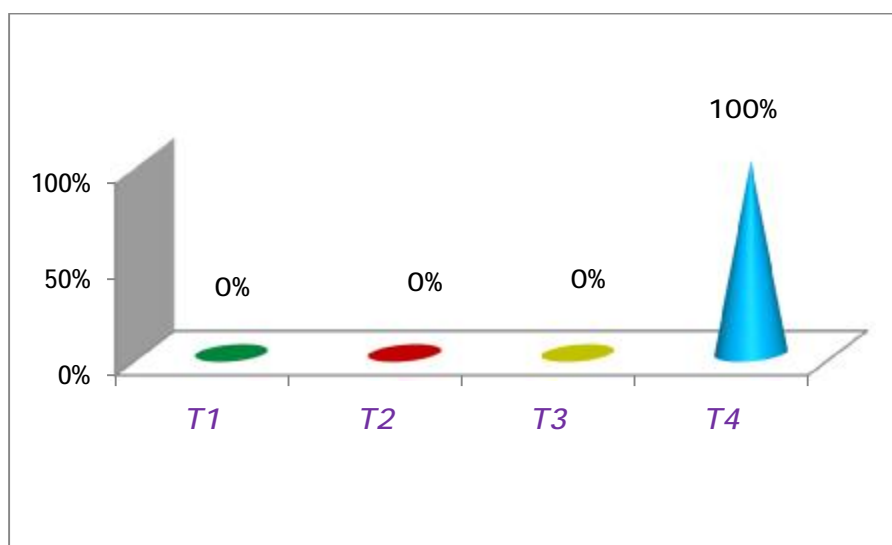


Figure 36 : Répartition des patientes selon le «T» de la classification TNM

### V-1-2. Adénopathies N

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N1 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 76,7% suivies des formes N2 à un taux de 23,3%.

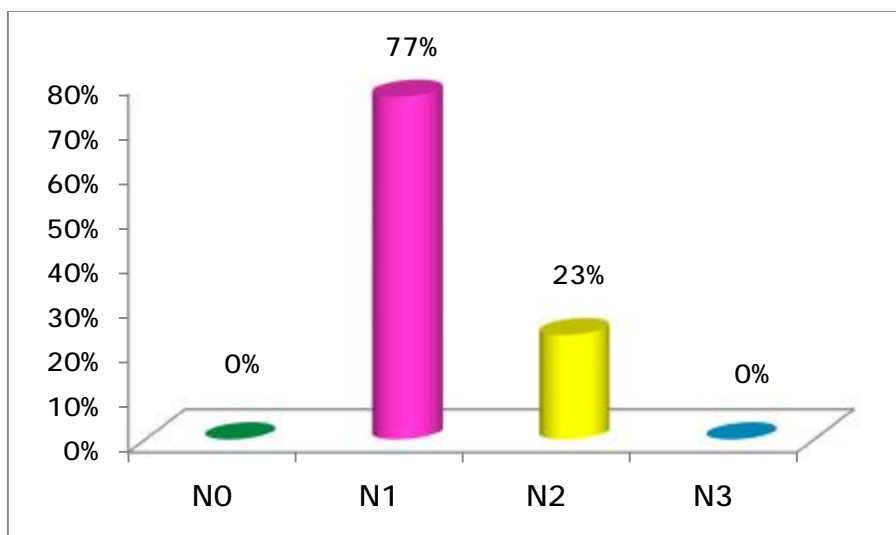


Figure 37 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM

### V-1-3. Métastases M

Sur l'ensemble des patientes, 8,3 % présentait des métastases d'emblée.

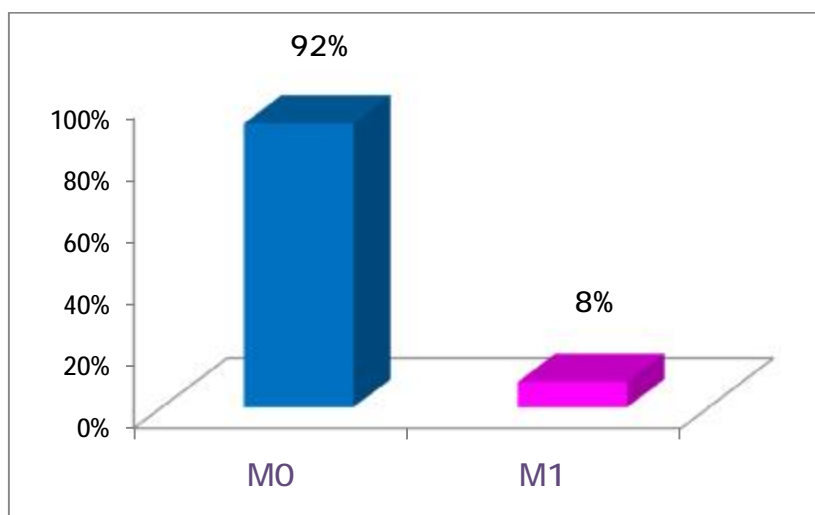


Figure 38 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM



Tableau 33 : Classification N M

Classification	Nbre	%
N0 M0	0	0
N0 M1	0	0
N1 M	43	71,7
N1 M1	3	5
N2 M0	12	20
N2 M1	2	3,3
N3 M0	0	0
N3 M1	0	0
Total	60	100

## V-2. Classification selon stade du Comité Américain Mixte du Cancer (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010) (Annexe 2)

Au terme de cette classification, Toutes les patientes ont été classées stade IIIB.

Tableau 34 : Répartition des patientes selon les stades de l'AJCC

Stade TNM	Association TNM correspondante	Nombre	Pourcentage
IIIB	T4N1M0	43	71,7%
	T4N2M0	12	20%
	T4N1M1	3	5%
	T4N2M1	2	3,3%

## VI. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE :

L'examen anatomo-pathologique est primordial puisqu'il est le seul qui permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de malignité d'une tumeur mammaire. Il est indispensable à toute attitude thérapeutique, ainsi qu'au bilan d'extension. Il permet en outre, de préciser les caractéristiques histologiques de la tumeur, de réaliser le grading histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR) et d'effectuer une évaluation des récepteurs hormonaux et de l'HER2.

### VI.1 Nature des prélèvements :

Ils sont de deux types : cytologiques et histologiques.

La nécessité d'obtenir un diagnostic préopératoire du cancer du sein (notamment avant mise en œuvre de la technique du ganglion sentinelle) a entraîné un important développement de la radiologie interventionnelle et a modifié les conditions de l'annonce du cancer et de sa prise en charge. Le radiologue est responsable du choix de la technique de prélèvement, fonction du type d'image et de son accessibilité [249].

Dans notre série, Le diagnostic de cancer a été porté sur des pièces de microbiopsie percutanée au Trucut dans 60% des cas et sur biopsie chirurgicale avec exérèse (tumorectomie) associée à un examen extemporané dans 13,3%. Une cytoponction a été réalisée chez 16 patientes et était positive chez 10 d'entre elles.

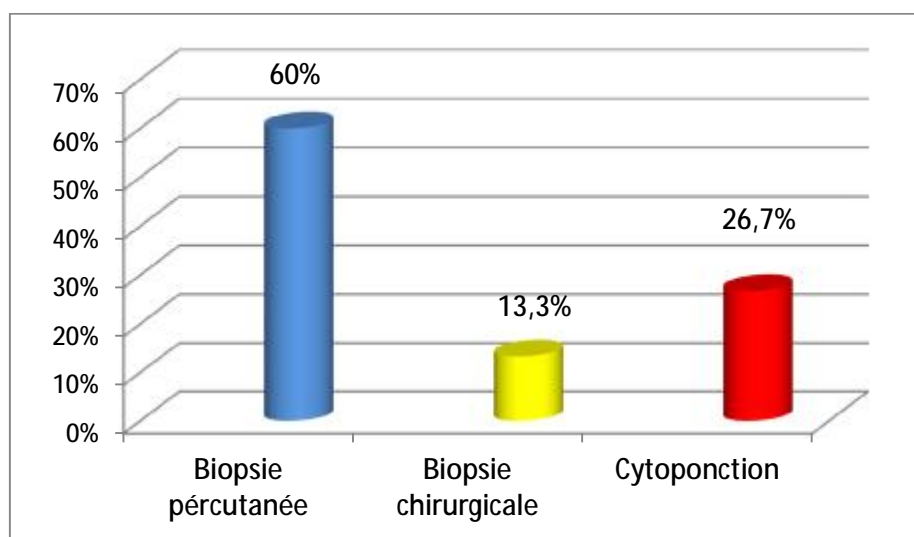


Figure 39 : Nature du prélèvement cyto-histologique réalisé chez nos patientes

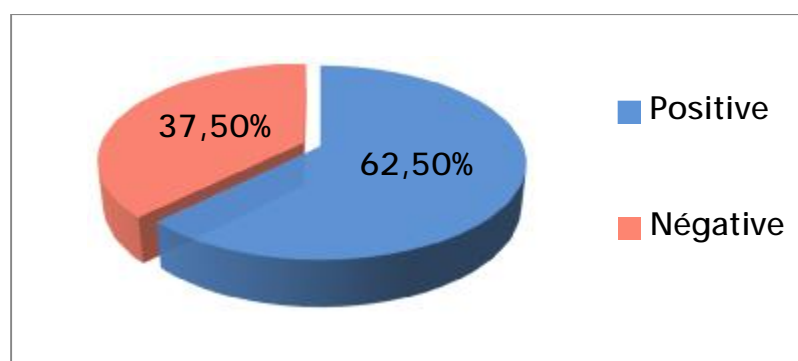


Figure 40 : Résultats de l'examen cytologique chez les patientes ayant bénéficié d'une cytoponction dans notre série (n=16)

## VI.2 Résultats des prélèvements histologiques :

Un envahissement histologique de la peau a été objectivé dans 36,7% des cas (22 patientes), et un envahissement du muscle pectoral chez 8 patientes (13,3%).

Ø *Le type histologique* le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant.

Une composante intra-canalaire n'a été observée dans aucun cas.

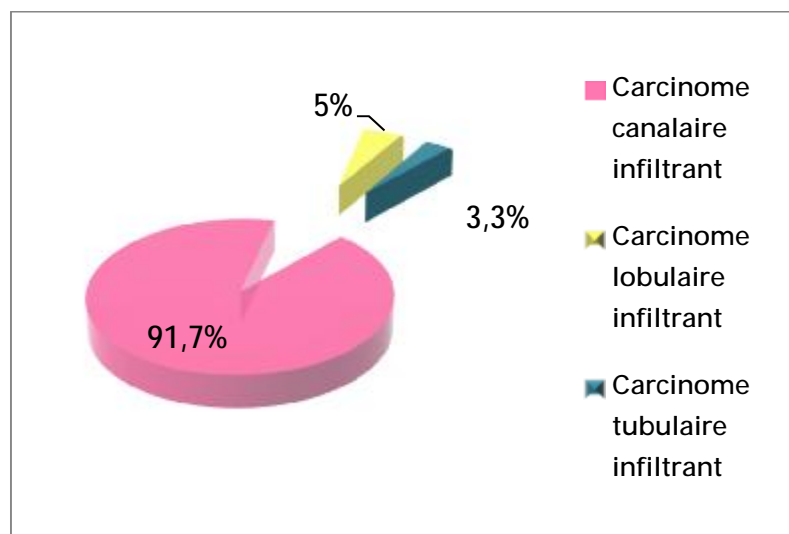


Figure 41 : Répartition des patientes selon le type histologique de la tumeur

Dans toutes les séries étudiées, le Carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le type histologique le plus fréquent, aussi bien chez les femmes jeunes que celles plus âgées. Il représente 70 à 80% des cancers infiltrants. Il se traduit dans la majorité des cas par une tumeur palpable. L'âge moyen est de 57 ans. La bilatéralité est retrouvée dans de 5 à 8 % des cas et les métastases ganglionnaires axillaires sont présentes dans 40 à 50 % [250]. Nos résultats concordent avec la littérature. Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant a été le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans 91,7% des cas. 80% des cas dans la série de Tajeddine [32], 92,3% des cas dans la série de Laamouri [40] et dans la série de Sakhri [38].

Le Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente 5 à 15 % des cancers infiltrants. Il peut se traduire par une tumeur palpable et/ou une opacité mammographique, mais un caractère particulier du CLI est sa présentation quasi muette sur le plan clinique et/ou radiologique. Il s'en suit une découverte à un âge plus avancé avec une plus grande taille. La bilatéralité varie selon les séries de 8 à 19% des cas, la multicentricité de 14 à 31% des cas [250]. Dans notre série, 12% des cancers colligés ont été des carcinomes lobulaires infiltrant, tandis que ce taux était de 12% dans la série de Tajeddine [32] concordant ainsi avec la littérature.

Le carcinome médullaire du sein représente 1 à 7 % des carcinomes mammaires. Le pronostic est, paradoxalement à son aspect histologique, excellent même en cas de tumeurs volumineuses. D'après JAQUEMIER [251], le carcinome médullaire peut s'associer à une inflammation du sein, mais il ne présente pas habituellement d'emboles dermiques ni de métastases ganglionnaire. Certaines séries font état de résultats moins favorables car ils incluent des formes atypiques dont le pronostic est identique au carcinome canalaire infiltrant [252]. Dans notre étude, aucun cas de carcinome médullaire n'a été rapporté. Par ailleurs, dans la série de Tajeddine [32], le carcinome médullaire a représenté 8% ce qui rejoint les données de la littérature, comme c'était le cas chez 2 patientes de la série de Laamouri [40].

Le carcinome tubuleux [253][274]: rare près de 2 % des cancers du sein, il s'agit souvent de lésion infra clinique. L'envahissement ganglionnaire est rare et le pronostic est bon, mais la multicentricité et la bilatéralité sont fréquentes. Macroscopiquement, c'est une tumeur mal limitée, ferme et petit (moyenne 1 cm). En histologie : il simule la bénignité (cicatrice radiale et adénose microglandulaire), car les glandes sont bien différenciées, absence de nécrose ou de mitoses, peu ou pas de pléomorphisme. De ce fait, son diagnostic histologique repose

principalement sur la mise en évidence des cellules myoépithéliales par immunohistochimie en utilisant comme marqueur l'actine musculaire lisse. Cette tumeur n'est pas à confondre avec le carcinome canalaire infiltrant dont les cellules sont bien moins différenciées. Considérées longtemps comme rares car, asymptomatiques du fait de leur petite taille (généralement inférieure à 10 mm), ces tumeurs ont vu leur incidence augmenter ces dernières années du fait du dépistage mammographique (5 à 10 % des cancers dans la majorité des séries).

Dans notre série, un carcinome tubulaire infiltrant a été rapporté dans 3,3% des cas.

Le carcinome tubulolobulaire semble un peu plus agressif avec plus d'évènements carcinologiques et de métastases ganglionnaires, alors que la taille et la multifocalité sont similaires [255]. Des métastases axillaires sont présentes dans environ 10 % des cas et le pronostic est excellent, ce qui est retrouvé dans une étude du service (Michels cancer part 2). Par ailleurs, l'association à du CCI (SAI) altère le pronostic qui se rapproche de celui du CCI [256].

Ø *La taille tumorale histologique* moyenne avant tout traitement, que ça soit chirurgie première ou chimiothérapie néoadjuvante était de 5,3 cm avec des extrêmes allant de 4 à 12 cm. En classant les tumeurs en fonction de la taille tumorale, 17 patientes avaient des tumeurs entre 4 et 5 cm, 40 entre 5 et 10 cm et 3 patientes supérieures à 10 cm.

Tableau 35 : Répartition des patients en fonction de la taille tumorale histologique

Taille tumorale	Effectif	Pourcentage
< 5 cm	17	28,3%
5 - 10 cm	40	66,7%
> 10 cm	3	5%

Les tumeurs T4 sont souvent de grande taille témoignant de leur caractère évolué. Dans notre étude la taille tumorale histologique moyenne était de 5,3 cm. Mais au sein de cette catégorie de tumeurs considérées comme localement avancé, il y avait une proportion non négligeable de tumeurs T4 de petite taille. Cette notion a été précisée par certains auteurs qui se sont intéressés à ce sujet.

En effet, Zucali et Kenda [257] ont trouvé qu'entre 1968 et 1977 seulement 20% des tumeurs T4 mesuraient moins de 5 cm et que 28% parmi elles étaient < à 3cm. Cependant, 20 ans après, Guth [215][258] a trouvé qu'environ 50% des tumeurs T4b mesuraient moins de 5 cm.

Harms et Wittekind [259] ont trouvé chez 51 patientes présentant une tumeur T4, colligées entre 1994 et 2004, que la taille tumorale était < 3 cm dans plus de 21,6% des cas et < 5 cm dans plus de 56,8% des cas.

Wieland et al [260] ont trouvé, pendant la période de 1980 et 1995, chez 77 patientes ayant des tumeurs T4 que 36% des tumeurs étaient < 3 cm et que 70% mesuraient moins de 5 cm.

Dans L'étude de laamouri [40], les tumeurs T4 mesurant moins de 5 cm étaient de 47%. Ainsi, chez nos patientes, le taux de tumeurs < 5 cm représentait 28,3% des cas.

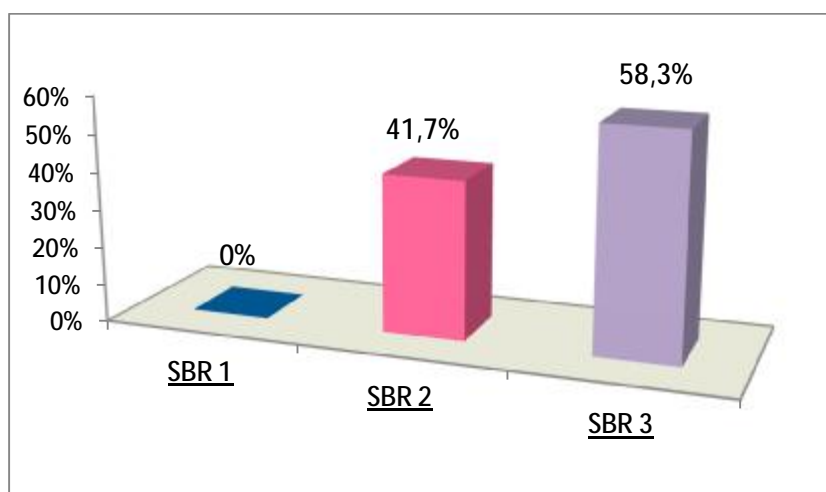
Le tableau 36 rapporte la répartition des tumeurs en fonction de la taille histologique.

Tableau 36 : Répartition des tumeurs en fonction de la taille histologique et sa comparaison à notre étude

Auteurs	pT4 < 5cm (%)
Zucali et Kenda [257]	28%
Harms et Wittekind [259]	56,8%
Wieland et al [260]	70%
Guth [215-258]	(T4b) 50%
Laamouri [40]	47%
Notre étude	28,3

Ainsi, nos résultats rejoignent ceux de Zucali et Kenda.

∅ *Le grade histopronostique de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) (Annexe 3) a été précisé chez la totalité des patientes. Les grades II et III étaient de loin les plus fréquents représentant 41,7% et 58,3% respectivement.*



.Figure 42 : Répartition des patientes selon le grade SBR

Nous avons comparé nos résultats avec ceux obtenus par la série de Tajeddine [32] et Laamouri [40] ;



Tableau 37 : Comparaison entre nos résultats et ceux des séries sur le cancer du sein localement avancé à propos de l'Etude de grade histopronosique SBR

Grade SBR	Laamouri[40]	Tajedine [32]	Notre étude
Grade I	9,6%	4,35%	0%
Grade II	34,2%	56,52%	41,7%
Grade III	56,1%	39,13%	58,3%

Dans notre étude, nous constatons la prédominance du grade II et III de pronostic intermédiaire et défavorable. Nos résultats étaient concordants avec ceux de la série de Tajedine [32] et Laamouri [40].

Le grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) est un grade histopronosique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative [261] qui se base sur la différenciation tumorale, l'atypie nucléaire et l'activité mitotique. Chaque paramètre est coté de 1 à 3 et le grade associant les trois paramètres, sera de 3 à 9 : le grade I (3, 4, 5) de bon pronostic, le grade II (6, 7) de pronostic intermédiaire et le grade III (8, 9) de pronostic défavorable [262].

Tableau 38 : grade et survie à 7ans [262]

Grade	Survie à 7 ans
I	89%
II	65%
III	54%

#### Ø *L'envahissement ganglionnaire histologique :*

Le nombre de ganglions prélevés était déterminé la totalité des patientes ayant bénéficiées d'un curage ganglionnaire axillaire, soit 91,7% des cas (55 patientes). Le nombre moyen prélevé était de 14 ganglions avec des extrêmes allant de 13 à 20.

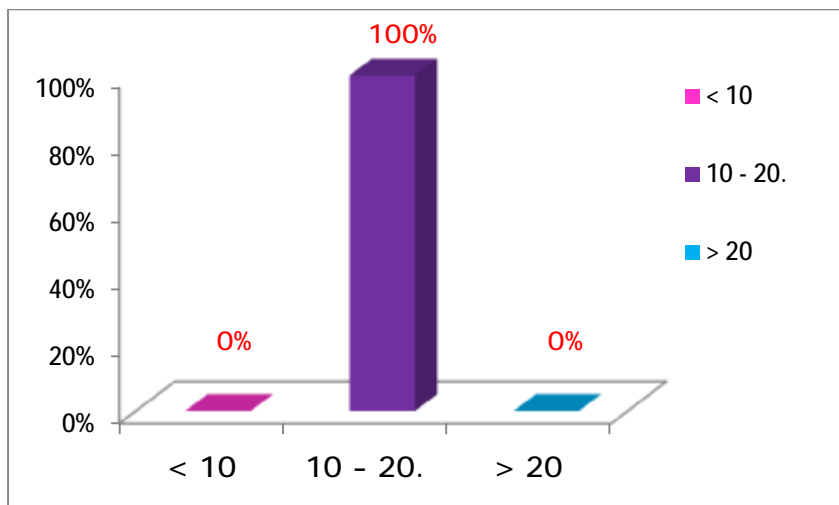


Figure 43 : Répartition selon le nombre de ganglions prélevés.

L’envahissement ganglionnaire a été analysé histologiquement et a été retrouvé chez la totalité des patientes (100%).

Le nombre moyen de ganglions envahis était de 4,3 avec des extrêmes allant de 2 à 6, la médiane était de 5.

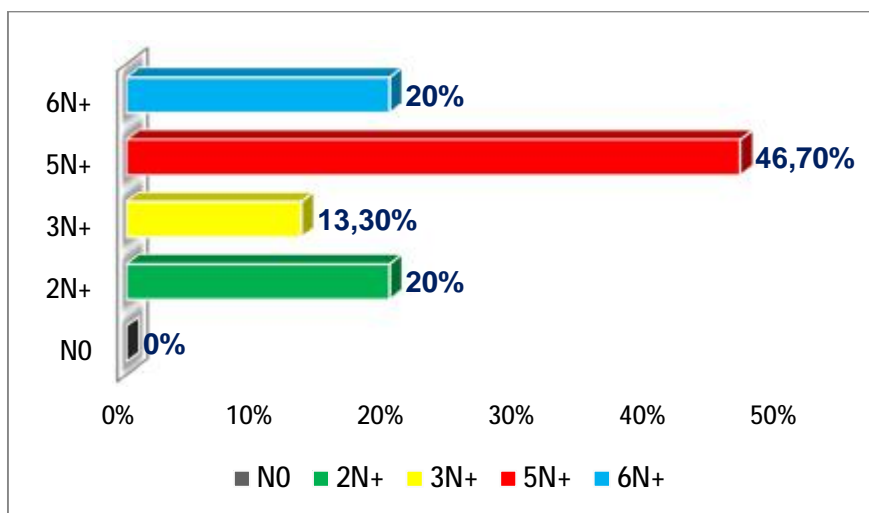


Figure 44 : Répartition en fonction du nombre des ganglions envahis histologiquement

La répartition des cas selon la classification histopathologique pTNM est représentée par le tableau 39.

*pN0* : absence d'envahissement ganglionnaire.

*pN1* : métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions.

*pN2* : métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions.

*pN3* : métastase ganglionnaire axillaire dans au moins 10 ganglions.

Tableau 39 : Répartition des cas selon le stade pN de la classification pTNM

Stade pN	Effectif	Pourcentage
pN0	0	0%
pN1	20	33,3%
pN2	40	66,7%
pN3	0	0%
Total	60	100%

Une rupture capsulaire a été retrouvée dans 58,3% des cas. Le nombre moyen de ganglions en rupture capsulaire était de 4.

Tableau 40 : Répartition des ganglions métastatiques selon la présence d'effraction capsulaire

Effraction capsulaire	Effectif	Pourcentage
Présente	35	58,3%
Absente	25	41,7%
Totale	60	100%

Selon la littérature, l'envahissement ganglionnaire histologique est le facteur pronostique le plus important, ainsi la présence d'envahissement des ganglions axillaires est corrélée à un taux de survie significativement plus bas chez les femmes atteintes de cancer du sein.

Une étude menée par Guth en 2009 [263], a rapporté que les tumeurs du sein localement avancées avec envahissement cutané (T4b) ont plus de risque d'envahissement ganglionnaire histologique qu'avec ce groupe de tumeurs ayant des caractéristiques similaires (âge, taille tumorale clinique et histologique, grade, récepteurs hormonaux) mais, sans atteinte cutanée. Ceci pourrait être expliqué non seulement par la taille tumorale mais, par la localisation de la tumeur par rapport au plan cutané. En effet Güth [263] a montré dans une étude comparative que les tumeurs superficielles (T4b exclues) étaient associées à un risque élevé d'envahissement ganglionnaire par rapport aux tumeurs profondes ( $p= 0,023$ ). Ceci est expliqué par des facteurs anatomiques, en effet, la peau est plus riche en canaux lymphatiques que la glande mammaire. Dans notre série un envahissement ganglionnaire histologique a été rapporté chez la totalité des patientes (100%) dont 86% étaient classées T4b.

Ø *Emboles vasculaires néoplasiques* : La recherche d'emboles vasculaires été notée dans les 60 comptes rendus anatomopathologiques dont 28 cas se sont avérés positives (46,7%).

Tableau 41 : Résultat de la recherche des emboles vasculaires.

Emboles vasculaires	Effectif	%
Positive	28	46,7%
Négatives	32	53,3%
Total	60	100%

La présence d'emboles vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélé être un facteur de risque indépendant chez des patientes sans envahissement ganglionnaire, ainsi que leurs

présences favorise les métastases à distance et diminue le taux de survie [264]. Elles constituent un facteur de risque de récurrence locale [265].

Ø *Les récepteurs hormonaux* : Une recherche des récepteurs hormonaux (Estrogène ; progestérone) était réalisée chez toutes les patientes. Ils étaient positifs chez 38 (63,3%).

Tableau 42 : Répartition des résultats du dosage des récepteurs hormonaux

Récepteurs hormonaux	Effectif	%
RH+	38	63,3%
RH-	22	36,7%
Total	60	100%

Les récepteurs hormonaux sont considérés comme facteur pronostic. Plus un cancer est riche en récepteurs hormonaux, meilleur sera la réponse à l'hormonothérapie. La connaissance du statut des récepteurs hormonaux (RH) est indispensable dès le diagnostic pour toute tumeur invasive (valeur prédictive de réponse aux traitements antihormonaux).

