



Année 2018

Thèse N° 228/18

# LE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ (à propos de 172 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/11/2018

PAR

Mlle. BENRAHHAL DOUAE  
Née le 10 Octobre 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein localement avancé-Chimiothérapie néoadjuvante- Chirurgie-  
Délai de prise en charge

JURY

<b>M. MELHOUF MOULAY ABDELILAH</b> .....	PRÉSIDENT et RAPPORTEUR
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
<b>Mme. BOUHAFI TOURIA</b> .....	} JUGES
Professeur agrégé de Radiothérapie	
<b>Mme. FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA</b> .....	
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
<b>Mme. EL RHAZI KARIMA</b> .....	
Professeur agrégé d'Épidémiologie clinique	

# PLAN

<b>Liste des abréviations:</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>14</b>
<b>FICHE D'EXPLOITATION</b> .....	<b>17</b>
<b>RESULTATS ET DISCUSSION</b> .....	<b>22</b>
<b>I. PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE</b> .....	<b>23</b>
I.1 Fréquence.....	23
I.2- Tranche d'âge .....	29
I.3 Origine des malades .....	32
I.4 Antécédents gynéco-obstétricaux .....	34
I-4-1. Ménarches .....	34
I-4-2.Parité .....	37
I-4-3. Age de la première grossesse .....	42
I-4-4.Activité génitale .....	43
I-4-5. Age de la ménopause .....	44
I-4-6. Allaitement .....	45
I-4-7.la prise d'hormones .....	47
a. Contraception orale .....	47
b. Traitement hormonal substitutif .....	50
I-5. Antécédents personnels .....	53
I-5-1.Antécédent de pathologie mammaire.....	53
a. Bénigne .....	53
b. Maligne .....	55
I-6. Antécédents familiaux de cancer .....	58
<b>II. Etude clinique</b> .....	<b>62</b>
II-1.Motif de consultation/Circonstances de découverte .....	62
II-2. Délai de consultation .....	69
II-3.Examen clinique .....	74

II-3-1. Inspection .....	74
a. Sein atteint .....	76
b. Siege .....	77
II-3-2. Palpation .....	78
a. La tumeur .....	78
b. L'état ganglionnaire .....	80
III. CLASSIFICATION .....	83
III-1. Classification TNM .....	83
III-1-1. Tumeur T .....	83
III-1-2. GANGLIONS REGIONAUX (N) .....	86
III-1-3. METASTASES (M) .....	88
IV. ETUDE RADIOLOGIQUE .....	89
IV-1. La mammographie .....	89
IV-2. L'échographie Mammaire .....	93
IV-3. L'imagerie par résonance magnétique .....	95
V. Etude anatomopathologique .....	96
V.1 Nature des prélèvements .....	96
V-2. Résultats des prélèvements histologiques .....	98
V-2-1. Type histologique et Grade .....	98
V-2-1-1 Quelques définitions .....	98
a. Carcinome intraépithélial ou in situ .....	98
b. Carcinome micro-invasif .....	99
c. Carcinome infiltrant avec composante intracanaulaire prédominante :.....	99
d. Carcinome infiltrant .....	99
V-2-1-2. Tumeurs épithéliales non infiltrantes .....	99
a. Carcinome canalaire in situ (CCIS).....	99
b. Carcinome lobulaire in situ (CLIS) .....	101
V-2-1-3. Tumeurs épithéliales infiltrantes .....	102

a.	Carcinome canalaire infiltrant type NOS .....	102
b.	Carcinome lobulaire infiltrant (CLI).....	103
	V-2-1-4. Autres tumeurs malignes du sein .....	104
	V-2-2. Récepteurs hormonaux .....	106
	V-2-3. Marqueurs de prolifération .....	110
	V-2-4. Classification moléculaire .....	110
VI.	Bilan d'extension .....	114
	VI-1. Bilan d'extension standard .....	115
	VI-2. Intérêt de la TDM-TAP.....	118
	VI-3. Intérêt de l'IRM dans le cancer du sein localement avancé.....	120
VII.	Décision thérapeutique .....	121
	VII-1- Chimiothérapie Néoadjuvante .....	121
	VII-1-1. Définition/ Historique .....	121
	VII-1-2. Objectif .....	122
	VII-1-3. Indications .....	124
	VII-1-4. Protocole.....	125
	VII-1-5. Tolérance / Toxicité .....	134
	VII-1-6- Control IRM .....	136
	VII-2. Chirurgie .....	140
	VII-2-1. Particularités des tumeurs du sein localement avancées .....	142
	VII-2-1-1 Indications .....	142
	a. Chirurgie agressive de première intention.....	142
	b. Après traitement d'induction .....	143
	VII-2-1-2 Faisabilité des techniques oncoplastique dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein localement avancé .....	147
	VII-2-1-3 La mastectomie avec conservation de l'étui cutané (MCEC) dans le traitement du cancer du sein localement avancé .....	148
VIII.	Réponse histologique .....	150
	VIII-1. Taille tumorale histologique .....	150