Les récepteurs hormonaux sont des protéines régulatrices au niveau cellulaire, essentiellement au niveau nucléaire. Leur présence témoigne de l'hormono-dépendance du cancer du sein. Les récepteurs hormonaux aux œstrogènes sont des marqueurs de différenciation tumorale alors que la positivité des récepteurs aux progestérones témoigne de la fonctionnalité des récepteurs aux œstrogènes [266].

Soixante-dix pourcent des tumeurs mammaires présentent des récepteurs aux œstrogènes positifs, leur stimulation induit une augmentation de l'effet prolifératif par l'augmentation des facteurs de croissance (ECF, IGF1, TGF $\alpha$ ...), stimulation de l'activité nucléaire et des voies de signalisation de prolifération cellulaire, ainsi que la de synthèse des protéases indispensables pour acquérir un pouvoir métastatique

cellulaire. L'étude de la valeur pronostique des récepteurs aux œstrogènes (RO) retrouve un taux de rechutes supérieur pour les patientes RO- par rapport aux patientes RO+.

Les récepteurs hormonaux aux progestérones sont positifs dans 40 à 50 % des cas, ce sont des facteurs pronostiques puisque l'expression de ces récepteurs est un élément de bon pronostic et surtout prédictif de la réponse au traitement hormonal [262]. La valeur pronostique des récepteurs de progestérone RP a été moins étudiée mais, dans plusieurs études, la survie à 5ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur.

Le tableau ci-dessous présente la probabilité de la réponse au traitement hormonal selon le statut des récepteurs hormonaux [262].

Pour les tumeurs sans atteinte ganglionnaire, la présence simultanée des récepteurs des œstrogènes et de progestérone correspond à un meilleur pronostic que l'absence d'un ou des 2 récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants [267].

Tableau 43 : Comparaison de la probabilité de la réponse au traitement hormonal en fonction du statut des récepteurs hormonaux [262]

le statut des récepteurs hormonaux	la probabilité de la réponse au traitement hormonal
RE+ RP+	70%
RE- RP-	10%
RE+ RP-	32%
RE- RP+	35%

L'évaluation de ces récepteurs par immunohistochimie est maintenant le standard et remplace le dosage biochimique. La détermination des RH s'effectue à partir des blocs de paraffine représentatifs de la tumeur et peut être réalisée à posteriori sur du matériel d'archives. L'évaluation s'effectue au niveau des

structures tumorales invasives pour les deux récepteurs, oestrogènes (RE) et progestérone (RP). Les résultats sont exprimés en pourcentage et intensité moyenne de noyaux marqués. Le seuil de positivité est fixé à 10 % de cellules marquées.

Ø *Etude de l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2):*

L'étude de l'oncogène HER2/neu (L'hercept test) a été effectuée chez 15 patientes, soit 25% de la population totale. Ainsi, la totalité de ces patientes avaient une surexpression de l'HER2.

Tableau 44 : Répartition des patientes selon le statut HER2

Statut HER2	Effectif (n=60)	Pourcentage (n=60)
Positif	15	25%
Négatif	0	0%
Non précisé	45	75%
Total	60	100%

L'étude de l'oncogène HER2 n'a pas pu être réalisée chez 75% de nos patientes par manque de moyens, de ce fait on n'a pas pu apprécier le nombre des tumeurs "triple négatives" dans notre série, souvent connues de "mauvais pronostic" à cause de leur caractère agressif.

HER2 (ErbB2) est un membre de la famille des récepteurs ErbB et environ 20% à 25% des patientes atteintes de cancer du sein présentent une surexpression du récepteur HER2 positif [268].

Initialement péjoratif, le pronostic de ce type tumoral s'est considérablement amélioré au cours de ces 15 dernières années. Le développement de thérapies ciblées dirigées contre le récepteur HER2 est à l'origine de cette avancée majeure.

Actuellement, pour tout nouveau cas de cancer du sein invasif, la connaissance du statut HER2 de la tumeur est indispensable pour le pronostic et pour établir le plan thérapeutique (la stratégie thérapeutique et choix de la chimiothérapie et l'hormonothérapie) [262].

Des chercheurs ont pu remarquer dans certains cas de cancer du sein que le gène codant la protéine HER2 est amplifié chez 20 à 30% des patientes. On dit qu'une cellule normale produit environ 20 000 protéines HER2 tandis qu'une cellule cancéreuse pourra en produire jusqu'à 1,5 million. Ces tumeurs sont alors dites « HER2+ ». Au plan cellulaire, ce dérèglement de HER2 induit une augmentation de la croissance cellulaire et du potentiel métastatique. Cet état de surexpression d'HER2 est de mauvais pronostic pour la patiente. Ces tumeurs grandissent plus rapidement, sont plus agressives et beaucoup moins sensibles à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie. Le cancer HER2+ tend à être plus agressif que tous les autres types de cancer du sein [269].

La recherche de ce gène se fait par une technique immuno-histochimique ou par une technique d'immunofluorescence (FISH) sur un bloc de paraffine représentatif de la tumeur, ou à posteriori sur du matériel d'archives.

La surexpression de Her2 confie une résistance tumorale à certains produits de chimiothérapie et à l'hormonothérapie type TAMOXIFENE et une sensibilité aux taxanes et aux anti-aromatases [262]. La découverte d'un anticorps monoclonal humanisé (trastuzumab) dirigé contre ce récepteur a permis d'améliorer le pronostic en métastatique ainsi qu'en adjuvant dans les cancers du sein HER2 positifs.

Le Niveau de positivité requis en immunohistochimie pour la mise sous traitement par thérapie ciblée anti-HER2 : seules les tumeurs 3+ et les tumeurs 2+ ET FISH ou CISH/SISH+ sont éligibles pour ce traitement ciblé.



La connaissance du statut HER2 présente donc un intérêt thérapeutique, ainsi les indications d'une thérapeutique anti HER2 sont résumées sur le tableau 45.

**Tableau 45 : thérapie ciblée en fonction du statut her2 [269]**

Score	Marquage	Indication thérapeutique anti HER2
0	Absence de marquage ou marquage membranaire < 10% de cellules invasives	Non
1+	Marquage membranaire faible et incomplet de > 10% des cellules invasives	Non
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de > 10% de cellules invasives	Oui, seulement si amplification prouvée par FISH/CISH/SISH
3+	Marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules invasives	Oui

## VII. LA DECISION THERAPEUTIQUE :

Le pronostic du cancer du sein est étroitement lié au stade de la maladie. Les cancers du sein localement avancés qui sont diagnostiqués tardivement sont souvent agressifs avec un potentiel métastatique élevé et un risque de récurrence locorégionale [270]. Le standard thérapeutique chez ce groupe de patientes repose sur un traitement multimodal associant une chimiothérapie néoadjuvante associée ou non à une thérapie ciblée, une chirurgie, une radiothérapie, et/ou une hormonothérapie [271]. En aucun cas, le premier réflexe ne doit rester le traitement médical palliatif qui en fut longtemps l'apanage. Une réflexion doit être menée au cas par cas sur la curabilité locorégionale qui peut être gagnante dès lors que la règle de l'obtention de marges saines est envisageable. Ces formes cliniques doivent être discutées en réunions de concertation pluridisciplinaire.

Dans notre série, les traitements délivrés étaient comme suite :

Tableau 46 : Répartition des patientes selon la nature du traitement délivré

Nature du traitement délivré	Nbr	Pourcentage (%) (n=60)
Chirurgie première	3	5%
Chirurgie post-chimiothérapie	52	86,7%
Chirurgie de propreté	5	8,3%
Chimiothérapie néoadjuvante	52	86,7%
Chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante	52	86,7%
Chimiothérapie adjuvante	3	5%
Radiothérapie	60	100%
Hormonothérapie	38	63,4%
Thérapie ciblée	15	25%

## VII-1. Chimiothérapie néo adjuvante :

Si la chirurgie reste le traitement de base dans le cancer du sein, l'arrivée depuis quelques années du concept de la chimiothérapie néoadjuvante, a modifié la stratégie thérapeutique et le pronostic. Le premier objectif de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés est de permettre une opérabilité et une résécabilité meilleures tout en améliorant la qualité de la chirurgie [271].

### VII -1-1 Définition-Historique :

La chimiothérapie néoadjuvante correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie).

Initialement décrite chez les patientes ayant un cancer du sein localement avancé par De Lena [273] dans les années 1970 qui a rapporté un taux de survie globale à 3 ans de 52,8% et des taux de réponses cliniques et radiologiques élevés autorisant une chirurgie conservatrice plus fréquente. Face aux résultats encourageants obtenus, les cliniciens ont utilisé, dès la deuxième partie des années 1980, la chimiothérapie néoadjuvante dans les tumeurs opérables d'emblée [25, 274].

### VII -1-2 Rationnel clinique :

La chimiothérapie néo adjuvante a 3 principaux objectifs cliniques chez les patientes atteintes de cancer du sein localement avancé [276-277] :

- *Un Down Staging de la tumeur* : la chimiothérapie néo adjuvante a pour objectif premier, d'obtenir une régression tumorale et ganglionnaire et donc une sous-stadification de la maladie permettant ainsi un traitement

locorégional moins agressif et d'augmenter les chances de résécabilité de la tumeur ou même d'une éventuelle conservation mammaire en diminuant l'étendue de la résection chirurgicale.

- *Tester la chimio-sensibilité de la tumeur afin de l'adapter précocement à la réponse tumorale* : l'administration de la chimiothérapie en néo-adjuvant permet d'avoir une idée sur la réponse tumorale. C'est un modèle d'étude idéal de l'effet du traitement in vivo sur la tumeur primaire. L'intérêt est de pouvoir sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole classique, protocole qui pourra être remplacé par une autre association sans résistance croisée à la précédente et donc établir un traitement «à la carte». Ainsi les traitements inutiles et toxiques peuvent être évités. En effet l'obtention d'une réponse tumorale (clinique, biologique et radiologique) complète a une importante valeur pronostique. C'est un marqueur précoce de l'efficacité du traitement sur la survie à long terme.
- *Améliorer la survie globale* : en traitant précocement la maladie métastatique occulte (éradication précoce des micrométastases qui sont fréquentes dans les tumeurs du sein localement avancé) avant l'émergence de clones chimio-résistants, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale.
- La chimiothérapie néoadjuvante présente aussi quelques inconvénients [278] :
- Elle retarde le traitement locorégional, Ce qui expose au risque de progression de la maladie durant la chimiothérapie.
- En cas d'une réponse clinique complète, elle peut sous-estimer la maladie résiduelle et peut ainsi risquer de majorer secondairement la fréquence des récurrences locales et/ou des métastases.

- administrée en néo-adjuvant, la chimiothérapie sous-estime l'envahissement ganglionnaire axillaire initial. Cependant, le curage ganglionnaire axillaire garde son rôle pronostique après la chimiothérapie néoadjuvante.

#### VII -1-3 Indications : [279]

La chimiothérapie néoadjuvante pour les cancers du sein opérables d'emblée s'adresse à des tumeurs non métastatiques, de taille supérieure à 3 cm, ou plus petites mais, de position centrale, de stade II pour lesquelles une chirurgie conservatrice n'est pas envisageable et aux stades III non opérables d'emblée dans le but de les rendre opérables tout en améliorant la qualité de la chirurgie. À ce jour, aucun critère biologique tumoral n'est pertinent pour indiquer ou contre-indiquer la chimiothérapie première, même s'il est admis par les thérapeutes que le cancer lobulaire invasif du sein, les grades histopronostiques bas (grade I de SBR) et les tumeurs peu prolifératives (Ki67 bas) répondent moins bien à la chimiothérapie. À l'inverse, le profil biologique de réponse potentielle correspond aux tumeurs de grades II, III de SBR avec des récepteurs hormonaux négatifs, Ki67 élevé et Bcl2 négatif. Quant à l'âge des patientes, il doit sûrement être pris en compte dans la décision de chimiothérapie d'induction. Au-delà de 75 ans, celle-ci est rarement de mise.

#### VII -1-4 Moyens :

##### VII -1-4-1 Chimiothérapie conventionnelle :

Les protocoles de la chimiothérapie néoadjuvante ont bien sûr évolué au fur et à mesure de l'avènement des drogues majeures du cancer du sein que sont les anthracyclines, la vinorelbine et les taxanes. Mais à ce jour, aucun protocole ne s'est imposé comme un standard incontesté.

a- Les anthracyclines :

Plusieurs essais randomisés ont prouvé la supériorité d'une chimiothérapie à base d'antracyclines par rapport à une chimiothérapie sans antracyclines dans la prise en charge des cancers du sein [280]. Il a été démontré que 4 cycles d'AC étaient équivalents à 6 mois de CMF [281] et inférieure à 6 cycles de chimiothérapie à base d'antracyclines [282]. Par ailleurs une chimiothérapie sans anthracyclines garde ses indications en cas d'une cardiopathie sous-jacente contre-indiquant celles-ci.

Dans le cancer du sein localement avancé, le rôle des anthracyclines a été largement démontré par les études qui ont rapporté des taux de pCR (réponse pathologique complète) de 10% à 17% [26][283].

Le Tableau 44 rapporte les résultats des différentes études de chimiothérapie néoadjuvante à base d'antracyclines pour le cancer du sein localement avancé (CSLA).

Tableau 47 : études de chimiothérapie néoadjuvante à base d'antracyclines pour le cancer du sein localement avancé

Auteurs	Nombre de patientes	Protocoles de Chimiothérapie	cRO (%)	cRC (%)	pCR (%)
<i>Protocoles à base d'antracyclines</i>					
NSABP B18 [284]	734	AC x 4	80%	36%	13%
Institut Curie Paris [272]	200	FAC x 4	65%	24%	-
Centre Jean Perrin (CJP) [285]	40	FEC 100	69%	33%	15%
Petit [286]	119		80%	19%	13%
CJP [287,288]	167	AVCF ± MTX	63%	27%	7%
Bonadonna 1990 [289]	165	CMF / FAC	-	17%	4%
ABCSG-07 trial [290]	203	CMF x 3	-	56%	6%

A:doxorubicin (adriamycine); C: cyclophosphamide; E:epirubicin; F: fluorouracil; MTX: methotrexate; V:vincristine.

La chimiothérapie à base d'anthracyclines reste incontournable dans le traitement du cancer du sein. Cependant, certaines tumeurs peuvent être résistantes motivant certains auteurs à sélectionner les patientes répondeuses et d'identifier les facteurs prédictifs de cette réponse. En situation néoadjuvante, on ne dispose pas actuellement de facteurs prédictifs clairement validés et standardisés, mais les études publiées jusque-là ont permis l'identification d'une population de patientes bonne répondeuse à une chimiothérapie néoadjuvante, le plus souvent contenant des anthracyclines et qui semblent être un grade SBR III, le type histologique canalaire, une prolifération cellulaire élevée (mitoses, Ki67, phase S), un statut RH négatif et enfin la surexpression de HER2 et la topoisomérase II [291]. Cette dernière apparaissant comme le facteur prédictif le plus prometteur en particulier pour les cancers du sein localement avancés, en attente de validation par les futures métaanalyses en adjuvant [292].

#### b- Les taxanes :

Les approches thérapeutiques se sont penchées ces dernières années sur l'utilisation des nouvelles drogues en situation néoadjuvante. Les taxanes sont apparues dans les années 1990 et ont montré une activité importante en situation métastatique [293][294], même chez des patientes ayant une maladie résistante aux anthracyclines. La démonstration de cette efficacité en situation métastatique a rapidement conduit à les tester en situation adjuvante et néoadjuvante. L'administration séquentielle des taxanes aux anthracyclines a significativement augmenté le taux de p CR à 25% -30% [295]. En outre, l'augmentation de la réponse pathologique complète (pCR) conduit à une amélioration de la survie globale et de la survie sans maladie (SSM), ce qui confirme leur pertinence en tant que substitut pour de meilleurs résultats [296][297].

### Ø Le paclitaxel (Taxol®) :

Le paclitaxel, première molécule à avoir inauguré la nouvelle classe thérapeutique des taxanes et a été autorisé dans le cancer du sein métastatique avec le schéma classique toutes les 3 semaines à la dose de 175 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie. Les taux de réponse intéressants observés chez ces patientes déjà traitées pour leur maladie métastatique en monothérapie (de 10 % à 42 %) ont incité très rapidement les équipes à évaluer parallèlement Taxol® en première ligne de traitement [298], en association et selon un schéma hebdomadaire. En effet, un certain nombre d'études ont montré que le paclitaxel hebdomadaire possède de meilleures caractéristiques thérapeutiques par rapport à son administration toutes les 3 semaines que ça soit en adjuvant ou en néoadjuvant [299-301]. L'étude randomisée de Green et al [301] est considérée comme la première démonstration significative de la supériorité du schéma hebdomadaire sur le schéma conventionnel.

D'autres parts, les taxanes en monothérapie semblent moins efficaces que lorsqu'ils sont donnés dans un régime dose-dense ou séquentiel [299]. Une étude par MD. Anderson a montré que l'ajout de paclitaxel avant le FAC en néoadjuvant, a augmenté le taux de pCR de 15,7% à 28,2% [299]. Par ailleurs, des associations paclitaxel- anthracyclines ont été explorées par de nombreuses équipes. Jassem et al. a montré, au cours d'une étude en première ligne métastatique comparant l'association paclitaxel-doxorubicine au FAC (5-fluoro-uracile-doxorubicine-cyclophosphamide), une augmentation du taux de réponse (68 % versus 55 %, p = 0,032) (8,3 mois versus 6,2 mois, p = 0,034), avec également une bonne tolérance [302]. Une autre étude [303] évaluant la réponse pathologique complète chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé et traitées avec les



anthracyclines ( 4 AC) suivie de paclitaxel hebdomadaire avec la capécitabine a objectivée un taux de réponse pathologique complète près de 30%.

Ø Le docetaxel (Taxotère®) :

Le docetaxel est entré dans l'arsenal thérapeutique dans les années 1990. Comme tous les nouveaux agents cytotoxiques, il a d'abord été évalué en situation métastatique. La mise en évidence d'une activité importante en situation avancée, même après un échec des anthracyclines, a conduit à son étude en première ligne métastatique, en monothérapie puis en association avec les anthracyclines. La démonstration de son efficacité a conduit à son incorporation dans le traitement des stades précoces et avancés en situation adjuvante ou néoadjuvante.

En monothérapie, Gradishar et al. [304] ont rapporté les résultats d'une étude réalisée sur 33 patientes présentant des tumeurs de stade III. Ces patientes ont reçu quatre cycles de docétaxel (100 mg/m<sup>2</sup>) en monothérapie, suivi d'un geste chirurgical et d'une chimiothérapie adjuvante de type AC. Les auteurs mentionnent une réponse objective pour 85% des patientes dont 18% de réponses complètes. Une seule patiente (3%) était en réponse pathologique complète.

En séquentiel et plus particulièrement, en association avec les anthracyclines, plusieurs études ont validé la place de 4 cycles de docetaxel faisant suite à 4 cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines dont les plus importants sont :

L'étude TAX301 d'Aberdeen (CVAP 8 cycles versus CVAP × 4 puis docetaxel × 4) qui a démontré que l'ajout des taxanes aux protocoles à base d'anthracyclines a permis un gain en termes de réponse clinique (62% versus 34%) avec un doublement du taux de réponse histologique complète (34% versus 16%) et une amélioration de la survie globale (SG) et survie sans récurrence (SSR) [305][306].

Les résultats de cette étude ont été confirmés par l'essai NSABP B27 [307] (4 AC suivis de 4 docetaxel versus 4 cycles d'AC) qui a démontré que l'administration préopératoire du Docétaxel suivant la combinaison doxorubicine et cyclophosphamide (AC) a augmentée le taux de réponse clinique (66,8% vs 40,6%) et celui de la pCR (26,1% vs 13,7%) de même que la survie globale (SG) (97% vs 78%).

Par ailleurs, les résultats de ces deux études suggèrent d'une part, qu'en cas de non réponse aux anthracyclines, il est inutile de tenter une autre chimiothérapie à base de taxanes et qu'il serait donc préférable de passer au traitement locorégional [296]. D'autre part, il serait important de prolonger la chimiothérapie néoadjuvante jusqu'à 8 cycles et d'appliquer en séquentiel 4 cycles de docetaxel après 4 cycles de chimiothérapie à base d'anthracyclines [307]. Ces résultats ont été également confirmés par l'essai Gepar-Trio [308]

Le Tableau 48 rapporte les résultats des différentes études de chimiothérapie néoadjuvante à base de taxanes pour le cancer du sein localement avancé (CSLA).

Tableau 48 : études de chimiothérapie néoadjuvante à base de taxanes pour le cancer du sein localement avancé

Auteurs	Nombre de patientes	Protocoles de Chimiothérapie	cRO (%)	cRC (%)	pCR (%)
<i>Protocoles à base de Taxanes</i>					
Diéras [309]	160	4 AT	-	-	16%
Protocole ETNA [310]	115	6 AT	87%	32%	26%
Abrial [311]	-	NET	42%	26%	18%
Aberdeen trial [296]	50	CVAP × 8	-	66%	16%
	47	CVAP × 4 → Doc × 4	-	94%	34%
NSABP B27 [307]	762	AC × 4	-	40%	9%
	752	AC × 4 → Doc	-	64%	19%
Geparduo [312,313]	455	A+Doc	-	32%	8%
	458	AC → DOC	-	57%	16%
Gepar-Trio [308]	286	6 TAC versus 4+2 TAC versus TAC- NX	73,5%	88,6%	18,3% versus 7 versus 3
A. Lal [314]	200 (CSLA)	3-5 TAC	93%	-	28,3%
Buzdar 1999 [315]	174	T × 4	-	80%	8%
		FAC × 4	-	80%	16%
Yao 2012 [316]	20	ECDoc	-	-	25%
ECTO trial [317]	270	A+T × 4 → CMF × 4	-	52%	23%
Alvarez 2002 [318]	28	A+T	-	11%	8%

A : doxorubicin (adriamycine) ; C : cyclophosphamide ; Doc : docetaxel ; E : épirubicine ; F : fluoro-uracile ; M : methotrexate ; N : vinorelbine ; P: prednisone V : Vincristine ; T, paclitaxel; X: capécitabine.

L'identification de facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante à base de taxanes dans le cancer du sein a été peu étudiée. R. Rouzier et al. [319] et L Pusztai [320] ont montré qu'un taux bas de protéine  $\tau$  (tau) était un facteur prédictif de réponse histologique complète après traitement néoadjuvant par

taxanes et surtout par le paclitaxel. Selon D. Hershko [321], l'expression p27Kip1 semble aussi avoir un rôle causal dans la chimiorésistance et peut être un marqueur utile pour prédire la réponse à la chimiothérapie préopératoire à base de doxorubicine et les résultats cliniques chez les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé. Cependant, Il serait intéressant de confirmer cette observation dans des essais prospectifs.

c- Autres protocoles de chimiothérapie :

Bien qu'une chimiothérapie à base de taxanes ait induit une augmentation significative de réponse histologique complète par rapport aux anthracyclines, des taux bas restent rapportés variant de 7% à 10% [322,323]. Ces résultats ont incité certains auteurs à essayer d'autres schémas cytotoxiques en néoadjuvant incluant des sels de platine (essai TOPIC) [324], de la Gémcitabine (NSABP B40) [325], de la Capécitabine [325,326] ou de la Vinorelbine(GEPARTRIO) [308] chez les patientes ayant un cancer du sein localement avancé. Pour les sels de platine, les résultats ont souligné un bénéfice rapporté par ces traitements chez ce groupe de patientes en présence de facteurs de mauvais pronostic biologiques à savoir un grade III, récepteurs négatifs, KI-67 élevé et dans les tumeurs triple négatives. Ceci améliore significativement la réponse histologique complète et par conséquent la survie. Par ailleurs, les autres drogues cytotoxiques n'ont pas démontré un intérêt évident par rapport aux associations à base d'anthracyclines et de taxanes.

Au totale, la stratégie de la chimiothérapie néoadjuvante classiquement composée d'anthracyclines , s'est progressivement modifiée par l'ajout des taxanes aux protocoles à base d'anthracyclines qui a permis un gain en termes de réponse clinique, avec un doublement du taux de réponse histologique complète. L'évolution des protocoles de chimiothérapie néoadjuvante s'est vue également au niveau de la séquence de traitement, avec une supériorité des schémas séquentiels par rapport

aux concomitants [327], et dans le nombre de cycles, où six sont montrés préférables à 4 [308,328].

Dans notre série, une chimiothérapie à base d'antracyclines était indiquée chez la totalité des patientes non métastatiques soit 91,7% des cas. Seules 86,7% des cas ont reçu ce traitement (2 patientes n'ont pas bénéficié de chimiothérapie néoadjuvante par faute de moyen et une patiente a préféré la chirurgie d'emblée).

Le protocole utilisé était le FEC100 associant :

- 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>. j1
- Epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup>. j1
- Cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup>. j1

Ce protocole de chimiothérapie a été administré toutes les 3 semaines et le nombre de cure variait entre 3 et 4 cures.

La répartition des cas selon le nombre de cures reçus figure sur le tableau 49.

Tableau 49 : Répartition des cas en fonction du nombre de cures.

Chimiothérapie néoadjuvante	Protocole	Nombre de cures	Nombre de cas	Pourcentage
	FEC100	3	30	50%
		4	22	36,7%

Les patientes ont bénéficié d'un examen clinique avant chaque cure de chimiothérapie dont l'objectif a été d'évaluer la réponse clinique (la taille et la fixité de la tumeur, les adénopathies et l'aspect de la peau en regard de la tumeur) et la toxicité de la chimiothérapie.

Une réduction clinique du 1/3 de la masse tumorale a été observée chez la totalité des patientes (n=52), facilitant ainsi l'acte chirurgical.

Aucune patiente n'a présenté une progression tumorale métastatique.

Sur 52 dossiers informatifs, la réponse de la chimiothérapie, résumée par le tableau 50.

Tableau 50 : Type de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante dans notre série (n=52)

Réponse clinique	Effectif (n=52)	Pourcentage (n=52)
Complète	0	0%
Partielle	52	100%
Stabilisation	0	0%

Cependant, L'hétérogénéité de réponse des patientes au traitement néoadjuvant et surtout le nombre de patientes recevant une polychimiothérapie lourde sans en retirer de bénéfice important, voir même apparition d'une toxicité importante, laisse penser que ces patientes sont exposées à des thérapies inutiles voir délétères. C'est dans ce but que les thérapies ciblées ont été proposées en association avec la chimiothérapie conventionnelle afin de proposer une prise en charge personnalisée permettant un traitement " à la carte".

#### VII -1-4-2 Thérapies ciblées :

Ce sont des thérapies ciblant l'human epidermal growth factor receptor (HER) qui est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase. A l'exception d'HER2, les autres membres de cette famille (HER 1, 3, 4) ont des ligands connus. Leur homo- ou hétérodimérisation permet l'activation de voies de signalisation intracellulaires (PI3K/Akt/mTOR et MAPK) impliquées dans la prolifération, la migration et l'apoptose cellulaire.

Ces thérapies ciblées connaissent un véritable essor depuis ces 10 dernières années et actuellement dominées par le ciblage HER2.

Le schéma de Hanahan et Weinberg (Figure 44) permet de classer ces différentes thérapies ciblées et de souligner la diversité des mécanismes oncogéniques [329].

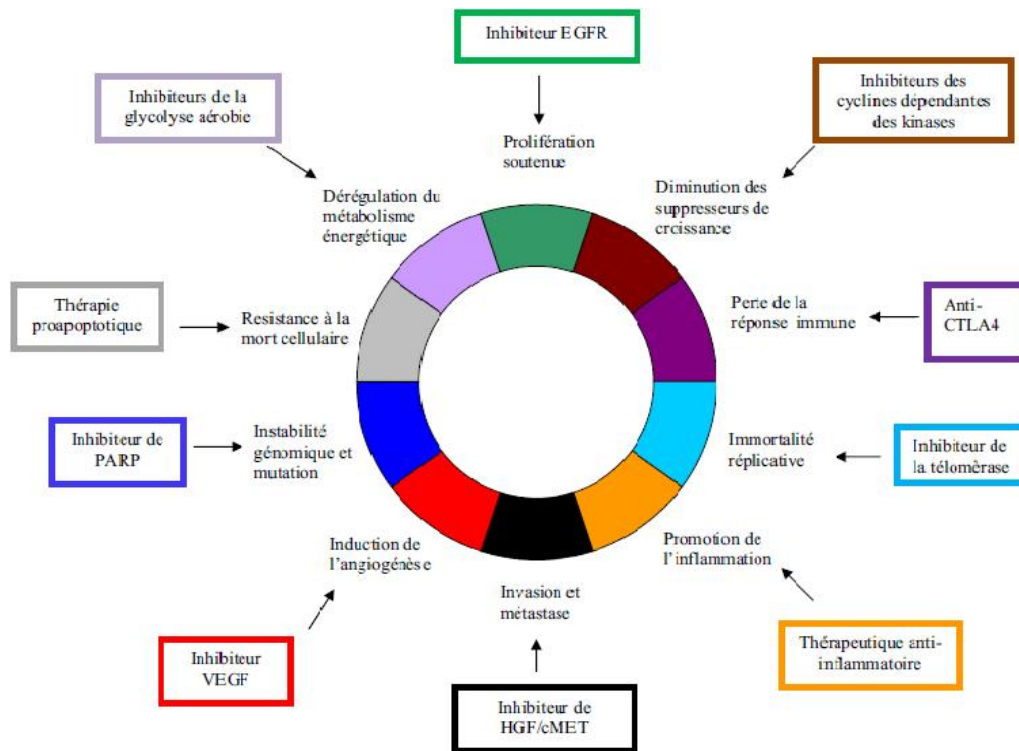


Figure 45. Mécanismes de la carcinogenèse et thérapies ciblées d'après Hanahan et Weinberg [329].

EGFR : epidermal growth factor receptor ; PARP : poly ADP-ribose polymerase ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; CTLA4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; HGF : hepatocyte growth factor.

L'analyse des différentes voies de signalisation contrôlant la prolifération, la mobilité, l'invasion cellulaire, l'apoptose et l'angiogénèse mais , aussi plus récemment la réponse immunitaire, l'inflammation, l'instabilité génomique et la dérégulation énergétique a permis de mettre en évidence de nombreuses cibles : extracellulaires (angiogénèse, stroma), membranaires (récepteurs), cytoplasmiques

(transduction du signal), et nucléaires (PARP). Le champ d'étude est vaste ; seules quelques-unes de ces molécules ont été évaluées en phase III.

Deux stratégies ont été explorées pour bloquer la voie de signalisation dépendant de HER2 :

- Ø L'une, extracellulaire, reposant sur des anticorps, dont le trastuzumab est l'incontournable chef de file, rejoint récemment par 2 nouvelles molécules, le pertuzumab et un anticorps molécule-conjugué, le T-DM1.
- Ø L'autre, intracellulaire, par le biais de petites molécules inhibitrices du site tyrosine kinase du récepteur. Trois molécules ont été développées et évaluées dans le cancer du sein : le lapatinib, l'afatinib et le nératinib. À ce jour, seul le lapatinib a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication du cancer du sein HER2+ métastatique. [329,330].

#### A. Thérapies ciblant HER2

##### a. Le Trastuzumab ( Herceptin\*):

Le trastuzumab, anticorps monoclonal anti-HER2, administré en association à la chimiothérapie, est à l'origine d'un net avantage en survie dans les cancers du sein sur-exprimant HER2, en phase métastatique ou à un stade précoce. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en adjuvant et néo-adjuvant pour une durée totale de traitement d'un an ainsi qu'en phase métastatique. Plusieurs études ont évalué son association avec la chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein localement avancé HER2+ avec des résultats promoteurs en terme de pCR (jusqu'à 55%) [331][332].

En néo-adjuvant, une actualisation de l'essai randomisé de phase III de NOHA présentée à l'ASCO 2013 [333] a confirmé l'augmentation de la SSR (57,5 % versus 43,3 % ; p = 0,016) et une tendance pour la survie globale (SG) (73,5 % versus 62,9



%,  $p = 0,055$ ) lié à l'ajout du trastuzumab. Plusieurs essais [332, 334] dont les résultats recommandent clairement l'incorporation du trastuzumab comme traitement néoadjuvant pour les cancers du sein localement avancés et inflammatoires HER2-positif en tant que nouvelle norme de soins. Néanmoins, les enquêteurs de cette étude ont tiré l'attention vers les taux de cardiotoxicité dues à l'association concomitante du trastuzumab aux anthracyclines (dose cumulative de 180 mg / m<sup>2</sup> de doxorubicine). ces taux étaient acceptables, mais ce problème de toxicité déjà décrits pour ces combinaisons rend l'utilisation de ce régime inquiétante. Il serait donc raisonnable d'utiliser d'autres schémas où les deux agents ne sont pas donnés simultanément.

Dans une étude phase II par M. Sawaki et al [335], le trastuzumab en combinaison avec le docétaxel ont montré une activité prometteuse chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé surexprimant le HER- 2, avec des taux élevés de réponse clinique et pathologique. En outre, l'analyse de sous-groupe ER / PgR suggère que les tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs pourraient être associés à un taux de réponse pathologique plus élevé. Ainsi, le docétaxel préopératoire en association avec le trastuzumab devraient être considérés comme une option standard pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé surexprimant le HER-2.

À la lumière de ces données encourageantes, un certain nombre d'études sont en cours pour étudier davantage l'utilité des thérapies ciblées anti-HER2 dans le cadre du traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif.

#### Ø L'effet radiosensibilisateur du trastuzumab

Le trastuzumab a été révélé être un radiosensibilisateur efficace dans des études précliniques. Une étude phase II réalisée par JANET K [336] et al a permis de fournir des preuves pour cet effet radiosensibilisateur du trastuzumab chez les

patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé HER2-positif. Les patientes ont reçu le trastuzumab hebdomadaire (2 mg / kg par voie intraveineuse), en même temps que la radiothérapie (50 Gy) de l'ensemble du sein et des aires ganglionnaire pendant 5 semaines. Cette constatation a été supportée, dans une autre étude, quoique cette dernière fût différente, en apportant une amélioration significative du contrôle local avec l'ajout du trastuzumab à la radiothérapie dans le cadre du traitement adjuvant [337].

Une méta-analyse menée par le Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group [338] a suggéré que le trastuzumab est un complément efficace à la radiothérapie et qui n'est pas associés à aucune augmentation de la morbidité opératoire ou la lié toxicité liée à la radiothérapie. D'autres essais dans ce domaine sont en cours dans le but d'évaluer l'effet de radiosensibilisation de HER1 (croissance épidermique récepteur du facteur) / inhibiteurs HER2, tels que le lapatinib, en plus d'autres études sur l'utilisation d'autres types de radiosensibilisateurs pour les tumeurs qui ne sont pas entraînées par HER1 ou HER2.

b) Le Trastuzumab emtansine (T-DM1) [339]

C'est un conjugué anticorps-médicament ( antibody-drug conjugate ADC ), il associe les propriétés de ciblage HER2 du trastuzumab (inhibe la voie de signalisation de HER2) et la délivrance ciblée d'un agent chimiothérapique anti-microtubule hautement efficace (la maytansine ou DM1) directement à l'intérieur des cellules cancéreuses HER2-positives. En effet, le T-DM1, après sa liaison à HER2, il subit une internalisation permettant la libération intracellulaire du DM1.

Le Trastuzumab emtasine offre à la fois les avantages potentiels du Trastuzumab et le mode unique de libération ciblée de l'agent chimiothérapique, ce qui devrait se traduire par une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables.

Utilisé en première ligne métastatique ou en cas d'échec au Trastuzumab (Herceptin). Sa toxicité, en particulier cardiaque, est moindre que l'association trastuzumab-taxane. Il faut tout de même noter des toxicités liées à l'anti-microtubule en particulier, hématologiques, hépatique et digestives.

Le T-DM1 (Kadcyla1) a l'AMM depuis novembre 2013, pour le traitement du cancer du sein HER2+ métastatique ou localement avancé non résecable, chez des femmes ayant reçu précédemment un traitement par trastuzumab et une chimiothérapie par taxane (famille des anti-microtubules).

Des études sont en cours pour l'évaluer en adjuvant (L'essai KATHERINE) et néoadjuvant (L'essai KRISTINE)

c) Lapatinib

Le lapatinib est un inhibiteur intra cellulaire de l'activité tyrosine-kinase de prise orale permettant l'inhibition des récepteurs : epidermal growth factor receptor (EGFR) et HER2. Il bloque ainsi les voies PI3K/Akt/mTOR et MAPK. Il a l'AMM en association avec la capecitabine en deuxième ligne métastatique (Chez les patientes surexprimant HER2, en progression tumoral sous trastuzumab et ayant déjà reçu des anthracyclines et des taxanes), avec un inhibiteur de l'aromatase, ainsi que depuis 2013 en association avec le trastuzumab seul (chez les patientes dont les tumeurs n'expriment pas les récepteurs hormonaux), pour les cancers mammaires avancés et métastatiques. L'association lapatinib-capecitabine semble doubler le temps de réponse par rapport à la capecitabine seule, mais sans bénéfice sur la survie globale.

En néo-adjuvant, l'essai randomisé Geparquinto [340] a comparé une chimiothérapie néoadjuvante de type 4 épirubicine-cyclophosphamide (EC) suivi de 4 taxotère, associée de manière concomitante (et donc précoce) soit au trastuzumab soit au lapatinib. Cette étude a montré que le trastuzumab présente une efficacité

supérieure à celle du lapatinib en termes de pRC (30, 3 % versus 22,7 % respectivement,  $p = 0,04$ ). L'observance dans le bras lapatinib était moins bonne en particulier à cause des diarrhées (33 % des patientes ont arrêté le traitement dans le bras lapatinib versus 14 % dans le groupe trastuzumab).

d) Pertuzumab (Perjeta®)

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type igG1 qui se lie spécifiquement à la partie extracelulaire de ErbB 2 (le sous domaine II de HER2) au niveau d'un épitope différent de celui de l'Herceptine, à l'inverse de celle-ci il peut inhiber l'hétérodimérisation (ErbB2-ErbB1, ErbB2-ErbB3, ErbB2-ErbB4), il inhibe ainsi la croissance tumorale des tumeurs présentant soit, une expression importante ou modérée de ErbB2.

Utilisé soit en néoadjuvant, soit en situation palliative associée à la chimiothérapie. Le pertuzumab a été approuvé par FDA (Food and Drug Administration) comme le premier médicament pour le traitement néoadjuvant des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif localement avancé, inflammatoire ou de stade précoce et il est actuellement en attente d'approbation réglementaire en Europe [341].

Il a l'AMM en association au trastuzumab et docétaxel dans le cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2+ n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti- HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

l'essai NeoSphère de phase II randomisée [342], dans le but d'étudier l'efficacité et innocuité du pertuzumab et le trastuzumab en néoadjuvant chez les femmes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif localement avancé , inflammatoire ou de stade précoce, a comparé 4 traitements néoadjuvants : docétaxel-trastuzumab-pertuzumab, docétaxel-trastuzumab, docétaxel-

pertuzumab, pertuzumab-trastuzumab. Le meilleur taux de pRC (mammaire) a été observé dans le groupe traité par l'association docétaxel-pertuzumab-trastuzumab (45,8 % vs 29 % dans le groupe docétaxel-trastuzumab et 24 % dans le groupe docétaxel-pertuzumab) après 4 cycles de chimiothérapie. Il est intéressant de noter que le taux de pRC dans le bras associant les 2 thérapies ciblées (pertuzumab-trastuzumab ) sans chimiothérapie est non négligeable (16,8 %). Il existe donc un bénéfice majeur statistiquement significatif de l'association trastuzumab-pertuzumab, en plus de la chimiothérapie, pour améliorer le contrôle anti-tumoral sans ajout de toxicité. Les résultats concernant la survie sans récurrence sont en cours. Les données de cette étude ont suggéré qu'une stratégie thérapeutique fondée sur le concept d'une double inhibition de HER2 peut constituer une nouvelle option de traitement du cancer du sein HER2+ en pratique clinique.

e) Double blocage

Différentes études ont mis en évidence un meilleur taux de pRC lors de l'association de 2 thérapies ciblées, communément appelé double blocage. Les études les plus importantes ont étudié l'association trastuzumab-lapatinib à la chimiothérapie et qui sont : L'étude Néo-ALTTO [343], l'essai CHERLOB [344] Le NSABP41 [345] et l'essai CALGB 40601[346]. Cependant, certaines études se sont intéressées à étudier le double blocage HER2 sans chimiothérapie dont l'étude de phase II, TBCRC 006 [347] et l'étude de Blackwell [348]. Cette dernière a permis une extension de l'AMM en 2013 avec l'association du lapatinib au trastuzumab (sans chimiothérapie) pour les cancers métastatiques n'exprimant pas les récepteurs hormonaux.

Enfin, une méta-analyse menée par Bria.E et al [349] afin de comparer l'inhibition simple et l'inhibition double des voies de signalisation du récepteur HER2 chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ayant reçu une

chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines associés ou non aux taxanes a montrée que la double inhibition de la signalisation de HER2 contribue à une augmentation significative du taux de pCR de ces patientes

#### B. Thérapies anti-angiogéniques :

L'angiogenèse, processus impliqué dans le développement des vaisseaux, joue un rôle essentiel dans la croissance tumorale locale et le développement de métastases. Le vascular endothelial growth factor (VEGF) est un des promoteurs le plus puissant. Il existe différents mécanismes pouvant altérer le signal de la voie du VEGF : anticorps anti-VEGF, anticorps anti-VEGF-récepteur, inhibiteur de la fonction tyrosine kinase du VEGF-récepteur.

Il n'y a pas actuellement en pratique courante, de facteurs prédictifs de réponse aux anti-angiogéniques.

##### a) Bevacizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-VEGF. Il a été évalué en néo-adjuvant chez les patientes ayant un cancer du sein localement avancé et a permis d'obtenir 67 % de réponse clinique partielle [350].

Denise A. Yardley et al [351] dans une étude phase II ont évalué la faisabilité et l'efficacité du bevacizumab en association avec le trastuzumab, nab-paclitaxel et carboplatine comme traitement néoadjuvant pour les femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé HER2 positif. Les résultats de cette étude relativement petite, suggèrent que la combinaison de nab paclitaxel / carboplatine / trastuzumab / bevacizumab a montré un niveau élevé d'efficacité, mais la supériorité à d'autres combinaisons de chimiothérapie / trastuzumab (sans bevacizumab) n'a pas été évidente (les taux de pCR étaient comparables).

Dans une étude NSABP phase II [352] menée dans le but de déterminer le profil d'activité et de la sécurité du bevacizumab comme chimiothérapie néoadjuvante chez les femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé (LABC). Ce régime a démontré une activité modeste avec une toxicité importante et ne peut être recommandée pour des essais de phase III.

Par ailleurs, les résultats d'une étude multicentrique phase II un seul bras par Matteo Clavarezza [353] ont indiqués que l'association du bevacizumab avec les anthracyclines et les taxanes (FEC suivi par paclitaxel hebdomadaire avec bevacizumab) est une approche active et tolérable dans le traitement néoadjuvant du cancer du sein localement avancé.

En 2011, la Food and Drug Administration a retiré l'AMM du bévacizumab dans le cancer du sein en raison de sa toxicité, en évoquant une balance bénéfice-risque négative. En Europe, le bévacizumab continue à bénéficier d'une AMM en association avec le paclitaxel ou la capécitabine.

#### b) Afatinib

L'afatinib est un inhibiteur oral irréversible de tyrosine kinase multicible, bloquant les récepteurs de la famille ErbB (ciblant plusieurs récepteurs de la famille HER : EGFR, HER2 et HER4). Bien que la résistance au trastuzumab ne soit pas totalement comprise, on pense que la signalisation par les autres membres de la famille ErbB peut y contribuer

Les chercheurs ont suggéré qu'une inhibition plus large des récepteurs ErbB avec afatinib permettrait une amélioration des résultats cliniques par rapport à inhibition seul de l'HER2 chez les patients qui avaient progressé sur un traitement par trastuzumab ou pertuzumab [330].

Dans le traitement néoadjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé [268], l'afatinib a démontré une activité clinique

qui se compare favorablement au trastuzumab et le lapatinib, avec un profil de sécurité compatible avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance de l'épiderme (EGFR). Une réponse clinique a été observée chez 80,0% (n = 8) des femmes traitées avec afatinib par rapport à 75,0 % (n = 6) des patients traités par lapatinib et 36,4 % (n = 4) des patients ayant reçu le trastuzumab .

### c) Autres anti-angiogéniques

D'autres molécules sont en cours d'évaluation dans le sein : Aflibercept , Inhibiteurs de tyrosine kinase, Inhibiteur de mammalian target of rapamycin (mTOR) (Everolimus ), Inhibiteur de poly ADP-riboses polymérase (PARP) , Inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CDK).

Au total, toutes les patientes présentant une surexpression de l'HER2 doivent recevoir du Trastuzumab, en association à une chimiothérapie à base de taxane (paclitaxel ou au docétaxel) et ceci indépendamment du statut hormonal. Compte tenu du bénéfice démontré sur la survie sans progression, le pertuzumab et le lapatinib constituent une nouvelle modalité de prise en charge des cancers du sein HER2+.

Dans notre série, L'étude de l'oncogène HER2 était recherchée chez 15 patientes et était positive chez la totalité de ces dernières. Ces patientes étaient mises sous une thérapie ciblée à base de Trastuzumab (Herceptin ou Herceptine) tous les 21 jours pour une durée totale d'une année.

### VII -1-5 Effets indésirables de la chimiothérapie :

Au cours de la chimiothérapie, la surveillance de nos patientes s'est basée sur un examen clinique général et biologie (NFS ; urée ; créatinine).



Des effets indésirables de cette chimiothérapie ont été notés. Les plus importants sont cités ci-dessous :

► Toxicité non spécifique :

- Des troubles digestifs : nausées et de vomissements dans 100% des cas ayant reçu la chimiothérapie néoadjuvante (n=52). Cette toxicité a été jugulée par l'utilisation d'antiémétiques de type setrons associé a une corticothérapie chez 28 patientes.
- Des troubles hématologiques, en particulier une neutropénie observée dans 19 cas. Aucun cas de neutropénie fébrile n'a été recensé.
- D'autres effets indésirables ont été retrouvés. On peut citer :
  - Une alopecie dans 88% des cas (n=52).
  - Une anorexie et une asthénie dans 75% des cas (n=52).
  - Une aménorrhée chez toutes les patientes en activité génitale.

► Toxicité spécifique :

Aucune toxicité spécifique aux médicaments utilisés n'a été retrouvée, notamment pas de toxicité cardiaque.

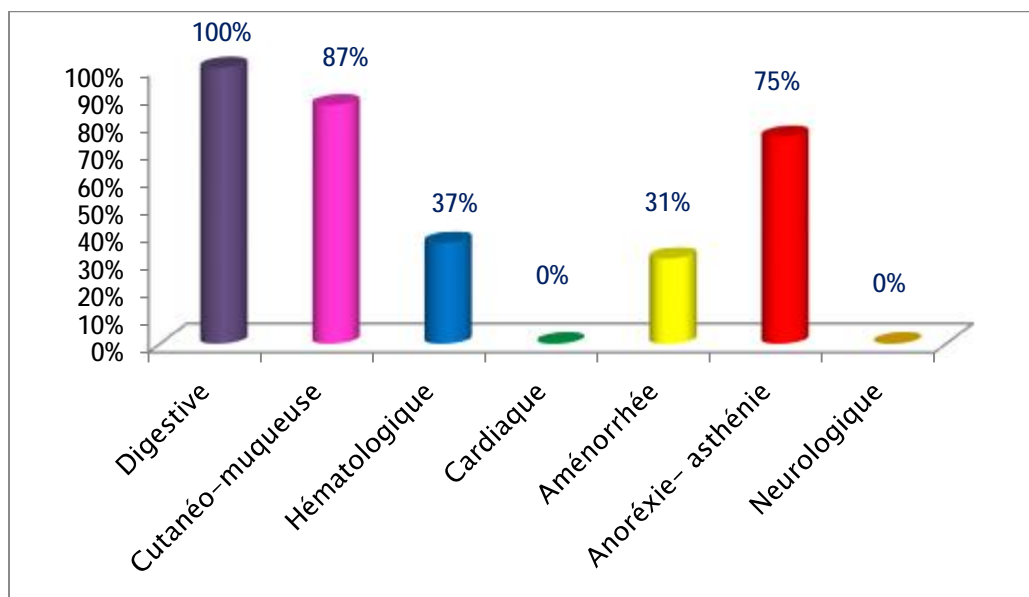


Figure 46 : Répartition des patientes (n=52) selon les types de toxicité de la chimiothérapie

Comme tout autre traitement, les traitements médicaux utilisés en oncologie médicale (chimiothérapie, hormonothérapie, thérapies ciblées) ont des effets secondaires bien connus. Certaines toxicités sont communes aux différentes drogues de chimiothérapie et thérapies ciblées : toxicité hématologique, cutanée, cardiaque. Cependant, d'autres toxicités (rénale, neurologique...) sont plutôt spécifiques à certaines thérapeutiques (sels de platine, ifosfamide, taxane).

Ø Effets secondaire spécifiques pour certaines drogues cytotoxiques [354] :

MTX : toxicité hépatique, digestive (diarrhées +++), rénale (HU) et pulmonaire

5FU : toxicité cardiaque (+++), spasme coronaire +++, syndrome pied-main (desquamation), mucite +++, diarrhées +++, peu émétisant +++

ENDOXAN : toxicité vésicale +++ (cystite hémorragique, K vessie)

CISPLATINE : toxicité rénale +++ (IRC), auditive +++, neuropathies périphériques +++, très émétisant +++

ANTHRACYCLINES : toxicité cardiaque +++ (dose dépendante, insuffisance cardiaque +/- troubles du rythme)

BLEOMYCINE : toxicité pulmonaire +++ (fibrose pulmonaire, PNP interstitielle), pas de toxicité hémato +++ ni alopecie

VINCRISTINE : toxicité digestive (constipation +++ par paralysie intestinale), neuropathies périphériques, SIADH

TAXANES : choc anaphylactique +++, neuropathies périphériques

En ce qui concerne les thérapies ciblées, ces traitements ont permis d'augmenter l'efficacité des traitements sans en majorer la toxicité de façon trop importante (mais tout en possédant des toxicités propres, généralement distinctes des toxicités classiques de la chimiothérapie cytotoxique).

- Ø trastuzumab: Sa tolérance est bonne avec comme pour tous les anticorps monoclonaux, un risque d'hypersensibilité. Sa toxicité peut être cardiaque d'où la nécessité d'un monitoring régulier de la fonction cardiaque. C'est pourquoi, l'association concomitante du Trastuzumab et des Anthracyclines ne doit pas être recommandée [355]
- Ø Pertuzumab: L'essai (TRYPHAENA) a évalué la tolérance cardiaque de plusieurs schémas thérapeutiques avec ou sans anthracycline, il n'a pas mis en évidence de cardiotoxicité majeure en associant le pertuzumab aux anthracyclines [356].

## VII-2- Chirurgie :

La chirurgie des cancers du sein est l'un des points essentiels du traitement.

Elle a pour objectifs :

- Ø de pratiquer l'exérèse de la tumeur en berges saines ;
- Ø de permettre un diagnostic histologique précis de la tumeur et de confirmer l'analyse biologique de la tumeur réalisée au moment de la biopsie ;
- Ø d'analyser les ganglions qui drainent la tumeur (curage axillaire)
- Ø de minimiser les séquelles esthétiques (chirurgie plastique reconstructrice),

Deux techniques chirurgicales sont possibles après chimiothérapie première : la tumorectomie (traitement conservateur) ou la mastectomie (traitement radical). Ces deux traitements sont systématiquement associés au curage axillaire homolatéral.

Le choix entre ces deux options thérapeutiques dépend de plusieurs facteurs :

- Ø la tumeur elle-même : l'exérèse doit être unicentrique, les marges doivent être saines et les résultats esthétiques acceptables.

Ø la patiente : elle ne doit pas présenter de contre-indication à la radiothérapie (antécédent de radiothérapie, grossesse...). Si les critères liés à la tumeur le permettent, le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est alors réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options.

La stratégie chirurgicale dans le cancer du sein a changé au cours du siècle dernier au profit du traitement conservateur [357]. Si ce traitement respecte la qualité de vie des patientes, il ne doit pas se faire aux dépens du risque de récurrence locale. La chirurgie oncologique associée aux progrès de l'oncologie médicale, de la radiothérapie et de la radiologie répond à ces deux objectifs.

Bien que la chirurgie conservatrice du sein soit indiquée dès que possible, la chirurgie radicale est encore largement pratiquée.

#### VII-2-1. Particularités des tumeurs du sein localement avancées :

Le traitement de choix de ces tumeurs reste la mammectomie associée au curage axillaire. Cette chirurgie assez étendue peut nécessiter le recours à un geste de reconstruction mammaire. Cependant, la faisabilité et l'innocuité de la chirurgie conservatrice en matière de cancer du sein localement avancé a été démontré par plusieurs auteurs.

##### VII-2-1-1 Indications :

###### A. Chirurgie agressive de première intention

Elle garde une place cas de tumeur hémorragique ou infectée ou pour des formes histologiques très particulières : sarcome de bas grade. Il s'agit souvent d'une intervention de patey pouvant nécessiter dans ce cas un geste de recouvrement pariétal.

Dans l'étude de Pool [358] portant sur 128 patientes ayant des tumeurs T4. Une meilleure survie s'observait chez les patientes traitées par une chimiothérapie suivie de chirurgie par rapport à celles traitées par une chirurgie première (40% vs 13% ;  $p=0,004$ ). Cependant, quand les patientes métastatiques étaient exclues de l'étude, cette différence de survie n'est plus significative ( $p=0,18$ ).