VII-2. Le type histologique et Grade .....	151
VIII-3. Extension locale du carcinome .....	154
VIII-4. Classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante .....	156
IX. Suivi et Pronostic .....	161
IX-1. Radiothérapie.....	161
IX-1-1. Radiothérapie post opératoire.....	163
IX-1-2. Radiothérapie–chimiothérapie concomitante préopératoire .....	165
IX-1-3. Radiothérapie exclusive .....	169
IX-2.Chimiothérapie Adjuvante .....	171
IX-3. Hormonothérapie .....	174
X. EVOLUTION .....	182
X-1. Complications .....	182
X-1-1. Complications Précoces .....	182
X-1-2. Complications Tardives .....	186
X-2. Récidive et Métastases .....	189
X-2-1. Définitions .....	189
XI. SURVIE GLOBALE et FACTEURS PRONOSTIQUES .....	191
CONCLUSION .....	192
RESUMES.....	195
ANNEXES .....	202
BIBLIOGRAPHIE.....	207

### Liste des abréviations:

<b>ACR</b>	: American college of Radiology
<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribo–Nucléique
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>AFSSAPS</b>	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>ALSC</b>	: Association Lalla Salma de lutte contre le Cancer
<b>AMM</b>	: Autorisation de mise sur le marché
<b>ASCO</b>	: American Society of Clinical Oncology
<b>ATCD</b>	: Antécédent
<b>Bcl-2</b>	: B-cell lymphoma 2
<b>BI-RADS</b>	: Breast imaging reporting and data system
<b>BRCA</b>	: Breast cancer
<b>CA 15-3</b>	: Cancer Antigen 15-3
<b>CCIS</b>	: Carcinome canalaire in situ
<b>CCOPGI</b>	: Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative
<b>CGHFBC</b>	: Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer
<b>CISH</b>	: Chromogenic in situ hybridization CISH
<b>CLI</b>	: Carcinome lobulaire infiltrant
<b>CLIS</b>	: Carcinome lobulaire in situ
<b>CNA</b>	: Chimiothérapie néoadjuvante
<b>CRC</b>	: Réponse Clinique complète
<b>CRCR</b>	: Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca
<b>CRO</b>	: Réponse clinique objective
<b>CRSR</b>	: Centre de référence de la santé reproductive

<b>CS</b>	: Cancer du sein
<b>CSLA</b>	: Cancer du sein localement avancé
<b>CT</b>	: chimiothérapie
<b>DNID</b>	: Diabète non insulino-dépendant
<b>ECC</b>	: Congrès européen du cancer
<b>EPIC</b>	: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FISH</b>	: Fluorescence in situ hybridization
<b>HAS</b>	: Haute autorité de santé
<b>HER2</b>	: Human Epidermal Receptor 2
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IGF</b>	: insulin-like growth factor
<b>INO</b>	: Institut national d'oncologie
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>JAMA</b>	: Journal of the American Medical Association
<b>LHRH</b>	: Luteinizing Hormone Releasing Hormone
<b>MCEC</b>	: Mastectomie avec conservation de l'étui cutané
<b>NCCN</b>	: National Comprehensive Cancer Network
<b>NSABP</b>	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
<b>P35</b>	: Tumor protein
<b>PCR</b>	: Réponse pathologique complète
<b>PNPCC</b>	: Plan National de Prévention et de Contrôle du Cancer
<b>PTEN</b>	: Phosphatase and tensin homolog
<b>QIE</b>	: Quadrant inféro-externe
<b>QII</b>	: Quadrant inféro-interne



---

<b>QSE</b>	: Quadrant supéro–externe
<b>QSI</b>	: Quadrant supéro–interne
<b>RCH</b>	: Rectocolite hémorragique
<b>RCR</b>	: Registre des Cancers de Rabat
<b>RE</b>	: Récepteurs Oestrogéniques
<b>RECRAB</b>	: Registre des cancers de Rabat
<b>RH</b>	: Récepteurs Hormonaux
<b>RLR</b>	: Récidive locorégionale
<b>RP</b>	: Récepteurs Progestéroniques
<b>RT</b>	: Radiothérapie
<b>SBR</b>	: Scarf Bloom Richardson
<b>SEL</b>	: Serum estrogen levels
<b>SG</b>	: Survie Globale
<b>SISH</b>	: Silver enhanced in situ Hybridization
<b>SOR</b>	: Standards, Options et Recommandations
<b>SSE</b>	: Survie Sans Evènement
<b>SSM</b>	: skin–sparing mastectomy
<b>SSM</b>	: Survie Sans Maladie
<b>SSP</b>	: Survie Sans Progression
<b>SSR</b>	: Survie sans récurrence
<b>SSRLR</b>	: survie sans récurrence locorégionale
<b>SUV</b>	: Standard Uptake Value
<b>TEP</b>	: Tomographie par Emission de Positons
<b>TEPDFDG</b>	: Tomographie par Emission de Positons au 18–Fluoro–Deoxy–Glucose
<b>THS</b>	: Traitement hormonal substitutif
<b>UICC</b>	: 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] :

- A. 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.
- B. 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)
- C. 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.
- D. 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) 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 était 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.

Les objectifs de notre travail sont les suivants :

- Spécifier le profil épidémiologique du cancer du sein localement avancé au niveau du service de gynéco-obstétrique 2 au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.
- Préciser la particularité immunohistochimique du cancer du sein localement avancé.
- Evaluer la réponse thérapeutique et suivre l'évolution des malades.
- Mettre le point sur les causes du retard de la prise en charge.
- spécifier les causes responsables du retard de la prise en charge.
- Déterminer les facteurs pronostiques du cancer du sein localement avancé.
- comparer les résultats de notre étude avec les résultats des pays du monde arabe et des pays occidentaux.

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique portant sur 172 patientes porteuses d'un cancer de sein localement avancé et traitées au service de gynécologie et obstétrique de l'hôpital universitaire Hassan II de Fès sur une période de 03 ans allant du premier Janvier 2015 au 30 Décembre 2017.

Les objectifs de notre étude sont :

- Spécifier le profil épidémiologique du cancer du sein localement avancé au niveau du service de gynéco-obstétrique 2 au centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.
- Préciser la particularité immunohistochimique du cancer du sein localement avancé.
- Evaluer la réponse thérapeutique et suivre l'évolution des malades.
- Mettre le point sur les causes du retard de la prise en charge.
- Déterminer les facteurs pronostiques du cancer du sein localement avancé.
- comparer les résultats de notre étude avec les résultats des pays du monde arabe et des pays occidentaux.

L'étude a inclus aussi bien les patientes métastatiques et non métastatiques.

Par ailleurs, les patientes 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.



- Traitée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès
- ❖ Critères d'exclusion :
  - Un traitement préalable pour un cancer du sein notamment une tumorectomie
  - 1ere consultation pour une rechute locorégionale d'un cancer du sein non documenté.
  - Cancer du sein chez l'homme.

Le recueil des données a été fait à l'aide d'une fiche d'exploitation :

## FICHE D'EXPLOITATION

### ↪ Identité :

N dossier :            IP :                            Nom :

### ↪ Profil Epidémiologique :

· Âge :    ans

· Origine des malades :  Rural             Urbain

### Antécédents :

· Antécédents gynéco-obstétricaux :

Ménarches :

Parité :     Nullipare     Paucipare ( $\leq 2$ )             Multipare ( $\geq 3$ )             Grande  
multipare ( $>6$ )

Âge de la première grossesse :    ans

L'activité génitale :  Active             Ménopausée

Si ménopause, âge de la ménopause :

L'allaitement :             Au sein             Artificiel

La prise d'hormones :

OP     DIU     Ligature section des trompes     Aucun

- THS :     Oui  Non

· ATCD : Personnels : \* Gynécologiques :

+Mastopathies

Oui     Non

Si oui :     Bénigne             Maligne

+Pathologies ovariennes :     Oui     Non

+Pathologies utérines :     Oui     Non

Antécédents Familiaux de cancer du sein :     Oui     Non

Si oui ;\* Lien parenté :