L'étude de Binyoussef [359] a inclut 142 patientes ayant un cancer du sein localement avancé. L'auteur a rapporté qu'il n'y avait pas de différence significative en termes de contrôle local et à distance des patientes traitées par une chirurgie première versus celles ayant eu une CNA.

Une autre étude plus récente a comparé ces 2 modalités de traitement chez 155 patientes ayant un cancer du sein stade III. Chong a rapporté un bénéfice significatif en terme de la SG en faveur de la chirurgie première ( $p<0,01$ ). Ceci pourrait s'expliquer par un biais de sélection des patientes candidates à la chirurgie première [360].

*En raison du bénéfice apporté par la chimiothérapie première dans le contrôle des micrométastases et l'évaluation de la chimiosensibilité in vivo dans les cancers du sein localement avancé, la chirurgie première garde sa place pour les tumeurs hémorragiques et infectées ou dans des formes histologiques particulières*

#### B. Après traitement d'induction

##### Ø Chirurgie radicale ou Radiothérapie ?

Quatre essais ont comparé la mastectomie radicale seule avec la radiothérapie seule après une CNA chez des patientes ayant un cancer du sein localement avancé. Les résultats de ces études ont montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie entre les 2 groupes [361-363].

Par ailleurs, de nombreux auteurs ont rapporté le bénéfice apporté de la chirurgie en association avec la radiothérapie après un traitement d'induction et que la radiothérapie ne peut pas remplacer un geste d'exérèse de tumeur si l'état local le permet [364,365].

Ø En cas de réponse clinique complète, la radiothérapie seule est-elle suffisante ?

La notion de réponse au traitement d'induction est capitale pour établir le pronostic. En cas de réponse clinique complète (RCC), certains auteurs préconisent un traitement non chirurgical dans un but de conservation mammaire. Par ailleurs, en cas de non réponse tumorale la sanction thérapeutique est souvent radicale. Les résultats de ces études [366-368] ont rapportés un taux de RLR était élevé pour les patientes traitées par une radiothérapie seule comparé à celles ayant eu une mammectomie avec radiothérapie.

Ainsi, la chirurgie apporte un bénéfice statistiquement significatif en terme de contrôle local et de SSRLR.

Le tableau 52 récapitule les résultats de ces études.

Tableau 52 : Comparaison mammectomie en cas de résidu tumoral versus radiothérapie en cas de RCC

Etudes	Nbre	Rechute (%)	RLR (%)	Méta (%)	Taux RLR 5 ans (%)	Taux RL à 10 ans (%)
Touboul [367] Mammect RT	82 (44% T4)	37,5 34,4	6,2 21,8	37,5 31,5	6,3 12,6	- -
Lerouge [366] Mammect RT	120 (35% T4)	42,8 46,1	6,1 20,5	34,7 25,6	- -	4,2 13
Pierce [368] Mammect RT	107 (43% stade IIIB)		4 16		5 23	

*Ces résultats prouvent que même en présence d'une réponse clinique complète, une chirurgie radicale garde un bénéfice en terme de contrôle local et de survie sans récurrences locorégionales.*

### Ø Chirurgie radicale ou conservatrice ?

L'indication du geste chirurgical doit intégrer, en plus du pronostic carcinologique, l'impact sur la qualité de vie. La nécessité d'une résection macroscopiquement complète et de suites opératoires simples reste l'objectif principal de l'acte. En cas de non réponse au traitement d'induction, le but d'une chirurgie radicale, quoi que agressive, est de réséquer tout volume tumoral et de passer dans des marges saines afin d'augmenter les chances de curabilité. Elle constitue le standard thérapeutique en matière de cancer du sein localement avancé.

En cas de bonne réponse, plusieurs études s'intéressant au traitement conservateur en matière de cancer du sein localement avancé, ont rapporté la faisabilité de cette modalité.

Shen [212] dans son étude a démontré la possibilité d'un traitement conservateur après une chimiothérapie première chez les patientes ayant une tumeur du sein localement avancé. Cette modalité thérapeutique n'influençait pas la survie globale et sans récurrence qui étaient de 78% et 70% respectivement. Il y a peu d'étude s'intéressant à la prise en charge des tumeurs du sein T4 non inflammatoires qui reste un sujet de controverses. La plupart des études démontrant la possibilité et la faisabilité de la conservation mammaire dans le cancer du sein localement avancé incluent un petit nombre de patientes avec une tumeur T4 éligible d'une conservation mammaire.

Cependant, plusieurs auteurs (Schwartz [369], MacIntosh [370], Pamar [371], Cho JH [372], S. Agrawal et al [373] ...) ont rapporté une différence statistiquement significative en terme de SG et SSR en faveur de la conservation mammaire. Tandis que d'autres n'ont pas rapportés de différence de survie entre les patientes (T3/T4) traité par une chirurgie radicale ou conservatrice [374].

Ces résultats contradictoires peuvent être liés à un biais de sélection des malades.

*A la lumière de ces résultats, on ne peut pas tirer de conclusions objectives en raison du biais de sélection des malades. La mammectomie, considérée comme le standard thérapeutique pour les tumeurs localement avancées, peut être remplacée dans certains cas par la chirurgie conservatrice sous réserve d'une sélection stricte des malades.*

*Critères de sélection :*

- 1) Tumeur résiduelle  $\leq$  4cm ou 2 tumeurs dont l'ensemble mesure moins de 4cm.*
- 2) Absence de microcalcifications diffuses.*
- 3) Pas d'envahissement cutané après la chimiothérapie*
- 4) Le volume du sein restant doit permettre un bon résultat esthétique.*
- 5) Statut ganglionnaire N0 ou N1.*
- 6) Consentement de la patiente.*
- 7) Absence d'un envahissement au niveau du reste de la glande ou au niveau de derme*
- 8) Pas de contre-indication à la radiothérapie*

#### VII-2-1-2 Faisabilité des techniques oncoplastique dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein localement avancé

A.Matthes et all [375] ont mené une étude prospective dont L'objectif était de démontrer la possibilité des techniques chirurgicales oncoplastiques dans le traitement des patientes présentant un cancer du sein localement avancé ayant été soumises à une chimiothérapie néoadjuvante. 50 patientes ont été évaluées et traitées chirurgicalement. Les tailles tumorales variaient de 3,0 à 14,0 cm (médiane de 6,5 cm). La réponse tumorale a été évaluée comme réponse partielle progressive, stable et complète dans 10%, 8%, 80% et 2% des cas, respectivement. Dix-sept (34%) patients ont été soumis à oncoplastie. Aucune patiente n'a présenté des marges positives. De ce fait, on peut conclure que l'utilisation de la chimiothérapie



néoadjuvante avec des techniques chirurgicales oncoplastiques dans le traitement des patientes sélectionnées avec un CSLA pourrait être une bonne option pour diminuer les taux de chirurgie radicale, malgré la taille importante des tumeurs.

D.M. Egbeare et al [376] ont mené une étude afin de déterminer la sécurité et l'efficacité de la mastectomie suivie d'une reconstruction mammaire immédiate et après radio-chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. Deux complications ont été rapportées : une infection de la paroi et une rupture de plaie d'un site donneur. Par ailleurs, aucune patiente n'a présenté une récurrence locorégionale. Ainsi, la reconstruction mammaire immédiate par lambeau autologue semble être une option sûre et viable chez les patientes qui ont subi une chimio-radiothérapie néoadjuvante, élargissant ainsi le choix de la chirurgie du sein pour les femmes avec un cancer du sein localement avancé.

#### VII-2-1-3 La mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC) dans le traitement du cancer du sein localement avancé

La mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC), ou *skin-sparing mastectomy* (SSM) dans les pays anglo-saxons, s'est imposée comme la technique de mastectomie la mieux adaptée pour le traitement de cancers débutants ou pour les récurrences après traitement conservateur, chez les patientes désireuses d'une reconstruction immédiate de qualité depuis une quinzaine d'années.

La MCEC préserve tous les repères anatomiques de l'étui cutané (notamment le sillon sous-mammaire et la forme conique du sein). Cette intervention nécessite une équipe chirurgicale expérimentée pour optimiser la qualité de la résection et de la reconstruction mais, surtout pour éviter les complications postopératoires : notamment les souffrances vasculaires des lambeaux cutanés et les infections sur prothèses. Ces complications, qui entraînent une altération du résultat esthétique,

ont un retentissement non négligeable sur l'acceptation de la reconstruction à court et long terme et peuvent plus rarement différer d'éventuels traitements adjuvants (chimiothérapie ou radiothérapie) [377].

Cependant, la sécurité et l'efficacité de cette technique a été peut étudiée dans le cancer du sein localement avancé.

T. Lim et al [378] ont mené une étude sur la mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC ou SSM) suivie d'une reconstruction mammaire immédiate (SSM-IR) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé non inflammatoire traitées par une chimiothérapie néoadjuvante. L'objectif de cette étude était d'évaluer la qualité de vie de ces patientes et l'efficacité de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané avec reconstruction immédiate par rapport à la mastectomie sans préservation cutanée après chimiothérapie néoadjuvante. Il n'y avait pas de différences significatives entre les résultats des deux groupes. Les auteurs de cette étude ont soutenus cette technique (SSM-IR) comme une option raisonnable pour les patientes ayant un stade III du cancer du sein. Certes, cette technique a conduit à plus de complications nécessitant une intervention chirurgicale, mais cela n'a pas conduit à de moins bons résultats oncologiques ou de résultats concernant la qualité de vie des patientes. Ces résultats suggèrent également que la reconstruction immédiate ou différée n'a pas d'influence significative sur la qualité de vie à long terme chez ces patientes recevant un traitement trimodal. Ces résultats ont été également confirmé par une autre étude publiée par M. Sakkary [379].

Dans notre série, la totalité des patientes ont bénéficiées d'un traitement chirurgical radical. Il s'agissait d'une chirurgie première chez 3 patientes, une chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante chez 52 et une mastectomie de propreté chez 5 patientes.

Une mastectomie avec un curage axillaire selon le procédé de Patey, a été réalisée chez les 55 patientes non métastatiques (91,7%). 52 patientes ont été opérées après chimiothérapie d'induction. Tandis que 3 patientes ont bénéficié d'une chirurgie radicale première.

Une plastie de recouvrement a été réalisée chez une seule patiente avec des lambeaux musculo-cutanés du grand dorsal.



Figure 47 : Patiente ayant bénéficié d'une oncoplastie avec lambeaux musculo-cutanés du grand dorsal.

Une chirurgie de la tumeur primitive était réalisée d'emblée chez les 5 patientes métastatiques (8,3%). Le geste consistait à une mastectomie de propreté.

Une Ostéosynthèse était réalisée chez une patiente qui avait une fracture métastatique de l'humérus.

La répartition des cas en fonction du traitement chirurgical figure dans le tableau 52.

Tableau 52 : Répartition des cas en fonction du traitement chirurgical.

Traitement initial	Nombre de cas (n=60 cas)	Pourcentage
Chirurgie première	3	5%
Après chimiothérapie première	52	86,7%
Mastectomie de propreté	5	8,3
Total	60	100%

Les suites opératoires étaient simples dans 83,4 % des cas. Un œdème du membre supérieur a été observé chez 5 patientes, un lâchage de sutures chez 2 patientes et une lymphocèle chez 3. (Figure 48)

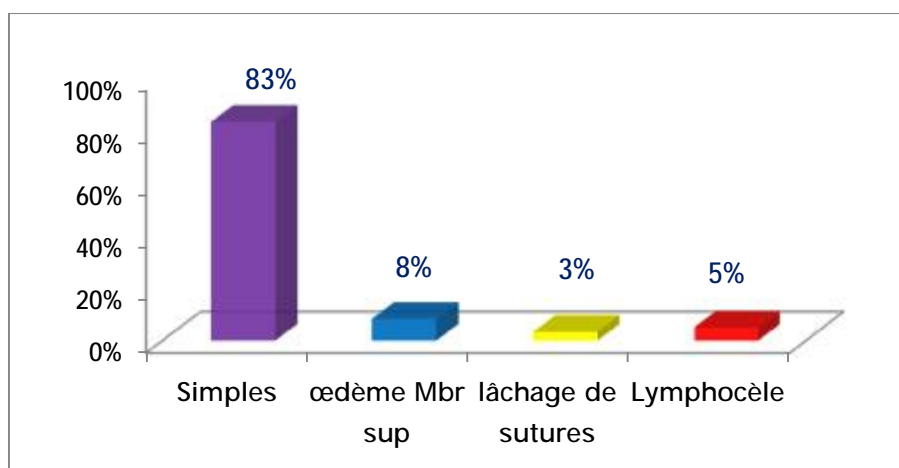


Figure 48 : Répartition des patientes selon le résultat des suites opératoires

### VII-3. Traitement de clôture :

#### VII-3-1. Radiothérapie :

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement locorégional du cancer du sein, elle réduit le risque de récurrence locale et régionale et augmente la survie globale de 5 %. La position idéale de la radiothérapie dans la séquence thérapeutique reste controversée. Un certain nombre de travaux, souvent rétrospectifs, semblent suggérer qu'un retard apporté à la mise en œuvre de la radiothérapie serait susceptible d'augmenter le taux de récurrence locale. Pour ces raisons, lorsque les deux thérapeutiques sont indiquées après la chirurgie, il est actuellement recommandé d'administrer d'abord la chimiothérapie (en général 4 à 6 cycles) et de délivrer ensuite la radiothérapie, qui est donc administrée trois à cinq mois après la chirurgie d'exérèse.

Les auteurs [380-384] concluaient à la nécessité d'administrer d'abord la chimiothérapie pour ne pas augmenter le risque de dissémination métastatique à distance. Les principales données sur ce point sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 53 : Impact du délai entre chirurgie et radiothérapie sur le taux de contrôle local chez les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante

Auteur	NOMBRE	Séquence	Intervalle CHT-RTH	R L (%)
Bucholz et al. [380]	105	Chir-RT	< 24 semaines	2
		Chir-CT-RT	> 24 semaines	24
Buzdar et al. [381]	552	Chir-RT-CT	< 18 semaines	7
		Chir-CT-RT	> 18 semaines	7
Hartsell et al. [382]	474	Chir-RT-CT	< 16 semaines	2
		Chir-CT-RT	>16 semaines	14
Léonard et al. [383]	106	Chir-RT-CT	< 24 semaines	5
		Chir-CT-RT	>24 semaines	2
Meek et al. [384]	310	Chir-RT	8 semaines	4
		Chi-CT-RT	31 semaines	2

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des cancers du sein localement avancé est indiscutable. Son objectif principal est de réduire le risque de rechute tumorale mammaire et pariétale ou ganglionnaire locorégional. En situation adjuvante (après chirurgie conservatrice ou après mastectomie), elle réduit de deux tiers le risque de récurrences locorégionales. Par son action locorégionale, elle contribue à réduire le risque de métastases secondaires et le risque de décès par cancer du sein constituant un facteur déterminant influençant la survie globale et sans récurrence. En effet, en situation néoadjuvante, elle permet de contrôler la maladie locorégionale évitant aux patientes de graves symptômes comme les hémorragies, l'anémie, les douleurs, l'infection, liés à ces lésions très évoluées. En effet, l'irradiation mammaire est rarement réalisée en pré opératoire ou de manière exclusive à visée curative dans des formes localement avancées ou lorsque le terrain contre indique un acte chirurgical.

#### VII-3-1-1. Radiothérapie post opératoire

L'objectif primaire de la radiothérapie post opératoire est de stériliser les cellules tumorales résiduelles au niveau pariétal et ganglionnaire permettant ainsi d'assurer le contrôle locorégional de la maladie.

Le bénéfice apporté par la radiothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein associé à des facteurs de mauvais pronostic (tumeur T3-T4 et/ou envahissement ganglionnaire) n'est plus à prouver. En effet, 3 essais randomisés et 3 méta-analyses ont clairement démontré le bénéfice apporté par la radiothérapie post-opératoire dans leurs tumeurs du sein stade II et III [338,385-389].

Dans la méta-analyse de l'EBCTCG, les auteurs rapportent que chez les patientes ayant des facteurs de risque de RLR, la radiothérapie a permis de réduire le risque relatif de RLR de deux tiers et par conséquent améliorer la survie globale

[338]. En effet dans cette étude une réduction absolue de 4% du taux de RLR correspondait à une réduction de décès par cancer du sein de 1%.

Huang [364] a comparé, après une CNA, 150 malades traitées par radiothérapie postopératoire à 542 patientes non irradiées. Le groupe des patientes irradiées comportait plus de tumeurs de stade III (43 vs 24,  $p < 0,001$ ). Au terme de cette étude, le taux actuariel de RLR à 10 ans était plus élevé chez les patientes non irradiées ( $p = 0,0001$ ). En terme de SG, la différence n'était pas significative entre les 2 groupes, elle l'était uniquement en cas de tumeur de stade III ( $p = 0,002$ ), de tumeurs T4 ( $p = 0,007$ ) et de statut ganglionnaire N2-3 ( $p = 0,02$ ).

La radiothérapie a apporté chez ces patientes une augmentation de la SG de 20%. Mais qu'en est-il de la place de la radiothérapie chez les patientes ayant achevé une rémission histologique complète après une chimiothérapie d'induction ? Il n'y a pas à l'heure actuelle d'essais randomisés pouvant répondre à cette question qui a intrigué certains auteurs qui se sont intéressés à ce sujet à travers des études rétrospectives non randomisées.

En effet, Huang [364] a précisé dans sa série que la radiothérapie a significativement réduit le taux de RLR à 10 ans chez les patientes avec un stade III initial et ayant achevé une p CR (3% vs 33%,  $p = 0,006$ ). Cette différence n'était pas observée en cas de tumeur de stade I et II ( $p = 0,22$ ) • Afin de confirmer ces résultats, la même équipe a évalué l'intérêt de la radiothérapie chez 106 patientes ayant une rémission histologique complète après la CNA [390]. Bien que le groupe des patientes irradiées comporte plus de tumeurs de stade III, il y avait une différence significative en terme du taux de contrôle locorégional à 10 ans ( $p = 0,04$ ), de la survie sans métastases ( $p = 0,0006$ ) et de la survie globale ( $p = 0,0017$ ) en faveur de la radiothérapie. Par ailleurs, la radiothérapie n'a pas eu d'impact sur le

taux de RLR à 10 ans chez les patientes avec un stade I et II qui était de 0% dans chaque groupe.

Au terme de ces études, les auteurs ont démontrés que l'obtention d'une p CR chez les patientes présentant initialement une tumeur localement avancée (T4, N2 ou stade III) ne leur épargnait pas un traitement par radiothérapie qui a significativement amélioré le contrôle locorégional et la SG.

Ainsi, la radiothérapie postopératoire doit être indiquée en fonction du stade initial de la tumeur quel que soit le degré de réponse au traitement d'induction.

#### VII-3-1-2. Radiothérapie-chimiothérapie concomitante préopératoire

Le rationnel d'appliquer cette modalité thérapeutique dans les cancers du sein localement avancé est basé sur la stérilisation par la radiothérapie du résidu tumoral viable après la CNA et sur l'hypothèse de la radio sensibilisation des cellules tumorales induite par les taxanes [391, 392] permettant ainsi :

- Ø L'opérabilité des tumeurs initialement inopérables
- Ø Aboutir à une réponse histologique maximale qui constitue un facteur de pronostic déterminant en terme de survie.
- Ø Éviter le retard du traitement.

Le rôle de la radio-chimiothérapie concomitante n'a jamais été rapporté dans de larges essais randomisés, mais les résultats de petites études rétrospectives sont prometteurs. Se basant sur la radiosensibilisation des cellules tumorales par les taxanes, certains auteurs ont évalué cette association en terme de réponse histologique complète (pCR). La radiothérapie a été délivrée en étalement classique avec un boost sur la tumeur. Les différentes études sont résumées dans le tableau



Tableau 54 : Tableau récapitulatif des plus importantes études portant sur la radiothérapie-chimiothérapie concomitante préopératoire dans les cancers du sein localement avancés

Auteur	Nbre (%T4)	Protocole de ttt	P CR (%)	SSR à 5 ans	SG à 5 ans
Foramenti 1997 [393]	35 (50%)	5-FU(i)+RT(50 Gy)	20	58	74
Foramenti 2003 [394]	44 (30%)	Taxanes + RT (45Gy)	16	75,6*	97,1*
Kao 2005 [395]	15 T4 inopérables	Taxanes+RT (60-70 Gy)	40	33 (à 4ans)	56 (à 4 ans)
Venkitaraman2009 [396]	296 CSLA	CT+RT	31		
Mindara 2009 [397]	112 (35,7%)	Mitomycine+ 5-FU+ Cisplatine+ Gemcitabine RT (60 Gy sein, 50 Gy gg)	29,5	76,9 SSR=78 mois pour T4	84
Adams [398]	105 (55% satde III)	Taxane+RT (45 Gy)	34	61	71

\* Après un suivi de 32 mois

Gerlach [399] a évalué à travers une étude le bénéfice apporté par l'addition de la radiothérapie à la chimiothérapie préopératoire (CT-RT) par rapport à la chimiothérapie seule (CT). L'étude a porté sur 198 patientes. La radiothérapie associée à la chimiothérapie première a été réalisée chez les patientes ayant un cancer du sein localement avancé (n=134). Les autres patientes ont reçu une CNA seule et une radiothérapie adjuvante. Le taux de pCR était 42% dans le groupe CT-RT vs 3% dans le groupe CT ( $p < 0,0001$ ). Les médianes de SG et SSR étaient meilleures dans le bras CT-RT (Tableau 55).

Tableau 55 : Résultats en termes de réponse histologique et médiane de survie des groupesCT versus CT-RT

	CT	CT-RT
Nbre	64	134
Stade I (%)	12	6
II (%)	56	50
III (%)	28	40
Taille tumoral (médiane)	3,3	5
P CR (%)	3	42
P PR (%)	63	51
Médiane de SG (mois)	13	19
Médiane de SSR (mois)	10	25

Bien que les patientes du groupe CT-RT sont de plus mauvais pronostic (stade plus élevé), le taux de p CR, la SG et SSR étaient meilleures lorsque la radiothérapie est réalisée en préopératoire en concomitant avec la chimiothérapie.

Une étude récente faite par Roth [400] a comparé 315 patientes ayant un cancer localement avancé traitées par une CT-RT préopératoire à 329 traitée par CT-RT post opératoire. Le taux de tumeurs T4 était de 24,8% dans le bras CT-RT néoadjuvante et de 26,1% l'autre bras. La radiothérapie préopératoire était délivrée à la dose de 50 Gy en étalement classique. Les patientes ayant une tumeur localement avancée recevaient une surimpression de 10 Gy sur la tumeur. Une réponse histologique complète a été obtenue au niveau mammaire et ganglionnaire dans 36,8% et 56% des cas respectivement. Une sous stadification tumorale était obtenue chez 87% des tumeurs T4 : 27% ont eu une p CR, 41% une p T1, 18% p T2 et 1% p T3. Au terme de cette étude, il y avait une différence en terme de SG et SSR à 10 ans mais elle était non significative ( $p= 0,1$  et  $0,2$  respectivement). Devant la sous

stadification importante observée dans les tumeurs T4, il paraît justifié d'appliquer cette modalité thérapeutique dans cette catégorie de tumeurs.

Le plus grand rapport de CT- RT néoadjuvante, qui résume plusieurs décennies d'expérience, est venu de l'Inde du Sud. Shanta et al. [401] ont rapporté une grande série rétrospective de 1117 cas de CSLA traités par CT- RT néoadjuvante (CMF concomitante ou ECF ou ACF). Le taux pCR, qui est parmi les plus élevés rapportés dans la littérature pour le traitement par CT- RT néoadjuvant était de 45,1 %. Les patientes avec une tumeur T2 (T1 non inclus) avaient un taux plus élevé de pCR par rapport aux patientes T4. Ce taux était de 35,6%.

Skinner et al.[402] ont évalué l'utilisation concomitante de 5 - fluorouracile ( 5-FU) avec la radiothérapie en néoadjuvant pour les cancers du sein localement avancés non inflammatoires et inopérable dans une étude prospective à un seul bras . Après traitement néoadjuvant, toutes les patientes étaient admissibles à subir une mastectomie. Le taux de pCR était de 17% au moment de la chirurgie. Skinner et al [403] ont également évalué l'utilisation concomitante du paclitaxel en association avec la radiothérapie en néoadjuvant , et ont rapporté des taux de Pcr plus élevés ( 26%) , mais les patientes incluses dans cette étude avaient des tumeurs à des stades tumeurs moins avancés. Comme il est indiqué dans le rapport de Shanta [401], les taux Pcr peuvent être influencés par le stade T. Les complications postopératoires étaient plus fréquentes dans le régime incluant le paclitaxel [401]

La radiothérapie concomitante avec Paclitaxel dans le traitement préopératoire du cancer du sein localement avancé a été également étudiée par Formenti et al [404] et Adams et al [398]. Les auteurs ont montré que paclitaxel administré seul en même temps avec la radiothérapie à l'ensemble du sein et des aires ganglionnaires pourrait atteindre des taux de pCR comparables à une polychimiothérapie néoadjuvante.

### VII-3-1-3. Radiothérapie exclusive

L'analyse des principales séries de la littérature, concernant surtout des patientes traitées dans les années 60, 70 et début 80, a fait apparaître que pour ces tumeurs mammaires localement avancées, le traitement par radiothérapie seule, a été une alternative satisfaisante à la mastectomie. Il a permis d'obtenir un contrôle local de la maladie dans 60 % à 80% des cas, taux identiques à ceux des traitements mutilants et de préserver le sein des patientes dans plus de 50% des cas. Les études rétrospectives ont aussi permis de reconnaître parmi les facteurs prédictifs du contrôle local le rôle essentiel de la dose totale délivrée, les autres paramètres de l'irradiation ont été moins étudiés. En raison de l'importance des traitements généraux dans la prévention d'apparition des métastases, le traitement local seul par irradiation ou par chirurgie n'est plus de mise dans ces tumeurs localement avancées [405].

Aujourd'hui la radiothérapie exclusive a presque totalement disparu de l'arsenal thérapeutique curatif en raison des taux bas rapporté en termes de SG et SSR. Elle garde sa place dans 2 situations :

- § En association à un traitement systémique (hormonothérapie ou chimiothérapie) chez des patientes ne pouvant ou ne voulant pas être opérées
- § Dans le cadre d'une maladie métastatique.

*Les patients ayant une tumeur localement avancé (stade IIIB) répondant à la chimiothérapie doivent recevoir une chirurgie suivie de radiothérapie.*

*L'utilisation concomitante de la radiothérapie et chimiothérapie en préopératoire est une bonne alternative en raison des résultats encourageant en terme de p CR et de contrôle locorégional.*

*Par ailleurs, les patientes gardant une tumeur inopérable après la CNA doivent être traitées par la radiothérapie et éventuellement une chirurgie de rattrapage.*

Dans notre série, toutes les patientes opérées (60) ont bénéficié d'une radiothérapie externe, dont 55 cas pour complément thérapeutique et dans un but palliatif chez 5 patientes métastatiques.

Les patientes ont été irradiées sur l'ensemble des volumes : paroi thoracique, aires ganglionnaires axillaire homolatéraux et chaîne mammaire interne selon le schéma suivant :

- 45Gy pendant 5 semaines fractionnées en 1,8Gy/jour à raison de 5jour/semaine
- 50Gy pendant 5 semaines fractionnées en 2Gy/jour à raison de 5jour/semaine

En plus d'une radiothérapie osseuse chez 4 patientes. (Tableau 56)

Tableau 56 : Répartition des malades selon le traitement par radiothérapie

Radiothérapie	Effectif	Pourcentage (n=60)
Adjuvante	55	91,7%
Palliatif sur le sein	5	8,3%
Palliatif sur l'os	4	6,7%

Au cours de la radiothérapie, les patientes ont été suivies par un examen clinique de zones irradiées.

Des complications propres à la radiothérapie ont été notées chez 41 patientes soit 68,3% des cas et ont consisté en une radiodermite grade 1 chez 37 femmes et radiodermite grade 2 chez 4. Il n'a pas été noté de complications tardives.

### VII-3-2. Chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante du cancer du sein est un standard thérapeutique, elle diminue le risque de rechute et de décès. Réservée qu'aux lésions invasives, dans les cas suivants, son indication est consensuelle : lésions invasives de plus de 20 mm, SBR III, âge inférieur à 35 ans, récepteurs hormonaux négatifs, présence d'emboles tumoraux lymphatiques et les lésions avec envahissement ganglionnaire.

Les chimiothérapies modernes comprenant des anthracyclines sont plus efficaces que le CMF et diminuent le pourcentage absolu de mortalité à 5 ans de 3 % par rapport au CMF [406]. Dans une récente méta-analyse de 13 études, l'addition des taxanes a permis une amélioration de la survie sans rechute de 5 % et de la survie globale de 3% [407].

Les protocoles les plus utilisés sont à base d'anthracyclines (poly chimiothérapies) pour la population N- et d'anthracyclines et taxanes dans la population N+. Le schéma d'administration comporte un minimum de 6 cures. Il peut-être séquentiel ou concomitant avec les anthracyclines avec une meilleure tolérance en ce qui concerne les schémas séquentiels.

Dans la littérature très peu de données ont été publiées concernant la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein localement avancé.

Valagussa et al [408] a constaté que l'absence de progression après 2 ans et la survie globale étaient de 45 et 80 % respectivement chez les patientes T3b-T4

traitées par une chimiothérapie adjuvante après traitement d'induction (chimiothérapie néoadjuvante) suivie d'une radiothérapie ou une chirurgie, par rapport à 25 et 63% chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante suivie de radiothérapie.

Hortobagyi et al [409] a rapporté un intervalle médian sans maladie de 25 mois pour les patientes T3, T4, N2, N3 traitées par chimiothérapie adjuvante par rapport à 11 mois pour un groupe témoin.

#### VII-3-2-1. Type de chimiothérapie

L'essai EBCTCG [406] a montré la supériorité d'une polychimiothérapie à base d'antracyclines à celle sans anthracyclines (CMF) en terme de SSR ( $p=0,0001$ ) et de SG ( $p<0,00001$ )

L'essai BCIRG 001 [410, 411] et l'essai NSABP B-28 [412] ont comparé les taxanes administrés en concomitant ou en séquentiel versus une chimiothérapie à base d'antracyclines chez des patientes porteuses d'un cancer du sein opérable avec un envahissement ganglionnaire. Les auteurs ont démontré une supériorité significative des taxanes en terme de SG et SSR. Dans l'essai BCIRG la SSR était améliorée quel que soit le statut ganglionnaire, hormonal ou HER2.

#### VII-3-2-2. Apport de la chimiothérapie adjuvante après une chimiothérapie d'induction optimale

Après une chimiothérapie première, considérée comme un standard thérapeutique dans la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein localement avancé, un traitement locorégional associant chirurgie et radiothérapie doit être réalisé.

En cas de persistance d'un résidu tumoral viable, il n'existe pas à l'heure actuelle d'essais randomisés rapportant le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante [413]. Certains auteurs [367] recommandent de continuer la chimiothérapie chez les patientes ayant une tumeur classée stade IIIB ou IIIC qui ont reçu moins de 6 cures en néoadjuvant (minimum 4 cures).

Tomas du centre MD Anderson [413], a évalué l'intérêt de changer de ligne de chimiothérapie en cas de résidu tumoral. L'étude a inclus 106 patientes ayant un résidu tumoral > 1 cm après une CNA à base d'antracyclines (CVAP). Les patientes ont été randomisées à recevoir la même chimiothérapie ou une autre à base de vinblastine, méthotrexate et 5-FU. Au terme de cette étude, il y avait une différence en faveur du vinblastine, méthotrexate et 5-FU mais elle n'était pas significative ( $p=0,16$ ). Cet essai était réalisé avant l'avènement des taxane, justifiant son utilisation en adjuvant en cas de CNA à base d'antracyclines devant l'absence de la résistance croisée entre ces 2 molécules.

Dans notre série, toutes Les patientes non métastatiques opérées (55) soit 91,7% ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, dont les modalités (protocole et nombre de cures) ont été en fonction de la réponse tumorale, les facteurs de mauvais pronostic, la tolérance et les moyens socioéconomiques des patientes.

Une chimiothérapie à base d'antracyclines était réalisée dans 35 patientes. Le protocole utilisé était le FEC100.

Par ailleurs, 20 patientes ont bénéficiés du Protocole 4 AC+ 4 Taxol :

4 cures AC [Doxorubine (adriamycine) 60 mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>] suivie de 4 mois de taxol à 175 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire .



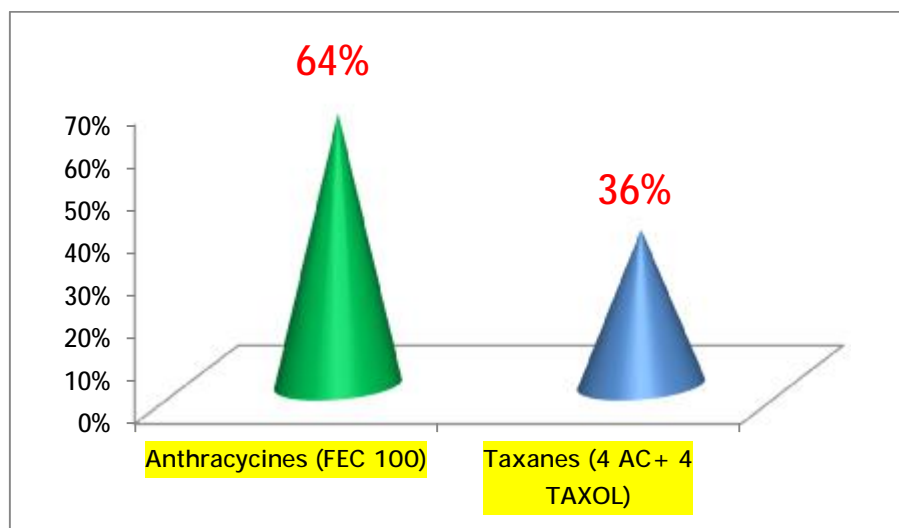


Figure 49 : Répartition des cas en fonction du type de chimiothérapie adjuvante

Le nombre de cure de la chimiothérapie adjuvante variait entre 6 et 8 pour les patientes ayant reçu le Protocole FEC 100.

50 patientes, soit 90,9% (n=55) des cas, ont présenté une réponse clinique complète. Tandis que 5 patientes ont présenté une réponse clinique partielle, ce qui a nécessité l'ajout de 2 cures de chimiothérapie adjuvante chez ces patientes.

Tableau 57 : Type de réponse à la chimiothérapie adjuvante chez nos patientes (n=55)

Réponse clinique	Effectif (n=55)	Pourcentage (n=55)
Complète	50	90,9%
Partielle	5	9,1%
Totale	55	100%

### VII-3-3. Hormonothérapie :

La place de l'hormonothérapie dans le cancer du sein (avec récepteurs hormonaux positif) est particulièrement importante. Elle tient son intérêt du fait que le cancer du sein est une tumeur hormondépendante, c'est-à-dire que son rythme de croissance peut-être stimulé par les œstrogènes et à l'inverse ralenti par leur suppression par un moyen physique ou pharmacologique. Ainsi, l'étude des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone est obligatoire et fait partie intégrante et systématique de l'examen anatomopathologique de tous les cancers du sein. En cas de positivité de ces récepteurs, l'objectif des traitements antihormonaux est d'agir sur la maladie résiduelle micro-métastatique et réduire le risque de survenue de métastases [414].

Schématiquement, on peut agir sur le cancer du sein par quatre voies :

- La suppression des sécrétions ovariennes est aujourd'hui rarement obtenue par chirurgie ou radiothérapie mais, le plus souvent par l'utilisation d'agonistes de la LH-RH.
- Les anti-œstrogènes : Tamoxifène, Fulvestrant.
- Les inhibiteurs de l'aromatase: anastrozol, Letrozol, exemestane.
- Les progestatifs

Depuis la fin du XIXe siècle, la castration chirurgicale a été proposée à des femmes non ménopausées atteintes du cancer du sein métastatique [415, 416], puis une castration radique avec les mêmes résultats thérapeutique avant d'être supplantée par la castration biologique réversible grâce aux analogues du LH-RH utilisées pendant 12 à 24 mois. Avec la découverte des récepteurs hormonaux en 1960, le tamoxifène est devenu une molécule majeure dans le traitement du cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux (tumeur hormonosensible : RE+ et/ou

RP +) surtout chez la femme en activité génitale. Celui-ci tend cependant à être remplacé, chez les femmes ménopausées, par les anti-aromatases de 3ème génération.

Le tamoxifène est un inhibiteur compétitif des œstrogènes au niveau des récepteurs ayant une affinité plus importante que les œstrogènes natifs. Il est administré par voie orale.

En situation adjuvante, Jusqu'en 2005, le traitement standard a été constitué de tamoxifène, à la dose de 20 mg par jour pendant 5 ans. Suite aux essais regroupés dans la méta-analyse d'Oxford [406]. Les anti-aromatases ont donc été comparées au standard (tamoxifène) selon plusieurs schémas (comparaison directe tamoxifène versus anti-aromatases, substitution pour un total de 5 ans du tamoxifène par une anti-aromatase, et enfin l'addition des anti-aromatases aux 5 ans du tamoxifène, pour une durée théorique de 5 ans supplémentaires) et donc La durée de l'hormonothérapie variait de 5 à 10 ans selon le protocole d'étude.

Les résultats de ces essais ont conduit plusieurs groupes à recommander l'usage d'une anti-aromatase au cours du traitement des femmes ménopausées, et Le tamoxifène comme un traitement standard chez les patientes en activité génitale [417, 418].

Une large méta-analyse sur l'effet de cinq ans de traitement adjuvant par tamoxifène a montré une réduction du taux de rechutes à quinze ans de 39% et de la mortalité liée au cancer du sein de 30% [419].

L'étude ATLAS [420], comparant 10 ans de tamoxifène à 5 ans de tamoxifène a confirmé le bénéfice en survie globale et la réduction du risque de rechute tardive de la prolongation du tamoxifène pour 5 années supplémentaires. Mais, comme attendu, le risque cumulé de cancer de l'endomètre a doublé (3,1 % versus 1,6 %)

Le Tamoxifène, est probablement la thérapeutique la mieux tolérée dans l'arsenal des thérapeutiques adjuvantes des cancers du sein chez les femmes non ménopausées [421]. Par ailleurs, une castration chirurgicale peut être réalisée dans le cas particulier des femmes en activité génitale ayant un cancer associé à une forme familiale exposant à un risque de cancer de l'ovaire (mutations de BRCA1 ou BRCA2). Ces formes sont beaucoup moins hormonosensibles (notamment pour les mutations de BRCA1) mais la castration chirurgicale réalisée dans ce cas est avant tout un geste préventif sur le risque de cancer ovarien lié à la présence de ces mutations.

Cependant, l'association tamoxifène- suppression ovarienne en situation adjuvante dans l'intérêt d'un "blocage hormonal complet" ne semble pas apporter un bénéfice supplémentaire [422].

En ce qui concerne les anti-aromatases, ils agissent en inhibant l'aromatase, responsable de la conversion des androgènes d'origine surrénalienne (androstenedione et testostérone) en œstrogènes après la ménopause. Ils ne sont pas donc indiqués chez la femme non ménopausée [421].

Il existe deux types d'anti-aromatases : l'inhibiteur stéroïdien irréversible (exémestane) et les inhibiteurs non stéroïdiens réversibles (létrozole et anastrozole). Les trois molécules sont considérées comme équivalentes en efficacité et en profil de toxicité. Ces traitements sont généralement prescrits pour une durée de 5ans.

De ce fait, les anti-aromatases de 3e génération pendant 5ans constituent le traitement de première intention de choix chez les patientes ménopausées. Mais une contre-indication ou une tolérance trop difficile aux anti-aromatases peut cependant justifier un relais par tamoxifène après 2-3 ans, sans perte d'efficacité. Chez les patientes ménopausées traitées initialement par tamoxifène, les résultats sont en faveur d'un relais par anti-aromatase pendant au moins 3 ans.

Dans notre série, les 38 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, soit 63,4% des patientes ont été mises sous hormonothérapie adjuvante. Les patientes en activité génitale étaient mises sous anti-estrogènes (Tamoxifène) soit 16 cas pour une période de 5ans, tandis que les patientes ménopausées étaient mises sous anti-aromatases, soit 22 pour une période allant de 2 à 5ans.

Tableau 58 : Répartition des malades selon le traitement par hormonothérapie.

Patientes RH+	Type d'hormonothérapie	Effectif	Pourcentage (n=60)
En activité génitale	Anti-œstrogènes	16	26,7%
Ménopausées	Anti-aromatases	22	36,7%
Totale		38	63,4%

Sous Tamoxifène, des complications thromboemboliques ont été observées chez 4 patientes, une hyperplasie endométriale chez 3 autres.

Aucun cas d'adénocarcinome de l'endomètre n'a été observé.

## VII. EVOLUTION :

Les 60 patientes étaient suivies avec un recul moyen de 48,4 mois avec des extrêmes allant de 4 à 86 mois.

31 patientes sont en rémission clinique complète, Tandis que 29 patientes soit 48,3% ont eu une rechute de leur maladie sous forme d'une récurrence chez 4 patientes et une évolution métastatique chez 25. Ces dernières ont été mises sous traitement palliatif.

Tableau 59 : Répartition des malades selon les aspects évolutifs

Evolution	Effectif	Pourcentage
Bonne	31	51,7%
Récidive controlatérale	4	6,7%
Métastases	25	41,6%
Total	60	100%

### Ø Récidive :

Parmi les patientes opérées (n=60), 4 ont développé une récurrence controlatérale dans un délai allant de 3 à 4 ans. Cette récurrence était pariétale chez 3 patientes et pariétale et axillaire chez une autre. Ces patientes ont subi un traitement radical pour leurs récurrences.

### Ø Métastase :

Parmi les 55 patientes non métastatiques, 25 ont développé des métastases à distance soit 41,7%. Le délai moyen de survenue des métastases était de 30 mois (6mois à 70 mois). Chez toutes les patientes ayant présenté des métastases à distance, un site métastatique unique était retrouvé chez les 23 patientes (Figure 50)

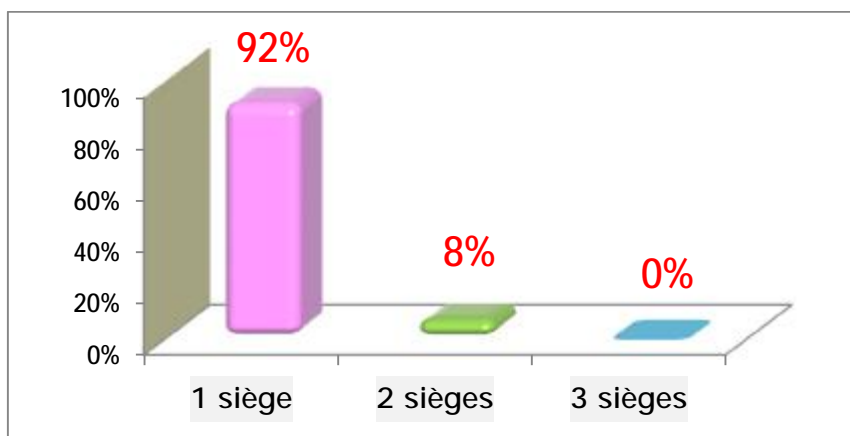


Figure 50 : Répartition en fonction du nombre de sièges métastatiques

Le siège métastatique le plus fréquent était l'os dans 60 % des cas (n= 25) suivi du poumon et du foie dans 20 % des cas.

Tableau 60 : Distribution des patientes en fonction du site métastatique

Sièges	Nbre (n=25)	Pourcentage (n=25)
Os	15	60%
Poumon	5	20%
Foie	5	20%
Cerveau	2	8%

La prise en charge de ces rechutes métastatiques a différée d'un cas à l'autre et a consisté en un ou plusieurs traitements associés.

Les patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne, 2<sup>ème</sup> ligne ou 3<sup>ème</sup> ligne essentiellement à base de taxanes. La radiothérapie palliative a été indiquée chez 17 patientes dont 15 à visé antalgique et décompressive devant des métastases osseuses et 2 devant des métastases cérébrales.

Ø Décès :

Parmi les 60 patientes étudiées, 20 sont décédés dans un délai de 3 ans et 25 dans un délai de 5ans.

## IX. SURVIE GLOBALE et FACTEURS PRONOSTIQUES :

### ○ La survie Globale

La population étudiée comprenait les patientes ayant achevé leur traitement (n=60). La survie globale à 5 ans de ces patientes était de 58,3% et de 66,7% à 3 ans.

Ø La survie globale à 5 ans des patientes non métastatiques était de 72,8%.

Ø Pour les patientes métastatiques la survie à 5 ans n'était que 27,8%.

### ○ Les facteurs pronostiques :

L'âge, la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR, la présence d'embolies vasculaires, l'envahissement ganglionnaire, l'indice de prolifération, le statut des récepteurs hormonaux et de l'HER2 ou encore la classification moléculaire et les signatures génomiques ont tous un lien avec le pronostic du cancer du sein précoce. Cependant, ces facteurs clinico-pathologiques ne permettent pas tous de répondre à l'évolution du cancer du sein localement avancé.

Les facteurs pronostiques du CSLA sont très peu rapportés dans la littérature. Cependant, il paraît que le stade clinique, le degré du grade SBR ainsi que l'envahissement ganglionnaire représentent les facteurs pronostics les plus importants pour ce groupe de tumeurs [423-425]. La composante inflammatoire a été également rapportée comme facteurs de mauvais pronostic indépendant [424,363], tandis que l'âge, le statut hormonal et HER2, le type moléculaire et la réponse clinique et pathologique à la chimiothérapie d'induction ne semblent pas influencer la survie selon la plupart des auteurs [423-425]. Par ailleurs, l'IMC semble avoir un impact sur le pronostic mais, ceci reste à confirmer car, les données de la littérature à propos de ce sujet restent controversées [423,426].

Dans notre travail, les facteurs pronostiques ayant influencé la survie de nos malades étaient : le stade clinique avancé, la taille tumorale, le type histologique, l'envahissement ganglionnaire clinique et histologique, le grade SBR élevé, la présence d'embolies vasculaire et l'existence de métastases viscérales au moment du diagnostic.



# CONCLUSION

L'analyse d'une étude rétrospective de 60 cas ainsi qu'une revue de la littérature, nous a permis de conclure que, le cancer du sein localement avancé (CSLA) est un groupe hétérogène de tumeurs de mauvais pronostic en raison du potentiel métastatique élevé et du risque de récurrence locorégionale.

Ces tumeurs constituent un réel problème de santé publique à travers le monde, en particulier dans les pays en voie de développement. Cependant, Cette forme négligée de cancer du sein reste encore fréquente dans notre pays.

La majorité de nos patientes consultent à un stade déjà avancé. Ce retard à la consultation peut être dû à plusieurs causes : les difficultés économiques, le manque d'information, le recours aux thérapeutes traditionnels, l'absence de campagnes de dépistage, la difficulté d'accès aux soins et en partie à un contexte socioculturel particulier (pudeur, sentiment de peur). De plus, l'éducation sanitaire et la sensibilisation semblent encore insuffisantes.

Ces tumeurs sont de présentation clinique différente avec une agressivité biologique variable ce qui leur confère un pronostic différent. Cependant, des études prospectives associant une analyse clinique et moléculaire ainsi qu'un effectif plus large sont indispensables pour une meilleure caractérisation de ces tumeurs.

Le standard thérapeutique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé nécessite un traitement multimodale impliquant une chimiothérapie néoadjuvante à base d anthracyclines et de taxanes, suivie d'une chirurgie le plus souvent de type mastectomie avec curage axillaire et d'une radiothérapie locorégionale, une hormonothérapie à chaque fois que les récepteurs hormonaux sont positifs et plus récemment, les thérapeutiques ciblées ayant constituées un réel progrès dans l'amélioration du pronostic chez les patientes sur-exprimant l'oncoprotéine HER2. La combinaison de l'ensemble de ces moyens thérapeutiques a permis une amélioration significative de la survie.

Cependant, la prévention primaire du cancer du sein paraît difficile étant donné son étiologie multifactorielle. Il importe que les cancers du sein soient inclus dans les politiques nationales de santé. Ceci par la mise en place d'une politique de dépistage par la promotion de programmes d'information et de formation des femmes (auto examen des seins), la formation des agents de santé et des médecins praticiens.

## RESUME

Le cancer du sein est un véritable problème de santé publique, que ça soit au Maroc ou dans le monde entier. Au Maroc, Il représente le premier cancer féminin par ordre de fréquence et la première cause de mortalité féminine par un cancer. Les formes localement avancées restent fréquentes dans notre pays par rapport aux pays occidentaux.

Nous avons essayé, à travers ce travail, d'élucider les particularités épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques évolutives et pronostiques des cancers du sein localement avancés à travers une étude rétrospective de 60 cas, du premier Janvier 2004 au 30 décembre 2014, au service de Gynécologie et obstétrique de l'hôpital militaire Mly Ismail de Meknès.

Le cancer du sein localement avancé a représenté 4,8 % des cas parmi les cancers du sein diagnostiqués durant cette période. L'âge moyen des patientes était de 45 ans (28-72). On a noté une diminution du risque lié aux facteurs hormonaux, toutes les patientes avaient une ménarche après 12 ans, la nulliparité a été notée dans 16,7%, une première grossesse précoce dans 73,3%, un âge de ménopause entre 46 et 55 ans et un allaitement prolongé chez 76,6%. Néanmoins la prise de pilule constituait 83,3%. Un antécédent personnel de cancer du sein a été rapporté dans 6,7% des cas, tandis que les antécédents familiaux de cancer gynécologique ont été rapportés chez 20%.

Au plan clinique, le délai moyen de consultation était tardif (6,5 mois) et le mode de révélation le plus fréquent a été la découverte par la patiente elle-même de modifications cutanées (associé ou non à d'autres signes) trouvé chez 86,7% des cas avec une atteinte élective du sein droit (53,3%) et du quadrant supéro-externe (56,7%). La taille tumorale moyenne au diagnostic était de 7,8 cm. Les adénopathies

axillaires ont été retrouvées chez la totalité des patientes et 5 patientes présentaient une extension métastatique au moment du diagnostic.

Sur le plan anatomopathologique, le type histologique dominant était le carcinome canalaire infiltrant (91,7%), avec un grade histopronostique SBR élevé (II : 41,7% et III : 58,3%), accompagnés d'embolies vasculaires dans 46,7% et un envahissement ganglionnaire histologique dans la totalité des cas (100%). La positivité des récepteurs hormonaux était notée dans 63,3% des cas.

Sur le plan thérapeutique, 86,7% des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines. Le traitement chirurgical était pratiqué chez la totalité des patientes. Il s'agissait d'une chirurgie radicale dans 91,7% des cas et d'une chirurgie de propreté dans 5 cas. La radiothérapie était délivrée chez la totalité des patientes, et une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines et/ ou taxanes chez 91,7% des cas. Quant à l'hormonothérapie, elle a été indiquée chez 38 patientes et une thérapie ciblée à base de Trastisumab chez 15.

La durée de surveillance de nos patientes était comprise entre 4 et 86 mois avec un recul moyen de 48,4 mois. L'évolution était marquée par l'apparition d'une récurrence controlatérale chez 6,7% des patientes opérées et des métastases à distance dans 41,7% des cas. La survie globale à 3 ans et à 5 ans a été de 66,7% et 58,3% respectivement.

Les facteurs pronostiques ayant influencé cette survie sont : le diagnostic tardif à un stade avancés, La taille tumorale, le type histologie, le nombre de ganglions envahis et l'existence d'envahissement ganglionnaire histologique, l'existence de métastases, le grade SBR II et III et la présence d'embolies vasculaires.

## SUMMARY

Breast cancer is a real problem for the public health both in Morocco and in the whole world. In Morocco, it is the most frequent form of female cancer and the principal cause of female mortality generated by this disease. Its locally advanced forms are more frequent than they are in Western countries.

In this work, we have tried to clarify the epidemiological, clinical, histological and evolutive therapeutic particularities and the prognostics of the locally advanced breast cancer; and this throughout a retrospective study of 60 cases from 2004 to 2014 at the Gynecological and Obstetric Service of Mouly Ismail Military Hospital, Meknes.

Locally advanced breast cancer has been for 4.8 % of the breast cancers diagnosed during this period. The average age of the patients was 45 (28 - 72). We noticed a decrease in the risk linked to hormone factors; all the patients had a menarche after the age of 12, nulliparity was seen in 16.7%, an early first pregnancy in 70.3%, a menopause age between 46 and 55 and a prolonged feeding in 76.6 %. Nevertheless, taking the contraceptive pill concerned 83.3 %. A personal antecedent of breast cancer was seen in 6.7 % of the cases, while family antecedents of gynecological cancer were reported in 20 %.

Clinically, the average time-limit consultation was late (6.5 months) and the most frequent mode of revelation was the discovery by the patient herself of skin modifications (linked or not to other signs) in 86.7% of the cases, with elective damage of the right breast (53.3 %) and of the supero-external quadrant of the breast (56.7 %). The average size was 7.8 cm on diagnosis. The axillary nodes were found in all the patients and 5 of them had a metastatic extension at diagnosis.

Anatomopathologically, the dominant histological type was the infiltrating ductal carcinoma (91.7 %) with a high SBR histoprognostic grade (II: 41.7% and III: 58.3%) accompanied with vascular emboli in 46.7% of the cases and a histologic node involvement in 100% of the cases. Positivity of hormone receptors was found in 63.3% of the cases.