Mère    Sœur    Tante    Cousine    Nièce    Autre

↳ **Etude clinique:**

· Circonstances de découverte :    Nodule    Modification cutanée

Ecoulement mamelonnaire    Mastodynie    Autre

· Délai de consultation :    mois

· Etiologies du retard diagnostic :

Sein atteint :    droit    gauche    bilatéral

Siège de la tumeur :

QSE    QSI    QIE    QII    Retro-aréolaire    Localisation totale

Prolongement axillaire

Caractéristiques de la tumeur :

+Taille de la tumeur :    cm

+Fixité de la tumeur :

Mobile    Fixée à la peau    Fixée à la paroi thoracique    Fixée aux 2 plans

cT :     T4a    T4b    T4c    T4d

Les ADP :

+ Axillaires :    0    1    2    3

+Sus claviculaires :    présentes    absentes

↳ **Etude radiologique:**

La Mammographie :    Opacité stellaire    Microcalcifications    Opacité

bien limitée    Epaississement cutané    Atteinte du mamelon   

Rétraction cutanée    Autre

ACR :

L'échographie mammaire :

Images hypoéchogènes       Images hypoéchogènes avec atténuation postérieure non concluante       Autre

↳ **Etude Histologique :**

Prélèvements :       Microbiopsie       Autre

Grade SBR :  I    II    III

Emboles vasculaires :  Oui    Non

Récepteurs Hormonaux :

RE :    Positif       Négatif

RP :    Positif       Négatif

HER2 :    Positif       Négatif

Marqueurs de Prolifération :

Ki67 :    Faible (<15%)       Modéré (15–30%)       Elevé (>30%)

Classification Moléculaire :

Luminale A    Luminale B    HER2+       TN( triple négatif)

↳ **Bilan d'extension:**

\* Radio thorax :       Normale       Métastatique       Non faite

\* Echographie abdominale :  Normale       Métastatique       Non faite

\*TDM–TAP :       Normale       Métastatique       Non faite

\* Scintigraphie osseuse :  Normale       Métastatique       Non faite

↳ **La décision thérapeutique:**

· Chimiothérapie néoadjuvante :       Oui       Non

Nombre de cures :

Protocole :    FEC100       DOCETAXEL       AC60       HERCEPTINE

PACLITAXEL       DECAPEPTYL       Autre

Tolérance / Toxicité :

Décès toxique : Oui Non

Réponse clinique : Oui Non

Control IRM :  Normal Pathologique  Non fait

· Chirurgie :

Intervention type PATEY : Oui  Non

Mastectomie de propreté : Oui  Non

Curage axillaire : Oui Non

↳ **Etude anatomopathologique de la pièce opératoire :**

Taille tumorale histologique :            cm

Type histologique : le même lors de la biopsie Stérilisation tumorale

Autre

Limites d'exérèse : saines économiques tumorale

Si limite tumorale, reprise : oui non

Réponse histologique :

Grade CHEVALIER : 1 2 3 4

Grade SATALOFF : TA TB TC TD

↳ **Suivi et pronostique :**

- Radiothérapie :
- Chimiothérapie adjuvante :
- Hormonothérapie :
- Thérapie ciblée :

↳ **Évolution :**

- Récidive :
- Métastase :
- Décès :
- Survie :