Therapeutically, 86.7% of the patients benefited of a neoadjuvant anthracycline chemotherapy. All the patients underwent a surgical treatment radical in 91.7% of the cases and surgical "cleanness" in 5%. Radiotherapy was delivered to all patients and adjuvant chemotherapy based on anthracyclines and/or taxanes to 91.7% of the cases. As for hormone therapy, it has been indicated for 38 patients and a trastuzumab targeted therapy for 15 patients.

The monitoring time of our patients ranged between 4 and 86 months going back an average 48.4 months. The evolution was marked by the apparition of controlateral recurrence in 6.7 % of the operated patients, and distant metastasis in 41.7 % of the cases. Global 3-year survival and 5-year survival was of 66.7% and 58.3%, respectively.

The prognostic factors that influenced the survival are : late diagnosis at advanced stage, tumor's size, histological type, number of invaded ganglions, existence of histologic node involvement, the existence of metastases, the SBR grade II & III in and the presence of vascular emboli.

## مطنى:

يؤثر طان الثدي مشكلة قيقية فيق طاع الصحة العمومية، سو اعك ان ذلك في المغرب أو في جميع انحاء العالم . في المغرب، يدلى هذا الأخير المر تبة لأولى نال نداء إذع تدربم ثابة المسبار نيليلو فياتع نال نداء. وتبقى الدالات الم تقدم حليا الأكثر تردد ا في لاد فمار نة مع الدول المغربية. لحقولنا من خلال هذا العطل لقل الضوء على الحدا طلبو با نية، الدريرية الم تشري حية ل علاجية ل و تطويرية و كذلك نويؤطر طان التليله تقد حليا وهذا من خلال در بلله ترجاعية شملت 60 حالة شخستل نداء مقيا تيج ناير 2004 إلى واحد والثلاثين من ج نبر 2010 أو لواته ت مابع تهن بصلح ولاد بقا لند تش في العكري مولى بلما اعلى بمكنس .

شكلت القر طان الثياله تقدم حليا 4,8 % (60) من بين دالات لدر طان المشخنة خقلتر ة الدر للة . و قد بلغ متوسط عمر المرضى 4,5 سنة (28-72) . و قد لاحظنا نذ فضل ا خطارنا ناه عن العو اللهمو نية نذ المرضيات . و يعزى ذلك إلى تفاع سن البلوغ ( الضى) إلى أكثر من 12 سنة لى جميع ل نداء الولاد المبكر ة لى 73,3 % من الدالات وكذلك سن قاع الطم ا الفتر اوح بين 46 و 55 عاما ، والر ضاله تتر ة طويل نذ 76,6 % من الدالات. في حين أن عدالمولاد ة قد لوظ نذ 16,7% مقيا التلاخير ة ، غير أن لند تعمل حبوبم نذ الحى لوظ نذ 83,3 % . وتم لإبلاغ عن 6,7% حالة من ال نداء لى تاريخ الشخصلدر طان الثدي ، في حين أن اللو البوعا نلية لدر طان الثدي ، العضى ا لردم وع نزلردم قد نكرت في 20% .

على المد توى الدريري ، تميز متلد نبالا تفاع الأجل الم توسطلا تشخيص (6,5 أشهر) و قد انت ل اعرض الدريرية الأكثر شيوعا هي ل تشغلغير ات جلدية (مع أو بدون علامات أخرى) من قلى المرضفة فها في 86,7% من الدالات ، مع طباية الثدي الأيمن (53,3%) والمربع العلوي ا خارجي (56,7%) ف أغلب الدالات . كانه توسط لطور مع نذ التشخيص 7.8 سم و قد نلعتور على العقله فاوية لإبطية في جميع الدالات وكان المعزى نشار نال تشخيص لى 5 مرضيات .

على مد توى التشخيص ل تشريحي كان نذ 91,7% للأنور اعمار ة صن طان نانتق نوية مشربة مع در لجة دار نديجى عالية (SBR II : 41,7% et SBR III : 58,3%) صا حية ل 100% من الدالات الاك شاح العقي و وجدت الأمبولات لور يدية في 46,7% للأنور ام . كان قدي لند تقبلان لهمو نايقة ا بيا لى 63,3% من الدالات.

ملل نادية ل علاجية نذقت 86,7% من لمر يضات مع ال كيميا نية أولية من نواع تر وسكلين و قد نجر اء العلاج الجر احي ل جميع لمر يضات . إن كان من نوجر ا حقله نصدال جدرية نذ 71,7% من الدالات ، وجر احة " نظيف " نذ خسدالات . جميع الدالات قد ن فادت من العلاج الأشعة ، في حين أن 91,7% للفتن فادو ا من مع ال كيميا نية من



نوعاً تروسيكلاين و / أو تلهدان بيد نملا ت فادت 38 مريضة من علاجهموني و 15 مريضة من العلاج لوجه للمورثة المدرطنة .

تر اوحتمة رصوضا ناما بين 4 أشهر و 86 أشهر بمعل 48,6 شهر ا . أظهرت مراقبة طور المض 41,7 % حلاله تشالورم و 6,7 % حلاله نكللورم في الثاني الأخر . و قد شكلت نسبة لبقاه على قليديا ع عند 3 سنوات و 5 سنوات تابع 66,7 % و 58,3 % .

العوامل التي نذر لة تي أثرت على لبقاه على قليديا ه :

التشخيص لمتأخر، حالمور لم نوع ل نديجي عدلا عا فللم عرو ف او ليتم عرو م مع وجود عرو عقي نديجي، و جينقا لي ، ارتفاع درج لورم بحب تصقب SBR ( الدر لبقا نية و لثالثة ) هود الأمبولان لور يديا .

# ANNEXES

# Annexe 1

## FICHE D'EXPLOITATION

- Nom et prénom :

- Epidémiologie :

• Âge :

≤20 ans

36-69 ans

≥ 60ans

ü Tranche d'âge




Rural

Urbain

• Origine des malades :



• Niveau intellectuel :

Haut

Moyen

Bas

• Niveau socio-économique :




Tabagisme actif

Tabagisme passif

Alcool

• Habitudes toxiques :




• Antécédents gynéco-obstétricaux :

ü Ménarche :

ans

Nullipare

paucipare (≤ 2)

multipare (≥ 3)

ü Parité :




ü Âge de la première grossesse :

ans

ü L'activité génitale : - Ménopausée  oui  non

- Âge de la ménopause  ans

Au sein

Artificiel

ü L'allaitement :



ü La prise d'hormones :

OP

DIU

Ligature section des trompes

Aucun

- Contraception orale :





- THS :

oui

non

- ATCD : *Personnels* : \* Gynécologiques :

Mastopathies bénignes

 oui  non

Cancer du sein

 oui  non

Autres cancers

 oui  non\* México- chirurgicaux :

HTA

Diabète

TB

Autre

*Familiaux* : \* Lien parenté :

Mère

Sœur

Tante

Cousine

Nièce

\* Type de pathologie :

Néo du sein

Mastopathie

Autre

## - Etude clinique :

- Mode de découverte :

Par la patiente elle-même

Par examen médical

Mammographie de dépistage

- Motif de consultation :

Nodule

Modification cutanée

Ecoulement mamelonnaire

Mastodynie

Autre

- Délai de consultation :

- Etiologies du retard diagnostic :

- Données de l'examen clinique :

## ü Inspection :

Modification des contours des seins Asymétrie des deux seins Signes inflammatoires Rétraction du mamelon Ombilication du mamelon Autres : ü Palpation : \* La tumeur :

Le nombre

Le siège

La taille

Les limites

La consistance

La sensibilité

La mobilité par rapport à : la peau  La paroi thoracique

Aux 2 plans

\* Les ADP :

Le nombre  Le siège  La taille

La consistance  La mobilité  La sensibilité

\* L'écoulement mamelonnaire :

Lactescent

sanglant

séro-sanglant

- Etude radiologique :

- La mammographie :

\* Les opacités :

Le nombre  Le siège  La taille

La forme  Les contours

\* Les microcalcifications :

Le siège  La forme  Le regroupement

\* Autres anomalies :

- L'échographie mammaire :

\* Les masses :

Le nombre  Le siège  La taille

Les limites  L'échogénicité

La particularité acoustique postérieure

- La classification BI-RADS de l'ACR :

- Bilan d'extension :

- \* Rx thorax : normale  métastatique  non faite
- \* Echographie abdominale : normale  métastatique  non faite
- \* Scientifique osseuse : normale  métastatique  non faite
- \* Autres :

## - Métastases :

- Métastases ganglionnaires isolées :

\* Sus claviculaire : homolatéral  controlatéral  bilatéral

\* Axillaire : homolatéral  controlatéral  bilatéral

- Nombre de sites métastatiques :

- Siège des métastases :

## - Classification :

- Classification TNM :
- Classification AJCC :

## - Etude anatomo-pathologique :

- Nature du prélèvement :

cytoponction

microbiopsie

macrobiopsie

tumorectomie

- Types histologiques :

- Taille tumorale histologique :

• Grade SBR : I  II  III

• Envahissement ganglionnaire histologique :  oui  non

• Envahissement cutané :  oui  non

- Envahissement musculaire :

• Emboles vasculaires néoplasiques :  présents  non

• Récepteurs hormonaux :  positifs  négatifs

• Etude de l'oncogène HER2/ neu :  positifs  négatifs

- La décision thérapeutique :

- Chimiothérapie néoadjuvante :

- - ü Type de chimiothérapie (Protocole) :

- - ü Nombre de cures :

- - ü Réponse à la chimio :

- - ü Tolérance / Toxicité :

- Chirurgie :

- - ü Patientes non métastatiques :

- - ü Patientes métastatiques :

- - ü Suites opératoires :

- Radiothérapie :

- Chimiothérapie adjuvante (Protocole) :

- - ü Type de chimiothérapie :

- - ü Nombre de cures :

- - ü Réponse à la chimio :

- - ü Tolérance / Toxicité :

- Hormonothérapie :

- Thérapie ciblée :

- Evolution :

- Récidive :

- Métastase :

- Décès :

- Survie :

## Annexes 2

Classification TNM du cancer du sein, 7ème édition 2010, et stade AJCC

### 1. CLASSIFICATION TNM

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM".

#### TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx La tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 La tumeur primitive n'est pas palpable

Tis Carcinome in situ

Tis (DCIS) Carcinome canalaire in situ

Tis (CLIS) Carcinome lobulaire in situ

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

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

T1 Tumeur  $\leq$  2 cm dans sa plus grande dimension

*T1 mic* Micro-invasion  $\leq$  1mm dans sa plus grande dimension

*T1a* 1 mm < micro-invasion  $\leq$  5 mm dans sa plus grande dimension

*T1b* 5 mm < micro-invasion  $\leq$  1 cm dans sa plus grande dimension

*T1c* 1 cm < micro-invasion  $\leq$  2 cm dans sa plus grande dimension

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

T3 Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.

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

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

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

*T4c* T4a + T4b.

*T4d* Cancer inflammatoire.

Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.



Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 centimètres par exemple) et une petite composante invasive (de 0,5 centimètre par exemple), la tumeur sera codée pT1a. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

### GANGLIONS REGIONAUX (N)

Nx : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

NO : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional

N1 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles

N2 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires

N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés

N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques

N3 : Ganglions sous claviculaires homolatéraux (niveau III axillaire) ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes)

N3a : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux

N3b : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects

N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects

### Ganglions lymphatiques régionaux pN

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

NO : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

NO (i-) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

NO (i+) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

NO (mol-) Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

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

**N1mi** Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

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

*N1a* Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

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

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

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

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

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

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

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

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

*N3c* Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

### METASTASES (M)

**Mx** Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

**M0** Absence de métastase à distance

**M1** Présence de métastase(s) à distance

2. Classification des cancers du sein par stades du Comité Américain Mixte du Cancer de 2010 (American Joint Committee on Cancer AJCC 2010)

stades	Taille tumorale	Adénopathies régionales	Métastases à distance
Stade 0	T0	N0	M0
Stade I	Tis	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Stade IIIB	T4	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

## Annexe 3

Classification BI-RADS de l'American College of Radiology adaptée par l'Anaes

Niveau A.C.R. équivalent	Conclusion	Description morphologique
1	Mammographie normale.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rien à signaler.</li> </ul>
2	Anomalies certainement bénignes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste).</li> <li>• Opacités ovales à centre clair (ganglion intra-mammaire).</li> <li>• Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie.</li> <li>• Images de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome)</li> <li>• Cicatrices connues</li> <li>• Macrocalcifications isolées (adénofibrome, kyste, cytotéatonécrose, ectasie canalaire sécrétante).</li> <li>• Microcalcifications de type 1 de Le Gal (arrondies à centre clair ou en tea cup).</li> <li>• Calcifications vasculaires.</li> </ul>
3	Anomalies probablement bénignes : contrôle à court terme suggéré.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcalcifications de type 2 d'après Le Gal (arrondies homogènes), en foyers uniques ou multiples ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard.</li> <li>• Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques, non calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en échographie ou pour lesquelles l'échographie n'est pas réalisée.</li> <li>• Asymétrie de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.</li> </ul>
4	Anomalie suspecte, probablement maligne : biopsie à envisager.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcalcifications de type 3 d'après Le Gal (pulvérulente, à la limite de la visibilité), groupées en amas, ou de type 4 (granuleuses, polymorphes) peu nombreuses.</li> <li>• Opacités non liquidiennes rondes ou ovales à contour microlobulé ou masqué.</li> <li>• Distorsion architecturale.</li> <li>• Asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes.</li> </ul>
5	Aspect certainement malin.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microcalcifications de type 5 d'après Le Gal (vermiculaires) ou de type 4 nombreuses et groupées.</li> <li>• Amas de Microcalcifications de topographie galactophoriques.</li> <li>• Microcalcifications évolutives ou associées à une anomalie architecturale ou à une opacité.</li> <li>• Opacités mal circonscrites à contours flous et irréguliers.</li> <li>• Opacités spiculées à centre dense.</li> </ul>

## ANNEXE 4

### Le grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR)

Le grade SBR comprend trois grades I II III, obtenu par l'addition de trois critères architecture, atypies cytonucléaires et nombre de mitoses. Les trois critères sont cotés en 1,2 et 3 :

- architecture :
  1. la tumeur comprend que des tubes
  2. partiellement tubulaires
  3. la tumeur ne comprend aucun tube
- atypies cytonucléaires :
  1. noyaux réguliers monomorphes
  2. atypies modérées
  3. noyaux pléomorphes avec atypies marquées
- nombre de mitoses : le nombre de mitoses est recherché sur 20 champs au fort grossissement en périphérie de la tumeur. Le nombre de mitose le plus important par grand champ est retenu.

Si le nombre est de 1 ou 0 : le critère est coté en 1

Si le nombre est de 2 : le critère est coté en 2

Si le nombre est de 3 ou plus : le critère est coté en 3

L'addition des trois critères permet de réaliser le grade :

Grade I : 3,4,5

Grade II : 6,7

Grade III : 8,9

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire

(F. Baillet, C. Genestie, G. Auclerc, J. Blondon, A. Votadoro)

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Z. Bouchbika et al. « Stade du cancer du sein lors du diagnostic : impact des campagnes de sensibilisation », *Pratiques et Organisation des Soins* 2012/4 (Vol. 43), p. 269-275. DOI 10.3917/pos.434.0269.
- [2] Synthèse du Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer (PNPCC) 2010-2019. Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer (ALSC).
- [3] Sugg S, Donegan W. Staging and prognosis. Donegan W, Spratt J, editors. 2002.
- [4] Sobin LH, Wittekind C,. *TNM classification of malignant tumors*, 6th ed. John Wiley & Sons,. 2002.
- [5] Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *Oncologist*. 2003;8(6):521-530
- [6] Laurence Wittrisch. Etude sur la morbi-mortalité de la parietectomie thoracique lors de la prise en charge des cancers du sein localement avancés. Thèse de médecine .UNIVERSITÉ D'ANGERS. 2013
- [7] - GLOBOCAN 2012 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, <http://globocan.iarc.fr/>
- [8] - Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), l'agence spécialisée de l'Organisation mondiale de la santé sur le cancer, COMMUNIQUE DE PRESSE N° 223; Lyon / Genève, le 12 décembre 2013.
- [9] -Les cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014. Collection Les Données, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2015, [http:// e-cancer.fr/](http://e-cancer.fr/)

[10] -Rebecca Siegel; DeepaNaishadham, AhmedinJemal, Cancer Statistics 2012; CA Cancer J Clin 2012;62:10–29.VC2012 American Cancer Society.

[11] - Nagi S. El Saghier et al., Breast cancer management in low resource countries (LRCs): Consensus statement from the Breast Health Global Initiative, The Breast 2011; 20: S3-S11

[12] - Le cancer à Sétif 1986-2010, Algérie ; Incidence, tendances, survie, 2012.

[13] -A. Sellami, M. Hsairi, T. Boudawara, N. Achour, R. Jlidi, Incidence des cancers dans le Gouvernorat de Sfax 2000-2002 ; 2007.

[14] -MOHAMMED GHERBAOUI, Le cancer du sein au Maroc : épidémiologie descriptive. Edition 2000 ,page :32

[15] -BENJAAFAR N .Epidemiologie du cancer au Maroc ,institut national d'oncologie : le cancer au Maroc 24 eme congres medical national.Nov 2005.

[16] -World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.

[17] - Registre des cancers de la région du Grand Casablanca 2005-2006-2007, Edition 2012.

[18] -Breast Cancer in Morocco: A Literature Review Meriem Slaoui , Rachid Razine , Azeddine Ibrahimi Mohammed Attaleb Mohammed El Mzibri Mariam Amrani.

[19] -registre hospitalier des cancers : Résultats préliminaires du service d'anatomie pathologique CHU Hassan II de Fès. Mémoire session Mai 2014. Fès

[20] -Incidence des cancers à Rabat 2006-2008, Juin 2012.

[21] -ROCHEFORT H, ROUESSE J. Incidence et prévention du cancer du sein, Rapport du groupe de travail de la commission III (cancérologie). Bull. Acad. Natle Méd., 2008, 192, no 1, 161-180

[22] -Stefano P. Drago and Giovanni Battista Grassi. Locally Advanced Breast cancer. C. Mariotti (ed.), Oncologic Breast Surgery, Updates in Surgery DOI: 10.1007/978-88-470-5438-7\_12, © Springer-Verlag Italia 2014

[23] -Woodward WA, Strom EA, Tucker SL et al. changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. J Clin Oncol 2003; 21: 3244-8.

[24] -Deo SV, Purkayastha J, Shukla NK, Asthana S. Myocutaneous versus thoraco-abdominal flap cover for soft tissue defects following surgery for locally advanced and recurrent breast cancer. J Surg Oncol 2003; 83:31-5.

[25] -( Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C et al (1998) Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight year experience of the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol 16:93-100).

[26] - Wolmark N, Wang J, Mamounas E et al (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Natl Cancer Inst Monogr 30:96-102)

[27] -BEN AHMED S, ALOULOU S, et al. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. Santé publique 2002; 14 (3), pp: 231-241.

[28] -Benzidane N, Guendouz H, Khiati N, Bendib A CPMC Alger, Service de sénologie, Alger, Alger. PROFIL IMMUNO HISTOCHIMIQUE DES CANCERS DU SEIN STADE III

[29] -RECRAB: Incidence des cancers à Rabat 2005, Edition 2009.



[30] -BOUZIANI. Z, SOFI. et al. Aspects épidémiolo-cliniques et thérapeutiques du cancer du sein : Expérience de l'institut nationale d'oncologie 2003. Service de radiothérapie INO Rabat.

[31] -KARIMI F. Attitude thérapeutique devant le cancer du sein localement avancé non inflammatoire. Thèse de médecine 203. Casablanca 1998.

[32] -TAJEDDINE F. Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés. Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.

[33] - BERRADA A. Etude comparative entre le cancer du sein localement avancé inflammatoire et non inflammatoire. Thèse de médecine. Fès 2016.

[34] -Tchou J, Morrow M. Overview of clinical risk assessment. In: Morrow M, Jordan VC, editors. Managing breast cancer risk. Ontario: BC Decker; 2003.

[35] -Cancer du sein : Les recommandations de bonnes pratiques. Albayane Maroc, 21/04/2009.

[36] -Zerrouk L. Trois millions de Marocaines sont exposées au cancer du sein. Aujourd'hui le Maroc, 15/02/2010.

[37] -Ries LAG, Eisner MP, et al. editors: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2001 2004 [[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2001/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/)]. Bethesda, MD: National Cancer Institute Last accessed 29 April 2005

[38] -SAKHRI S. Chimiothérapie néoadjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancé. Thèse de médecine. Faculté de médecine Tizi Ouzou 2015.

[39] -K. Bouzid. Enquête national du comité cancer. ALGER. 2005.

[40] -LAAMOURI B. Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.

[41] -Florence Binder-Foucard, Aurélien Belot, et al. ; Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 ; Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim ; Partie 1 – Tumeurs solides ; JUILLET 2013

[42] -Khanfira A, Frikha M, Kallela F, Mezioub M, Trabels K, Boudawarad T et al. Le cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. Cancer/Radiothérapie, 2006 ; 10(8) : 565-571.

[43] -Sallyanne Nguyen-Pham BSc, Janni Leung BHS, Deirdre McLaughlin PhD ; Disparities in breast cancer stage at diagnosis in urban and rural adult women: a systematic review and meta-analysis. Annals of Epidemiology 24 (2014) 228e235 ScienceDirect .

[44] -Haut Commissariat au Plan – indicateurs sociaux du Maroc, 2007

[45] - World Health Organization. World Cancer Report 2008. Cedex: International Agency for Research on Cancer; 2008

[46] -National Cancer Institute. Cancer Staging. National Institutes of Health; 2010 [cited 2011 Dec 10]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>.

[47] -. Saint-Denis : Inpes, coll. Baromètres santé, 2012 : 272 p.

[48] -Julie Gentil. Influence des facteurs socio-économiques et géographiques sur l'incidence, l'accès aux soins et la survie des femmes atteintes d'un cancer du sein. Human health and pathology. Université de Bourgogne, 2012. French.

[49] -Cella DF, Orav EJ, Kornblith AB, Holland JC, Silberfarb PM, Lee KW, Comis RL, Perry M, Cooper R, Maurer LH, . (1991) Socioeconomic status and cancer survival. J Clin Oncol 9: 1500-1509

[50] -BENBAKHTA B. Déterminants des délais de consultation, de diagnostic et d'accès au traitement des femmes atteintes du cancer du sein à l'Institut National d'Oncologie de Rabat. 2013 .

[51] -Yau TK; Choi CW; Esther Ng; Yeung R; Soong IS and Lee WM - Delayed presentation of symptomatic breast cancers in Hong Kong: experience in a public cancer centre Hong Kong Med J 2010;16:373-7.

[52] -Albain et al. 2009 ; Berz et al. 2009 ; Chu et al. 2009 ; Haas et al. 2008 ; Yang et al. 2009.

[53] -Carlsen et al. 2008 ; Clegg et al. 2009 ; Dalton et al. 2007 ; Eaker et al. 2009 ; Lagerlund et al. 2005.

[54] -Doi .N. Impact du statut socioéconomique sur la gravité du diagnostic initial de cancer du sein Impact of socioeconomic status on stage at diagnosis of breast cancer: 10.1016/j.respe.2011.08.066.

[55] -Herbert C, Launoy G. Les Cancers. In: Leclerc A, Fassin D, Grandjean H, Kaminski M, Lang T. Les inégalités sociales de santé. Paris: La découverte, 2000.

[56] -Duport N, Ancelle-Parck R. Do socio-demographic factors influence mammography use of French women? Analysis of a French cross-sectional survey. Eur J Cancer Prev. 2006;15:219-24.

[57] -Arveux P, 2000 ; Gentil-Brevet et al., 2008 ; Strand et al., 2007.

[58] -Hélène Prouvost, Gilles Poirier. Influence des facteurs socio-économiques sur le recours au dépistage du cancer chez les femmes du Nord – Pas-de-Calais : résultats de l'enquête décennale Santé, France, 2002. BEH thématique 2-3 / 23 janvier 2007

[59] -Luo J, Margolis KL, Wactawski-Wende J, Horn K, Messina C, Stefanick ML, Tindle HA, Tong E, Rohan TE (2011) Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study. *BMJ* 342: d1016

[60] -Dossus L, Boutron-Ruault MC, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B, Manjer J, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K et al. 2014. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 134(8):1871-1888.

[61] -Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J, Diver WR, Hannan LM, and Thun MJ. 2013. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 105(8):515-525.

[62] -Cohorte E3N. <http://www.e3n.fr/index.php/principaux-resultats/cancer-sein/109-actif-ou-passif-le-tabac-favorise-le-cancer-du-sein>.

[63] -Jane Bradbury. Analysis implicates alcohol in breast cancer. *THE LANCET* • Vol 351 • February 21, 1998

[64] -Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 1234-45.

[65] -Feigelson HS, Calle EE, Robertson AS, et al. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001 ; 12 : 895-902.

[66] -Yu H. Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA* 1998 ; 280 : 1138-9.

[67] - C. Jamin. Effets des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein : revoir les croyances Effects of reproductive factors on breast cancer risk: a change of outlook; La Lettre du Gynécologue • n° 363 - juin 2011: p20-24.

[68] -Washbrook E. Risk factors and epidemiology of Breast cancer. Women Health Med 2006; 3:1-7.

[69] -Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C et al.The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the Breast before and after menopause. Eur J Cancer 1996;32A:303-10

[70] - Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. Cancer Invest 1988, 6, 245-254.

[71] -Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. Cancer 1988,62,1625-1631.

[72] -Hsieh C, Pavia M, Lambe M, Lan SJ, Colditz GA, Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D, Willett WC (1994) Dual effect of parity on breast cancer risk. Eur J Cancer 30A: 969-973

[73] -Clavel-Chapelon F, and E3N-Epic G. 2002. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. Br J Cancer 86(5):723-727.

[74] - HSIEH CC, TRICHOPOULOS D, KATSOUYANNI K, et al. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. Int J Cancer 1990;46(5): 796 800.

[75] -Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol 2012;13(11):1141 51.

[76] -Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2004; 14: 721-740.

[77] -Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001 ; 12 : 491-500

[78] -Mousseau M, Garnier C. Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques. *Med. Nucl*, 2002 ; 26 : 7-21.

[79] -MACMAHON B, COLE P, LIN TM, ET AL. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970;43(2):209 21.

[80] -LEE SH, AKUETE K, FULTON J, ET AL. An increased risk of breast cancer after delayed first parity. *Am J Surg* 2003;186(4):409 12.

[81] -NAGATA C, HU YH, SHIMIZU H. Effects of menstrual and reproductive factors on the risk of breast cancer: meta-analysis of the case-control studies in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1995;86(10):910 5.

[82] -YANG XR, CHANG-CLAUDE J, GOOD EL, ET AL. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(3):250 63.

[83] -MA H, BERNSTEIN L, PIKE MC, ET AL. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res* 2006;8(4):R43.

[84] -LAYDE PM, WEBSTER LA, BAUGHMAN AL, et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* 1989 ; 42 : 963-73.

[85] -MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al. Age at first birth and breast cancer risk. Bull WHO 1970,43,2099221.

[86] -Clavel-Chapelon and E3N-Epic 2002 ; Clavel-Chapelon and Gerber 2002.

[87] -Joan A Largent, Argyrios Ziogas and Hoda Anton-Culver. Effect of reproductive factors on stage, grade and hormone receptor status in early-onset breast cancer <http://breast-cancer-research.com/content/7/4/R541>

[88] -França-Botelho, ADC., Ferreira, MC, França, JL et coll. Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer : a review, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012; 13(11): 5327-5332.

[89] -Aude Recoules-Arché, Virgine Fourchette Cancer du sein, parité et allaitement Breast cancer , parity and breastfeeding La lettre du Senologue n 55-Janvier-Fevrier-Mars 2012.

[90] -Furberg H, Newman B. Lactation and breast cancer risk. Int J Epidemiol 1999; 28 (3): 369- 402.

[91] -Tovar – Guzman V, Hernandez- Giron C. Breast cancer in a Mexican women: an epidemiological study with cervical cancer control. Rev Saudi Publica 2000; 34(2) : 113-9.

[92] - Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001 ; 2 : 133-40.

[93] -FREUDENHEIN JL, MARSHAL JR, GRAHAN S et al. - Exposure to breastmilk in infancy and the risk of breast cancer. Epidemiology 1994; 5:324-331.

[94] -LIPWORTH L, BAILEY LR, TRICHOPOULOS D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst 2000;92(4):302 12.

- [95] - Freund C, Mirabel L, Annane K, Mathelin C. Breastfeeding and breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33(10):739-44.
- [96] - Breast cancer and breastfeeding Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328): 187-95.
- [97] - Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(14): 1094-8.
- [98] - Meeske K, Press M, Patel A, Bernstein L. Impact of reproductive factors and lactation on breast carcinoma in situ risk. *Int J Cancer* 2004; 110(1): 102-9.
- [99] - MARCHBANKS PA, MCDONALD JA, WILSON HG, ET AL. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
- [100] - COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet* 1996;347:1713-1727
- [101] - COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
- [102] - HELENA Jernstrom Niklas Ioman, Oskar T. Johannsson. IMPACT OF Teenage oral contraceptive use in population-based series of early-onset breast cancer cases who have undergone BRCA mutation testing. *Eur J Cancer*, 2005. 41(15):2312-20.
- [103] - Brinton LA, Daling JR, Liff JM, Schoenberg JB, Malone KE, Stanford JL, et al. Oral contraceptives and Breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 827-35.



- [104] - MARCHBANKS PA, MCDONALD JA, WILSON HG ET AL. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32
- [105] - Espie. M , Tournant. B , CUVIER. C, COTTU . PH Epidemiologie des lésions malignes du sein . *ENCYCL MED CHIR ,CHIR ,gynécologie* 2001 ;840-A-15 :10p
- [106] - SAVIGNONI A, SIGAL ZAFRANI B, FOURQUET A, For institute Curie breast cancer stady Group Risk of breast cancer recurrence with mutation BRCA1 and 2 *Euro J Cancer* .2005 ,V15 pp 11-41.
- [107] - Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB (2006) Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 81: 1290-1302
- [108] - PASCALE.T La contraception orale augmente-t-elle le risqué de cancer du sein? *Imagerie de la femme* 2006 ;16 :151-152
- [109] - Kaaks R, Berrino F, Key T, Rinaldi S, Dossus L, Biessy C, Secreto G, Amiano P, Bingham S, Boeing H et al. . 2005. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 97(10):755-765.
- [110] - Fabre A, Fournier A, Mesrine S et al. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2007;96:841-4.
- [111] - Parsa P, Parsa B. Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review. *Asian Pacific J Canc Prev* 2009;10:545-50.
- [112] - Kumle, E. Weiderpass and T. Braaten. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study, *Cancer Epidem Biomar Prev*, 2002; 11 (11) : 1375-81
- [113] - White E, Malone KE, Weiss NS, Daling JR. Breast cancer among young United States

[114] - Ursin G, Ross RK, Sullivan-Halley J, Hanisch R, Henderson B, Bernstein L: Use of oral contraceptives and risk of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* ,1998,

[115] - Saglier J, Pommeyrol A, Bouillet T, Hennebicque AS. *Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien*. 2e ed. Paris : Masson, 2003 ; 104-173.

[116] - Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-33.

[117] - Traitement hormonal substitutif de la ménopause : Caractéristiques de l'utilisation en France, Effets sur la survenue de cancers du sein et d'évènements cardiovasculaires en France, Propositions d'études complémentaires. 2005. Ref Type: Report

[118] - Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone : replacement therapy in the Million Women study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419-27.

[119] - LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JA et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy. *JAMA* 2011;305:1305-14.

[120] - Colditz G. Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. *J Nat Canc Instit* 1998;90:814-23.

[121] - Jamin C. Quelles hormones promeuvent le cancer du sein en postménopause : estrogènes, progestatifs et/ou adipocytokines ? *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38:1-3.

[122] - Writing Group for the Women's Health Initiative Investigator. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.

[123] - Weiss LK, Burkman RT Cushing-Haugen KL et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. Obstet Gynecol 2002; 100:1148-58 Olsson HK et al. Cancer 2003; 97: 1387.

[124] - Inserm :Traitements Hormonaux Substitutifs :Quels traitements ? Quels risques de cancer du sein ? 18/11/2004.

[125] - La Vecchia C, Negri E, Bruzzi I', et al. The role of age at menarche and at menopause on breast cancer risk: combined evidence from four case-control studies. Am J Oncol 1992, 3, 625-629.

[126] - TRICHOPOULOS D, MACMAHON B, COLE P. Menopause and breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 1972;48:605-13.

[128] - Hsieh C, Pavia M, Lambe M, Lan SJ, Colditz GA, Ekblom A, Adami HO, Trichopoulos D, Willett WC (1994) Dual effect of parity on breast cancer risk. Eur J Cancer 30A: 969-973

[129] - Parsa P, Parsa B. Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review. Asian Pacific J Canc Prev 2009;10:545-50

[130] - Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, and Fraumeni JF, Jr. 1988. Menstrual factors and risk of breast cancer. Cancer investigation 6(3):245-254.

[131] - Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses'Health Study. Am J Epidemiol 2000;152:950-64.

[132] - Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA (1993) Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. JAMA 270: 338-343

[133] - Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Esteve J. and Réseau français des registres de cancer (FRANCIM), l'Institut de veille sanitaire et de l'INSERM. Paris. Actes. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 99-105. 2003. Ref Type: Report

[134] - Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, Vierkant RA, Maloney SD, Pankratz VS, Hillman DW et al. . 2005. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 353(3):229-237.

[135] - SERIN ESCON .Diagnostic et bilan pretherapeutique du cancer du sein. Revue du praticien, (Paris) ; 1998 [www.laconferencehippocrate.com](http://www.laconferencehippocrate.com)

[136] - DHAYENI B ; thèse cancer du sein traitement conservateur expérience du service de gynécologie HMI Med V Rabat p56 ; 2009

[137] - Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 24 (7): 966-78

[138] - M. ESPIÉ<sup>1</sup>, A. DE ROQUANCOURT<sup>2</sup> , B. TOURNANT<sup>1</sup>, F. PERRET<sup>1</sup>  
MASTOPATHIES BÉNIGNES ET RISQUE DE CANCER DU SEIN 1. Centre des Maladies du Sein, Hôpital St Louis, Paris 2. Service d'Anatomo-pathologie Pr Janin, Hôpital St Louis, Paris 2003

[139] - Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV. Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 1998; 122:1053-5.

- [141] - Kinne DW (1994) Management of the contralateral breast. *Ann Surg Oncol* 1: 454-455
- [142] - American Cancer Society. (2013, September 11). Breast Cancer. Atlanta, GA: American Cancer Society. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/risks/?region=qc>
- [143]-Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Mise à jour 13/11/2012 . <http://www.e-sante.fr/cancer-sein-facteurs-risque/2/guide/616>
- [144] - CHOMPRET A. Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. *Le sein* (Paris) vol 15 ; (n° 1-2) 2005/ p76-92.
- [145] - RIES ; LAG M; KOSARY L; MILLER BA; CLEEG L .SEER cancer statistic review 1975-2002; national cancer institut,2005
- [146] - CHRISTOPHE FROUGE ; JEAN-MARC GUINEBRETIERE : cancer du sein.[www.EM-consulte.com](http://www.EM-consulte.com)
- [147] - C.GohfiB. et al Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209women with breast cancer and 101986 women without the disease. *Lancet*, 2001; 358:1389-99.
- [148] - Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer *N Engl J Med* 2003;348:2339-47
- [149] - Peto J,Collins N,Barfoot R et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl cancer Institut*, 1999; 91: 943-9.
- [150] - COUPIER I, PUJOL P.,Prédispositions héréditaires aux cancers gynécologiques. *Gynécologie obstétrique & fertilité* 33 (2005) 851-856.

- [151] - CONROY T. Cancer du sein invasif. Question ECN n° 159 -Tumeurs du sein. Mise à jour 2007, 27p.
- [152] - Pharoah PD, Day NE Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71:800-9.
- [153] - Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of data from 52 epidemiologic studies of 58,209 Women with breast cancer and 101,986 without the disease. *Lancet* 2001; 358:1389-99.
- [154] - Miki Y, Swensen J, Schattuck-Eidens D, Futreal P, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 ; 266 : 66.
- [155] - Y.M. Kirova, A. Fourquet. Prise en charge du cancer du sein chez les femmes présentant un risqué génétique ou une mutation de BRCA1 ou de BRCA2: Place du traitement conservateur avec radiothérapie *La Lettre du Sénologue* n 60 Juin 2013.
- [156] - J. GLIGOROV, et al.DOSSIER FMC/CME Recommandations pour la pratique clinique <<Cancers du sein>> et <<Soins de support>>
- [157] - Athma P, Rappaport R, Swift M. Molecular genotyping shows that ataxia-telangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 2: 130-4.
- [158] - Malkin D (1994) p53 and the Li-Fraumeni syndrome. *Biochim Biophys Acta* 1198: 197 213
- [159] - Bai RK1, Leal SM, Covarrubias D, Liu A, Wong LJ. Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk. *Cancer Res.* 2007 May 15;67(10):4687-94.PMID: 17510395 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[160] - A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. Vacek PM(1), Geller BM. 2004 May;13(5):715-22.

[161] - Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. J Natl Cancer Inst 1998 ; 90 : 1138-45.

[162] - Eisinger F, Nogues C, Birnbaum D, Jacquemier J, Sobol H. BRCA1 and medullary breast cancer. JAMA 1998 ; 280 : 1227-8.

[163] - Stoppa-Lyonnte D, Ansquer Y, Dreyfus H, et al. Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA1 mutations. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 4053-9.

[164] - Hjalgrim H, Frisch M, Ekbohm A, et al. Cancer and diabetes— a follow-up study of two population-based cohorts of diabetic patients. J Intern Med 1997; 241: 471-75.

[165] - Zendejdel K, Nyren O, Ostenson CG, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1797-800.

[166] - The European Cancer Congress 2013 Résumé n: 1402, "Une méta-analyse sur la poitrine et le cancer colorectal chez les patients diabétiques: l'incidence et des taux de mortalité". Santé publique et épidémiologie, préférées papiers session, Dimanche 29 Septembre 09.00-11.00h (CEST), Elicium 1.

[167] - Kath R, Schiel R, Muller UA, Hoffken K. Malignancies in patients with insulin-treated diabetes mellitus. J Cancer Res Clin Oncol 2000; 126: 412-17.

[168] - Witt A, Yavuz D, Walchetseder C, et al. Preoperative core needle biopsy as an independent risk factor for wound infection after breast surgery. Obstet Gynecol 2003; 101: 745-50.

[169] - Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al. Quality of life following breast-conserving therapy or mastectomy: results of a 5-year prospective study. *Breast J* 2004; 10: 223–31.

[170] - Chon BH, Loeffler JS. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy. *Oncologist* 2002; 7: 136–43.

[171] - Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003; 63: 1549–63.

[172] - Gogas H, Shapiro F, Aghajanian C, et al. The impact of diabetes mellitus on the toxicity of therapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 22–26.

[173] - Christopher et al. Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk Among Women Aged 55 to 74 Years. *JAMA Intern Med.* 2013;173(17):1629–1637. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9071.

[174] - F. Coogan, Sc.D ,Long-Term Calcium-Channel Blocker Use for Hypertension Associated With Higher Breast Cancer Risk *JAMA Intern Med.* Published online August 5, 2013.

[175] - Henry W. C. Leung • Li-Ling Hung ,Agnes L. F. Chan • Chih-Hsin Mou. Long-Term Use of Antihypertensive Agents and Risk of Breast Cancer: A Population-Based Case-Control Study *Cardiol Ther* (2015) 4:65–76 DOI 10.1007/s40119-015-0035-1

[176] - Largent JA, McEligot AJ, Ziogas A, et al. Hypertension, diuretics and breast cancer risk. *J Hum Hypertens.* 2006;20(10):727–732.

[177] - Dyer AR, Stamler J, Berkson DM, Lindberg HA, Stevens E. High blood-pressure: a risk factor for cancer mortality? *Lancet* 1975; 1(7915): 1051–1056.



[178] - Peeters PH1, van Noord PA, Hoes AW, Fracheboud J, Gimbrère CH, Grobbee DE. Hypertension and breast cancer risk in a 19-year follow-up study (the DOM cohort).

[179] - Armstrong B, Skegg D, White G, Doll R. Rauwolfia derivatives and breast cancer in hypertensive women. *Lancet*. 1976;2:8-12.

[180] - Land CE, Hayakawa N, Machado SG, et al. A case-control interview study of breast cancer among Japanese A-bomb survivors. I. Main effects. *Cancer Causes Control*. 1994;5:157-165.

[181] - Garfinkel L, Hammond EC. Breast cancer and hypertension [letter]. *Lancet*. 1974;2:1381.

[182] - Thompson WD, Jacobson HI, Negrini B, Janerich DT. Hypertension, pregnancy, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1989; 81:1571-1574.

[183] - Labarthe DR, O'Fallon WM. Reserpine and breast cancer. A community-based longitudinal study of 2,000 hypertensive women. *JAMA*. 1980;243:2304-2310.

[184] - Abramov LA. Essential hypertension and breast cancer [letter]. *Lancet*. 1975;1:47.

[185] - de Waard F, Baanders-van Halewijn EA. A prospective study in general practice on breast-cancer risk in postmenopausal women. *Int J Cancer*. 1974;14:153-160.

[186] - Armstrong B, Stevens N, Doll R. Retrospective study of the association between use of rauwolfia derivatives and breast cancer in English women. *Lancet*. 1974;2:672-675.

[187] - PKY Goon, FH Messerli and GYH Lip et al. Hypertension and breast cancer: an association revisited? *Journal of Human Hypertension* (2006) 20, 722-724.

- [188] - Kari Hemminki, Xinjun Li, Jan Sundquist and Kristina Sundquist . Cancer risks in ulcerative colitis patients. *Int. J. Cancer*: 123, 1417–1421 (2008) 2008 Wiley-Liss, Inc.
- [189] - Guide: affection longue durée. Cancer du sein. [20/11/2012], [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201002/ald\\_30\\_gm\\_k\\_sein\\_vd.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201002/ald_30_gm_k_sein_vd.pdf).
- [190] - MATHELIN.C, GAIRARD.B, BRETTE.J.P, RENAUD.R. Examen clinique du cancer du sein. *Encyclopédie Médico Chirurgicale. Gynécologie* ; 1997 ; 865 C10. 11p.
- [191] - Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. *Breast*, 2001; 10: 399–404.
- [192] - MATHELIN C., GAIRARD B., BRETTE J.P, RENAUD R. Examen clinique du cancer du sein EMC, gynécologie 1997 : 1,4,5,7et 8.
- [193] - H. Charaka a,\*, M. Khali a, F. Elaabassi b, S. Elfakir b, M. Zidouh c, C. Nejjari b. Participation des femmes au programme national de détection précoce du cancer du sein au Maroc EPI-CLIN 2015 / *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 63S (2015) S61–S89 P12.11
- [194] - DELM/MS - guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus, 2011 ; 81p.
- [195] - Fondation Lalla Salma PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES CANCERS  
[http://www.contrelecancer.ma/fr/detection\\_precoce\\_action](http://www.contrelecancer.ma/fr/detection_precoce_action)
- [196] - Amel Landolsi, et al. Causes du Retard diagnostique du cancer du sein chez la femme tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. *La Tunisie Médicale* 2010 ; Vol 88 (n 012) : 894-897 ;

- [197] - Ben Abdallah M., Achour N., et al. Cancer du sein en Tunisie : caractéristiques épidémiologiques et tendance évolutive de l'incidence. La Tunisie médicale. La Tunisie Médicale 2009; 87: 417 - 425.
- [198] - Plan national de Prévention et du contrôle du cancer, Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer (ALSC). Etude des stades de diagnostic et des résultats de traitement des cancers au Maroc. Volume 3, 2009: 123p
- [199] - Montella M, Crispo A, D'Aiuto G, et al. Determinant factors for diagnostic delay in operable breast cancer patients. Eur J Cancer Prev. 2001 Feb;10 (1):53-9.
- [200] - Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS and Richards MA: Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer. Br J Cancer 2002, 86:1373-1378.
- [201] - Landolsi A, Gahbiche S et al. Causes du Retard diagnostique du cancer du sein chez la femme Tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. La Tunisie Médicale 2010 ; 88 ( n°012 ) : 894 - 897
- [202] - Burgess CC, Ramirez AJ, Richards MA, Love SB. Who and what influences delayed presentation in breast cancer, Br J Cancer 1998;77(8):1343-8.
- [203] - Hansen RP, Vedsted P., Sokolowski I., Søndergaard J. and Olesen F.- Time intervals from first symptom to treatment of cancer: a cohort study of 2,212 newly diagnosis cancer patients. BMC Health Services Research 2011, 11:284 <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/11/284>
- [204] - Wittekind C, Henson DE, Hutter RV, Sobin LH, editors. TNM supplement. A commentary on uniform use, 2nd edition. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- [205] - Guth U, Singer G, Schotzau A, et al. Scope and significance of non-uniform classification practices in breast cancer with non-inflammatory skin involvement: a clinicopathologic study and an international survey. Ann Oncol 2005;16:1618-23.

[206] - Guth U, Moch H, Herberich L, Holzgreve W. Noninflammatory breast carcinoma with skin involvement: clinical diagnosis is relevant to appropriate classification in the TNM system. *Cancer* 2004;100:470-8.

[207] - CANTIN.J, BOUCHARD.B, CAINES.J et al.

Masse palpable au sein : information et recommandations visant à guider la prise de décisions en présence d'une masse palpable au sein. *J ASSOC MED CAN* • 10 fév. 1998; 158 (3 Suppl)

[208] - CABBAROT. E. Histoire naturelle des cancers du sein.

*Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris) Gynécologie*; 865-A -10, 2000.

[209] - BONADONA G, VERONESI U, BRAMBILLA C. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of 3 centimeters or more. *J Natl Cancer Inst*: 1990,82:1539-45.

[210] - Gülben K, Berberoglu U, Cengiz A, Altinyollar H. prognostic factors affecting locoregional recurrence in patients with stage IIIB noninflammatory breast cancer. *World J Surg* 2007; 31:1724-30

[211] - Yildirim E, Semerci E, Berberoglu U. The analysis of prognostic factors in stage III-B noninflammatory breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000;26: 34-8

[212] - Shen J, Valero V, Buchholz TA, et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast cancer treated with breast conservation therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:854-60.

[213] - Ouakad M. cancer du sein métastatique d'emblée : aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs, à propos de 477 cas. Thèse pour le diplôme d'état de doctorat en médecine. Faculté de Médecine de Tunis. Avril 2010.

[214] - Ahern V, Boyage J, Gebiski V et al. selective mastectomy in the management of locally advanced breast cancer. *Int J Radiation Oncology Phys* 2007; 68: 1010-17.

[215] - Güth W, Huang DJ, Schötzau A, Dirnhofer S, Wight E, Singer G. Breast cancer with non-inflammatory skin involvement: Current data on a underreported entity and its problematic classification. *The Breast journal* 2010;19:59-64.

[216] - Ho M-F, Chang N-Y, Yang FO, et al. Comparison of breast mammography, sonography and physical examination for screening women at high risk of breast cancer in Taiwan *Ultrasound Med Biol* 2002;28(4):415-20.

[217] - Foxcroft, E. B. Evans and A. J. Porter, The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast*, 2004; 13 (4), P: 297-306.

[218] - TRISTANT H, BENMUSSA M, BOKOBSA. J et ELBAZ P. Mammographie et échographie mammaire. Techniques et indications. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-10, 1994, 10 p.*

[219] - TRISTANT H, BENMUSSA M, BOKOBSA J, ELBAZ. P. Diagnostic mammographique et échographique des opacités et des masses mammaires. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie; 810-G-21, 1998, 10 p.*

[220] - American College of Radiology. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS), 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.

[221] - SABINE G, PERRET F, ESPIE M, FRIJA J. Imagerie mammaire et procédures biopsiques pour le diagnostic de cancer du sein. *La Presse Médicale; 2003, Tome 32, n°3.*

[222] - Houssami, L. Irwig, M. Simpson J, M. McKessar, S. Blome Sydney breast imaging accuracy study: comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. *Am J Roentgenol*, 2003; 180 : 935-40.

[223] - M. Boisserie-Lacroix, et al. Échographie du sein : nouvelles approches *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006 ; 34 : 1170-1177

[224] - Tristant H, Benmussa M, Bokobsa J, Elbaz P : Diagnostic des microcalcifications mammaires. EMC, Gynécologie, 810-G-30,1996 ,6p.

[225] - M Boisserie-Lacroix et al. Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ? J Radiol 2004 ; 85 :2135-42

[226] - B. de la Lande et al Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein Immuno-analyse & Biologie spécialisée 2004 ; 19 : 274 278

[227] - BALU C. MAESTRO, CHAPPELLIER C, CARRIER P, DAR COURT J, ETTORE Fet I. RAOUST. Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein. J. Radiologie; 2005, 86, pp: 1649-57.

[228] - Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after mastectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol 2002; 20:4141-4149.

[229] - [www.oncolor.org](http://www.oncolor.org) ESMO 2002

[230] - Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaeli C et al. Indication for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow-up. Breast Cancer Res Treat 1996;37:121-65.

[231] - Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF et al. Routine chest roentgenography in unnecessary in the work-up for stage I and II breast cancer. J Clin Oncol 2000;18:3503-6.

[232] - Ciatto S, Pacini P, Azzini V et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. Cancer 1998;61:1038-40.

[233] - Cox M, Gilliland R, Odling Smee GW et al. An evaluation of radionuclide scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. *Austr NZ J Surg* 1992;32:550-5

[234] - Al-Husaini H, Amir E, Fitzgerald B, Wrighty F. Prevalence of Overt Metastases in Locally Advanced Breast. *Cancer Clin Oncol* 2008; 20: 340-4

[235] - Myers RE, Johnston M, Pritchard K, Levine M, Oliver T. Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *Can Med Assoc J* 2001;164:1439-44.

[236] - Mogavero GT, Fishman EK, Kuhlman JE. Inflammatory breast cancer: CT evaluation. *Clin Imaging* 1992; 16:183-6.

[237] - GROHEUX D, MORETTI JL, BAILLET G et al. Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008 ; 71 : 695-704.

[238] - ROUSSEAU C, DEVILLERS A, SAGAN C et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*, 2006 ; 24 : 5366-72.

[239] - BERRIOLO-RIEDINGERA, TOUZERY C, RIEDINGER JM et al. [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007; 34: 1915-24.

[240] - Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, et al: Fluorine-18 2-deoxyglucose-2-fluoro-Dglucose PET in the preoperative staging of breast cancer: Comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001;28:351-8.

[241] - Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: The referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001; 42:1334-7.

[242] - Van Der Hoven JJ, Krank NC, Hoekstra OS et al. 18F-2- fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1 253-9.

[243] - Bourguet P, Hitzal A, Houvenaeghel G et al. Synthesis bulletin of 2005 surveillance. Clinical practice recommendations: the use of PET-FDG in cancers of the breast, ovary and uterus. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : 385-90.

[244] -. MCDERMOTT GM, WELCH A, STAFF RT et al. Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDGPET. *Breast Cancer Res Treat*, 2007 ; 102 : 75-84.

[245] - SCHWARZ-DOSE J, UNTCH M, TILING R et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F] Fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*, 2009 ; 27 :535-41.

[246] - Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H et al. Positron emission tomography studies inpatients with locally advanced and/or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1470-7.

[247] - Rousseau C, Devillers A, Sagan C et al. Monitoring of early response to néoadjuvante chemotherapy in stage II and III breast cancer by (18F) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006;24:5366-72.

[248] - El-Tamer M, Hussain S, Weedon J et al. Prognoses of T4 breast cancer subsets. *Ann Surg Oncol* 2002;9:340-5.



[249] - M. Boisserie-Lacroix a, M. Asad-Syed a, G. Hurtevent-Labrot a, J. Chopier b .  
Prélèvements mammaires percutanés - 31/08/12 [810-F-10] - Doi :  
10.1016/S0246-1064(12)57305-6 (EMC)

[250] - TRIJANI M, MAC GROGAN G. Anatomie pathologie du sein.  
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 810-B-10, 1998, 16p.

[251] - Jacquemier J, Charaffe-Jauffret E, Mathoulin-Portier MP et al. Quelles  
caractéristiques morphologiques et biologiques pour les cancers du sein  
inflammatoires. Dans : Becue J, Reme JM, Roche H, Hoff J eds. Le sein inflammatoire  
malin, les récurrences locorégionales. Toulouse : Arnette 2000 : 53-61.

[252] - CABBAROT. E. Histoire naturelle des cancers du sein. Encycl. Med. Chir.  
(Elsevier, Paris) Gynécologie; 865-A -10, 2000.

[253] - Parl FF, Richardson LD. The histologic and biologic spectrum of tubular  
carcinoma of the breast. Hum Pathol 1983 ; 14(8):694-698.

[254] - Mitnick JS, Gianutsos R, Pollack AH, Susman M.,Baskin BL, Ko WD et al.  
Tubular carcinoma of the breast : sensitivity of diagnostic techniques and  
correlationwith histopathology. Am J Roentgenol 1999 ; 172 : 319-23.

[255] - Goldstein NS, Kestin LL, Vicini FA. Refined morphologic criteria for tubular  
carcinoma to retain its favorable outcome status in contemporary breast carcinoma  
patients. Am J Clin Pathol 2004 ; 122(5):728-739.

[256] - Oakley GJ, III, Tubbs RR, Crowe J, Sebek B, Budd GT, Patrick RJ et al. HER-2  
amplification in tubular carcinoma of the breast. Am J Clin Pathol 2006 ; 126(1):55-  
58.Imagerie

[257] - Zucali R, Kenda R. Small size T4 breast cancer. Natural history and  
prognosis. Tumori 1981;67: 225-30

- [258] - Guth U, Wight E, Schotzau A et al. Breast carcinoma with noninflammatory skin involvement (T4b): time to abandon an historic relic from the TNM classification. *Cancer* 2005;104:1862-70.
- [259] - Harms K, Wittekind C. Prognosis of women with pT4b breast cancer: the significance of this category in the TNM system. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:38-42.
- [260] - Wieland AW, Louwman MW, Voogd AC, van Beek MW, Vreugdenhil G, Roumen RM. Determinants of prognosis in breast cancer patients with tumor involvement of the skin (pT4b). *Breast J* 2004;10: 123-8.
- [261] - DURAND M. Evaluation des facteurs pronostiques du cancer du sein. *Bull. Cancer*, 1984, 71(4): 331-335.
- [262] - MOÏSE NAMER, HERY M, SERIN D, SPIELMANN M.  
Cancer du sein. Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie (Saint-Paul-de-Vence, 16-18 janvier 2003) Springer Verlag – ISBN 2003 : 2-287-00664-8
- [263] - Guth U, Wight E, Langer I, Schotzau A, Dieterich H, Herberich L, et al. Breast cancer sagittal/horizontal plane location influences axillary lymph node involvement. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:287-91.
- [264] - J Kollias, CW Elston, IO Ellis, JFR Robertson and RW Blamey Early-onset Breast cancer : histopathological and prognostic considerations. *British Journal of Cancer* (1997) 75(9), 1318-1323
- [265] - Chek Siang Foo, David Su, Chee Keong Chong, et al. Breast cancer in young Asian women: Study on survival *J Surg*, 2005; 75 :54-6
- [266] - World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.

[267] - Azria, C. et al. Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art *Cancer/Radiothérapie* 2004 ; 8 (3) : 188-96.

[268] - Mothaffar F. Rimawi et al. A Neoadjuvant, Randomized, Open-Label Phase II Trial of Afatinib Versus Trastuzumab Versus Lapatinib in Patients With Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 15, No. 2, 101-9  
© 2015 Elsevier Inc.

[269] - Penault-Llorca F. et coll, *Ann pathol.* 2002;22:150-157.

[270]. Krak NC, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 Suppl 1 : S103-11.

[271]. Moneer M, et al. preliminary report. *Breast* 2001; 10(3) : 220-4.

[272]. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, et al.

Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery : preliminary results of a randomised trial : S6. *Eur J Cancer* 1994 ; 30A : 645-52.

[273]. De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1:53-9.

[274]. SMITH GA, HENDERSON IC. High dose chemotherapy (HDC) with Autologous bone marrow transplantation (ABMT) for the treatment of breast cancer : the jury is still out. Important advances in oncology 1995. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1995.

[275]. HENNEQUIN C, ESPIE M, MISSET JL, MAYLIN C. La chimiothérapie première permet-elle réellement d'augmenter le taux de conservation mammaire ? *Cancer/Radiothérapie* 8(2004)48-53.

[276]. SMITH I, LIPTON L. Preoperative /neoadjuvant medical therapy for early breast cancer . *Lancet oncol* 2001 ;2 : 561-70.

[277]. CALS L, TCHIKNAVORIAN X, BEEDASSY B. Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo adjuvante : un modèle mal utilisé. *Oncologie*(2004) 6 :158-163

[278]. WOLMARK N, WANG J, MAMOUNAS E.

Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer :

Nine year result from national surgical adjuvant Breast and Bowel Project B 18 (2002) *J Natl Cancer Inst* 30: 96-102.

[279]. MOURET-REYNIER MA, ABRIAL C, et al. Indications, contre-indications, résultats attendus et choix de la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein opérable. *Bull Cancer* 2006 ; 93 (11) : 1121-9

[280]. Hutchins L, Green S, Ravdin P et al. CMF versus CAF with and without tamoxifène in high risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up in low-risk node-negative patients: first results of intergroup Trial INT 0102. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 1a

[281]. Fisher B, Brown AM, Dmitrow NV, Poisson R et al. two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifène-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990;8: 1483-96

[282]. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, et al. Management of Stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer*. 1988;62:2507-2516.

[283]. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2 févr 2005;97(3):188- 194.

[284]. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. juill 1997;15(7):2483- 2493.

[285]. MOURET-REYNIER MA, ABRIAL C, ET AL. Neoadjuvant FEC 100 for operable breast cancer : Eight-year experience at Centre Jean-Perrin. *Clin Breast Cancer* 2004 ; 5 : 303-7.

[286]. PETIT T, WILT M, VELTEN M, MILLION R, RODIER JF, BOREL C, ET AL. Comparative value of tumor grade, hormonal receptors, Ki-67, Her-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 : 205-11.

[287]. CHEVALLIER B, CHOLLET P, MERROUCHE Y, ET AL. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1564-71.

[288]. CURE H, CHARRIER S, FERRIERE JP, ET AL. Chimiothérapie première dans les cancers du sein opérables supérieurs à 3 cm : résultats de 3 protocoles. *Bull Cancer* 1997 ; 84 : 31-4.

[289]. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C et al (1990) Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 82:1539- 1545

[290]. Taucher S, Steger GG, Jakesz R et al (2008) The potential risk of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients—results from a prospective randomized trial of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG-07). *Breast Cancer Res Treat* 112:309-316

[291]. Bensouda Y, Ismaili N, Ahbeddou N et al. Chimiothérapie néoadjuvante par anthracyclines dans le cancer du sein: facteurs prédictifs de réponse. *Gynécol Obstet fertilité* 2011, 39 :81-6.

[292]. S. Chen, L. Huang, Y.Liu, C.M. Chen, J.Wu, Z.M. Shao. The predictive and prognostic significance of pre- and post-treatment topoisomerase II $\alpha$  in anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy for local advanced breast cancer. *EJSO* 39 (2013) 619-626

[293]. SEIDMAN AD, REICHMAN BS, CROWN JP, ET AL. Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer : activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1152-9.

[294]. NABHOLTZ JM, SENN HJ, BEZWODA WR, ET AL. Prospective randomized trial of Docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 1413-24.

[295]. Robidoux A, Buyse M, Buzdar AU, et al: Neoadjuvant chemotherapy with sequential weekly nanoparticle albumin-bound paclitaxel (ABI-007, Abraxane) followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) in locally advanced breast cancer (LABC): A phase II trial of the NSABP Foundation research programs (FRP). *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:S147, suppl, abstr 3068)

[296]. HEYS SD, HUTCHEON AW, SARKAR TK, OGSTON KN, MILLER ID, PAYNE S, ET AL. Aberdeen Breast Group. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer : 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer* 2002 ; 3(Suppl 2) : S69-S74.

[297]. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al (1998) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672-2685.

[298]. Bishop JF, Dewar J, Toner GC et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2355-64.

[299]. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5983e5992.

[300]. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(16):1663.

[301]. Green MC, Buzdar AU, Smith T et al. Weekly (wkly) paclitaxel (P) followed by FAC as primary systemic chemotherapy (PSC) of operable breast cancer improves pathologic complete remission (pCR) rates when compared to every-3-week (Q3wk) P therapy (tx) followed by FAC-Final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; abstr. 135.

[302]. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al. Doxorubicin and paclitaxel ver-sus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer : final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1707-15.

[303]. FINAL RESULTS OF A PILOT STUDY OF PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE (PCR) IN LABC PATIENTS TREATED WITH AC X 4 DOSE DENSE FOLLOWED BY WEEKLY PACLITAXEL X 12 WITH CAPECITABINE .

[304]. Gradishar WJ, Wedam SB, Jahanzeb M et al. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16 : 1297-304

[305]. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mars 2002;20(6):1456- 1466.

[306]. Hutcheon AW, Heys SD, Sarkar TK et al. Docetaxel primary chemotherapy in breast cancer: a five-year update of the Aberdeen trial. *Breast Cancer Treat Res* 2003; 82 (suppl. 1): A11.

[307]. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4165-74.

[308]. Von Minckwitz G, Blohmer J-U, Raab G, Löhner A, Gerber B, Heinrich G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. janv 2005;16(1):56- 63.

[309]. DIERAS V, FUMOLEAU P, ROMIEU G, ET AL. A randomized parallel study of doxorubicin/taxol (AT) and doxorubicine/cyclophosphamide (AC) as neoadjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998 ; 50 : 233 ; (abstract 25).

[310]. Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar AU, et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(8) : 673-80.

[311]. ABRIAL C, VAN PRAAGH I, DELVA R, ET AL. Pathological and clinical response of a primary chemotherapy regimen combining vinorelbine, epirubicin, and paclitaxel as neoadjuvant treatment in patients with operable breast cancer. *Oncologist* 2005 ; 10 : 242-9.

[312]. VON MINCKWITZ G, RAAB G, SCHUETTE M ET AL. Dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy in operable breast cancer : primary endpoint analysis of the Geparduo study. *Proceedings ASCO 2002* (abstract168).



- [313]. VON MINCKWITZ G, RAAB G, CAPUTO A, ET AL.  
Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer : the Geparduo study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2676-85.
- [314]. A. Lal, A. Alidina, I. Vaziri. Aga Khan. A Phase II study of neoadjuvant chemotherapy (NC) with taxotere, adriamycin and cyclophosphamide (TAC) in locally advanced breast cancer (LABC). Hospital University, Medical Oncology, Karachi Pakistan
- [315]. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault SR et al (1999) Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *JCO* 17:3412-3417
- [316]. Yao X, Hosenpud J, Chitambar CR et al (2012) A Phase II study of concurrent docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide as a neoadjuvant chemotherapy regimen in patients with locally advanced breast cancer. *J Cancer* 3:145-151. doi:10.7150/jca.3980
- [317]. Gianni L, Baselga J, Eiermann N et al (2002) First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy on local-regional disease. *Proc ASCO* 21:34a (Abstr. 132).
- [318]. Alvarez A, Rodger J, Brosio C et al (2002) Neoadjuvant chemotherapy for stage III breast cancer: Does the addition of paclitaxel to doxorubicin increase complete response-A single institution non-randomized study. *Eur J Cancer*. 38:S73
- [319]. Rouzier R, Rajan R, Wagner P et al. Microtubule-associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(23):8315-20.)

[320]. Abstract 607, A Tutt.

[http://www.francecancer.net/contenu\\_3int\\_impr.php?num=368](http://www.francecancer.net/contenu_3int_impr.php?num=368)

[321]. D. Hershko, I. Ifergan, S. Davidovich. p27 expression predicts clinical outcome and resistance to doxorubicin treatment in locally advanced breast cancer. 192 Friday, 26 March 2010

[322]. O'Regan RM, Von Roenn JH, Carleson RW, et al. Final results of phase II trial of preoperative TAC in stage III breast cancer. Clin Breast Cancer 2005;6:163-8.

[323]. Gradishar WJ, Wedam SB, Jahanzeb M et al. Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patients with stage III breast cancer. Ann Oncol 2005;16 : 1297-304

[324]. Smith IE, A'Hern RP, Coombes GA, Howell A, Ebbs SR, Hickish TF, et al. A novel continuous infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimen compared with conventional chemotherapy in the neo-adjuvant treatment of early breast cancer: 5 year results of the TOPIC trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. mai 2004;15(5):751-758.

[325]. Bear HD, Tang G, Rastogi P, Geyer CE Jr, Robidoux A, Atkins JN, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 26 janv 2012;366(4):310- 320.

[326]. Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 avr 2010;28(12):2015- 2023.

[327]. Cuppone F, Bria E, Carlini P, Milella M, Felici A, Sperduti I, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. Cancer. 15 juill 2008;113(2):238- 246.

[328]. Steger GG, Galid A, Gnant M, Mlineritsch B, Lang A, Tausch C, et al. Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABCSG-14. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2007;25(15):2012-2018.

[329]. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.

[330]. <http://www.edimark.fr/lettre-cancerologue/inhibiteurs-tyrosine-kinase-cancers-sein-her2>.

[331]. Hurley J, Doliny P, Reis I et al. docetaxel, cisplatin and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1832-8.

[332]. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010;375:377e84

[333]. Gianni L, Eiermann W, Semiglavoz V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer. In: 2013 ACO Annual Meeting; 2013.

[334]. Chang HR, Slamon D, Prati R, Glaspy J, Pegram M, Kass FC, et al. A phase II study of neoadjuvant docetaxel/carboplatin with or without trastuzumab in locally advanced breast cancer: Response and cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24: 10515

[335]. Masataka Sawaki, Hiroji Iwata, Yasuyuki Sato. Phase II study of preoperative systemic treatment with the combination of docetaxel and trastuzumab in patients with locally advanced HER-2-overexpressing breast cancer. *The Breast* 19 (2010) 370-376

[336]. JANETK. HORTON, M.D, JANHALLE, M.D. MADLYNFERRARO, R.N et al. RADIOSENSITIZATION OF CHEMOTHERAPY-REFRACTORY, LOCALLY ADVANCED OR LOCALLY RECURRENT BREAST CANCER WITH TRASTUZUMAB: A PHASE II TRIAL. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 4, pp. 998-1004, 2010 doi:10.1016/j.ijrobp.2009.03.027

[337]. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673-1684.

[338]. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366:2087-106.

[339]. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367(19):1783-91.

[340]. Untch M, Loibl S, Bischoff J, Eidtmann H, Kaufmann M, Blohmer JU, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomized Phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(2):135-44.

[341]. W. Schleich et al. Potential long-term cost savings due to significant clinical benefit of pertuzumab in combination with trastuzumab for the néoadjuvante treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory or early stage breast cancer. 2015

[342]. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, Tseng L-M, Liu M-C, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* janv 2012;13(1):25- 32.

[343]. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 18 févr 2012;379(9816):633- 640.

[344]. Guarneri V, Frassoldati A, Piacentini F, Jovic G, Giovannelli S, Oliva C, et al. Preoperative chemotherapy plus lapatinib or trastuzumab or both in HER2-positive operable breast cancer (CHERLOB Trial). *Clin Breast Cancer* 2008;8(2):192-4.

[345]. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, Geyer Jr CE, Azar CA, Atkins JN, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1183-92.

[346]. Carey LA, Berry DA, Ollila D, Harris I, Krop IE, Weckstein D, et al. Clinical and translational results of CALGB 40601: a neoadjuvant phase III trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer. In: 2013 ASCO Annual Meeting; 2013.

[347]. Rimawi MF, Mayer IA, Forero A, Nanda R, Goetz MP, Rodriguez AA, et al. Multicenter phase II study of neoadjuvant lapatinib and trastuzumab with hormonal therapy and without chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 2 overexpressing breast cancer: TBCRC 006. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1726-31.

[348]. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo H, Sledge G, Koehler M, et al. Randomized study of Lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1124-30

[349]. Bria, E., Carbognin, L., Furlanetto et al. Impact of neoadjuvant single or dual HER2 inhibition and chemotherapy backbone upon Pathological Complete Response in operable and locally advanced breast cancer: sensitivity analysis of randomized trials, *Cancer Treatment Reviews* *Cancer Treatment Reviews*(2014)

[350]. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. Wedam SB, Low JA, Yang SX, et al. 24, 2006, *J Clin Oncol* , pp. 769-77.

[351]. Denise A. Yardley, Eric Raefsky, et al. Phase II Study of Neoadjuvant Weekly nab-Paclitaxel and Carboplatin, With Bevacizumab and Trastuzumab, As Treatment For Women With Locally Advanced HER2 Breast Cancer; *Clinical Breast Cancer*, Vol. 11, No. 5, 297-305 © 2011 Published by Elsevier Inc.

[352]. Priya Rastogi, Marc E. Buyse, Sandra M. Swain, Samuel A. Jacobs et al. Concurrent Bevacizumab with a Sequential Regimen of Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Capecitabine as Neoadjuvant Therapy for HER2 Locally Advanced Breast Cancer: A Phase II Trial of the NSABP Foundation Research Group. *Clinical Breast Cancer*, Vol. 11, No. 4, 228-34 © 2011 Published by Elsevier Inc

[353]. Matteo Clavarezza, Monica Turazza, Enrico Aitini, et al. Phase II open-label study of bevacizumab combined with neoadjuvant anthracycline and taxane therapy for locally advanced breast cancer. M. Clavarezza et al. / *The Breast* 22 (2013) 470-475

[354]. <http://www.remede.org/documents/chimiotherapie-classification-et.html>  
Article rédigé par VÃ©ro Publié le jeudi 23 septembre 2004.

[355]. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(17):1293-305.

[356]. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab concurrent or sequential with an anthracycline-containing or concurrent with an anthracycline-free standard regimen: a randomized phase II study (TRYPHAENA). *Cancer Res* 2011;71(24 suppl.). abstr:S5-6.

[357]. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 17 oct 2002;347(16):1233-1241.

[358]. Poole G, Thigpen J, Vance R, Barber W. Management of women who present with T4 breast cancer. *Am Surg* 2004;70:662-7.

[359]. Ben yousef HM, Saadeddine A, Murshid E et al. the surgical outcome of new adjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *ASCO meeting* 2010;abstract 145.

[360]. Chong HY, Taib NA, Rampal S et al. Treatment options for locally advanced breast cancer: experience in an Asian tertiary hospital. *Asian Pac J cancer Prev* 2010;11: 913-7.

[361]. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: A Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1988;6:261-9.

[362]. Mourali N, Tabbene F, Muenz LR et al. Ten-year results utilizing chemotherapy as primary treatment in non metastatic rapidly breast cancer. *Cancer Invest* 1993;11:363-70.

[363]. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15:137-47.

[364]. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-9.

[365]. Shenkier T, Weir L, Levine M, et al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004; 170:983-94.

[366]. Lerouge D, Touboul E, Lefranc JP et al. cancer du sein localement évolué non inflammatoire traité par association de chimiothérapie et radiothérapie à dose préopératoire : réactualisation des résultats d'une série de 120 patients. *Cancer radiothérapie* 2004;8:155-67.

[367]. Touboul E, Lefranc JP, Blondon J et al. Multidisciplinary treatment approach to locally advanced breast cancer using chemotherapy and radiotherapy with or without surgery. *Rad Oncol* 1992;25; 167-75.

[368]. Pierce LJ, Lippman M, Ben Baruch N et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Rad Oncol Biol Ph* 1992;23:949-60.

[369]. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994;73:362-9.

[370]. McIntosh SA, Ogston KN, Payne S, Miller ID, Sarkar TK, Hutcheon AW, Heys SD. Local recurrence in patients with large and locally advanced breast cancer treated with primary chemotherapy. *Am J Surg* 2003;185:525-31.



[371]. V. Parmar V, Krishnamurthy A, Hawaldar R , Nadkarni MS. Breast conservation treatment in women with locally advanced breast cancer : Experience from a single centre. *Inter J Sur* 2006;4: 106-14

[372]. Cho JH, Park JM, Park HS, et al. Oncologic Safety of Breast-Conserving Surgery Compared to Mastectomy in Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer. *J Surg Oncol*108:531-536, 2013

[373]. S. Agrawal, S. Chattorjee, I. Ghosh, R. Ahmed. RESULTS OF BREAST CONSERVING SURGERY IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER FOLLOWING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY. *Abstracts / 50 (2014) e1-e74*

[374]. Fitzal F, Riedl O, Wutzl L et al. Breast conservation surgery for T3/T4 breast cancer: an analysis of 196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007;103:45-52.

[375]. Angelo Gustavo Zucca Matthes, Gilberto Uemura, Ligia Kerr et al. Feasibility of oncoplastic techniques in the surgical management of locally advanced breast cancer. *International Journal of Surgery* 10 (2012) 500-505

[376]. D.M. Egbeare, L. Cohen, et Al. The safety and efficacy of the sequence of treatments for locally advanced breast cancer patients undergoing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Abstracts / The Breast* 23 (2014) S1-S6

[377]. <http://www.em-consulte.com/article/152226/article/mastectomies-avec-conservation-de-letui-cutane-com>

[378]. T. Lim, R.S. Prabhu, J.M. Switchenko, D. Mister, M.A. Torres. Skin Sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction in Locally Advanced Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy and Postmastectomy Radiation Therapy: Long-Term Oncologic and Patient-Reported Quality of Life Outcomes. *Digital Poster Discussion Abstracts S171; Volume 90Number 1Supplement 2014.*

[379]. M. Sakkary, M. Bassiony, O. Nassar, H. Khalifa, A.M.R. Kama. Skin sparing mastectomy and immediate reconstruction for locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy.

[380]. BUCHOLZ TA, GRIFFIN T, MOE RE, ELLIS GK, LIVINGSTONE RB, PELTON J, ET AL. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:23- 35.

[381]. BUZDARAU, KAN SW, SMITH TL, AMES F, SINGLETARY A, STROM E, ET AL. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control of operable breast cancer. *Cancer* 1993;71: 3680-4.

[382]. HARSTELL WF, RECINE DC, GRIEM KL, MURTHY AK. Delaying the initiation of intact breast irradiation for patients with lymph node positive breast cancer increases the risk of local recurrence. *Cancer* 1995;76: 2497-503.

[383]. LEONARD CE, WOOD ME, ZHEN B, RANKIN J, WAITZ DA, NORTON L, ET AL. Does administration of chemotherapy before radiotherapy in breast cancer patients treated with conservative surgery negatively impact local control. *J Clin Oncol* 1995;13:296-315.

[384]. MEEK AG, PARK TL, WEISS TA, BETHUNEWA. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. *Radiology* 1996;3:615-9.

[385]. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949-55.

[386]. 2. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-8.

[387]. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956-62.

[388]. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220-9.

[389]. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: The missing link. *Radiother Oncol* 2000;55:263-72.

[390]. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-9.

[391]. Liebmann J, Cook JA, Fisher J, Teague D, Mitchell JB. In vitro studies of taxol as a radiation sensitizer in human tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:441-6.

[392]. Mason KA, Kishi K, Hunter N et al. effect of docetaxel on the therapeutic ratio of fractionated radiotherapy in vivo. *Clin Cancer Res* 1999;5:4191-8.

[393]. Formenti SC, Dunnington G, Uzieli B, et al: Original p53 status predicts for pathological response in locally advanced breast cancer patients treated preoperatively with continuous infusion 5-fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1059-68.

[394]. Formenti S, Volm M, Skinner K et al. Preoperative Twice-Weekly Paclitaxel With Concurrent Radiation Therapy Followed by Surgery and Postoperative Doxorubicin-Based Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer: A Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2003;21:864-70.

[395]. Kao J, Conzen S, Jaskowiak N, Song D et al. Concomitant radiation therapy and paclitaxel for unresectable locally advanced breast cancer: results from two consecutive phase I/II trials. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;61:1045-53.

[396]. Vankitaraman R, Ramanam SG, Rajalekshmy R, Sagar TG, Shanta V. Predictors of pathologic response to preoperative chemotherapy and concurrent radiotherapy for locally advanced breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27:e 11545. N15 supplement.

[397]. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gambola-Vignolle C, Saavedra-Perez D et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiation Oncology* 2009;4;24-31.

[398]. Adams S, Chakravarthy B, Donach M et al. preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:723-32.

[399]. Gerlach B, Audretsch W, Gogolin F et al. Remission rates in breast cancer treated with preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2003;179:306-11.

[400]. Roth S.L, Auderetsch W, Bojar H et al. retrospective study of neoadjuvant versus adjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2010; 186:299-306

[401]. Shanta V, Swaminathan R, Rama R, Radhika R. Retrospective analysis of locally advanced noninflammatory breast cancer from Chennai, South India, 1990-1999. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1): 51-8.

[402]. Skinner KA, Dunnington G, Silberman H, Florentine B, Spicer D, Formenti SC. Preoperative 5-fluorouracil and radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1997;174(6):705-8.

[403]. Skinner KA, Silberman H, Florentine B, et al. Preoperative paclitaxel and radiotherapy for locally advanced breast cancer: surgical aspects. *Ann Surg Oncol* 2000;7(2):145-9.

[404]. Formenti SC, Symmans WF, Volm M, et al. Concurrent paclitaxel and radiation therapy for breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 1999;9(2 Suppl.1):34-42.

[405]. O Le Floch. Le traitement conservateur des cancers du sein localement avancés par irradiation exclusive. *Bull Cancer/Radiationtherapie* (1995) 82, 168-172 .

[406]. EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival : an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ; 365 : 1687-717.

[407]. DE LAURENTIIS M, CANCELLO G, ET AL. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer : a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 44-53.

[408]. Valagussa, P., Zambetti, M., Bignami, P., De Lena, M., Varini, M., Zucali, R., Borini, D., Bonadonna, G.: T3B-T4 breast cancer: Factors affecting results in combined modality treatments. *Clin. Expl. Met.* 1: 191-202, 1983

[409]. Hortobagyi, G.N., Spanos, W., et al. Treatment of locoregionally advanced breast cancer with surgery, radiotherapy and chemo-immune therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 643-650, 1983.

[410]. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:36a.

- [411]. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001 : 55 months follow-up. *Breast Cancer Treat Res* 2003 ; 82 (suppl. 1) : A43.
- [412]. Mamounas E, Bryant J, Lembersky BC et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node positive breast cancer: Results from NSABP B-28 [abstract]. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:4.
- [413]. Specht J, Gralow J. neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:222-8.
- [414]. Sikora MJ, Jankowitz R C, Dabbs DJ, Esterreich O. Invasive lobular carcinoma of the breast: patient response to systemic endocrineSteroids 2013 ; 78:568-75
- [415]. SCHINZINGER A. Ueber carcinoma mammae. *Verh. Dtsch. Ges. Chir.* 1889;18:28-9.
- [416]. BEATSON O. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*. 1896;2:104-7.
- [417]. GOLDHIRSCH A, WOOD WC, GELBER RD, ET AL. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007;18:1133-44.
- [418]. WINER EP, HUDIS C, BURSTEIN HJ, ET AL. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for menopausal breast cancer. Status Report 2004. *J Clin Oncol*. 2005;23:619-29.
- [419]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen : Patient-level meta-analysis of randomised trials *Lancet* 2011 ; 378:771-84

- [420]. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Longterm effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial *Lancet* 2013; 381:805–16
- [421]. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer *Breast* 2009 ; 18:122-30
- [422]. Yarnold J.R, Bliss J.M, Earl H. Ovarian ablation in pre-menopausal women with early breast cancer, prescribed 5 years tamoxifen, or tamoxifen plus chemotherapy: Results from the OK NCRI Adjuvant Breast Cancer (ABC) inter - national trial of 2 144 patients. *ASCO* 2004;Abstract 535.
- [423]. Prognostic factors of locally advanced breast cancer patients in Morocco L. Amaadour<sup>1</sup> \*, N. Benaicha<sup>2</sup>, C. Nejari<sup>2</sup>, H. Fatemi<sup>3</sup>, S. Arifi<sup>1</sup>, N. Mellas<sup>1</sup>. *1Medical Oncology, Hassan II University Hospital, Fez, 14th St.Gallen International Breast Cancer Conference / The Breast* 24S1 (2015) S87–S150
- [424]. Locally Advanced Non-metastatic Breast Cancer: Analysis of Prognostic Factors in 125 Patients Homogeneously Treated with a Combined Modality Approach G. Gardin, R. ROSSO, et Al.Conte *European journal of cancer* Vol. 31A, No. 9, pp. 142~1433,1995
- [425]. Prognostic factors of locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant and adjuvant chemotherapy. Akhsan A1, Aryandono T . *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(3):759-61.
- [426]. Overweight and obesity as poor prognostic factors in locally advanced breast cancer patients. Arce-Salinas C1, Aguilar-Ponce JL,et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2014 Jul;146(1):183-8. doi: 10.1007/s10549-014-2977-8. Epub 2014 May 20.