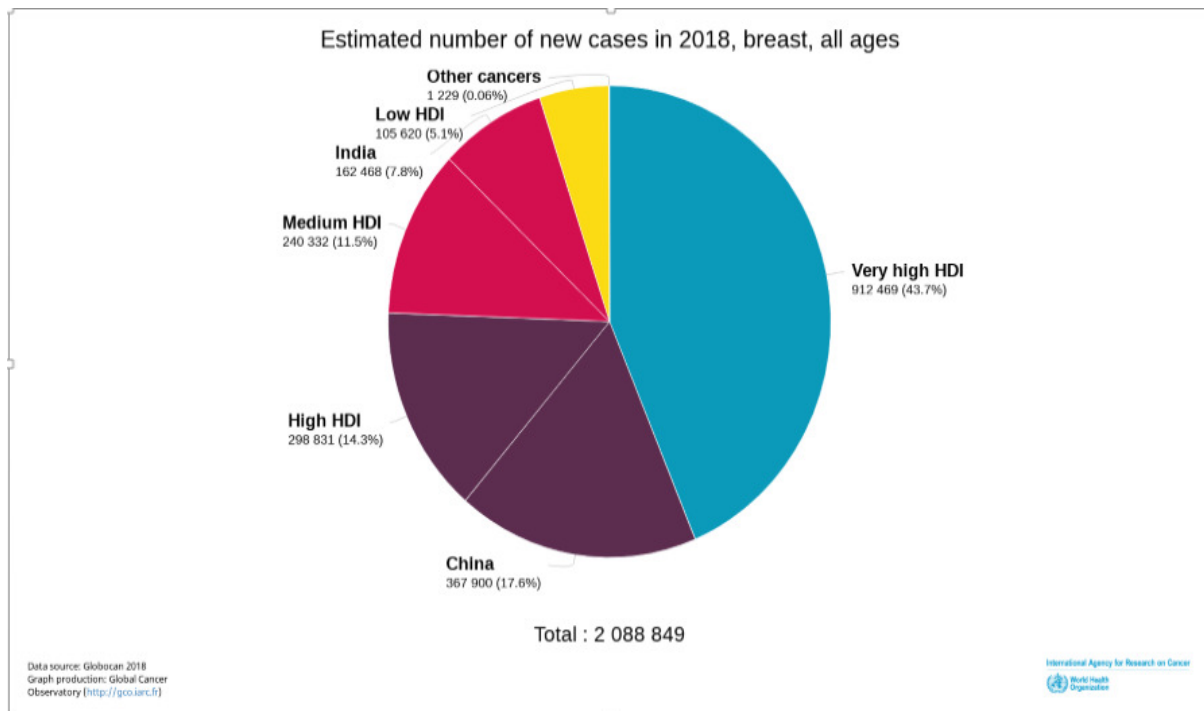
# RÉSULTATS ET DISCUSSION

## I. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE :

### I.1 Fréquence

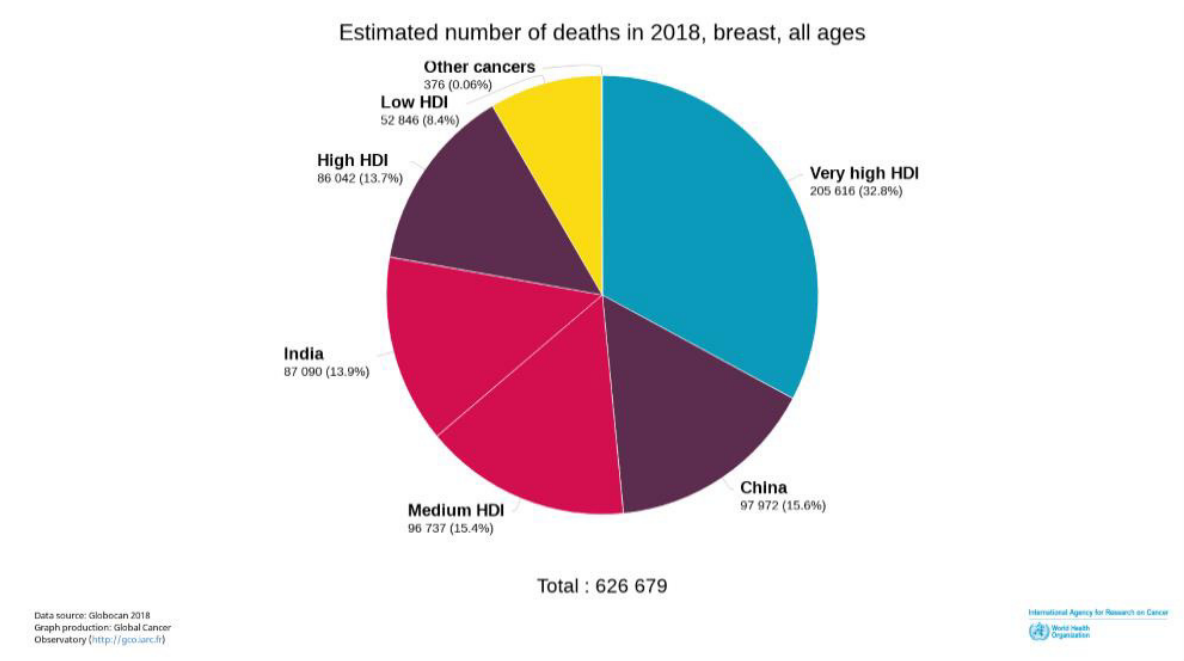
Le cancer du sein est l'affection maligne la plus fréquente chez la femme avec plus d'1.6 million de cas dans le monde chaque année. Il représente, selon les statistiques mondiales de 2018, 27.8 % de l'ensemble des nouveaux cancers féminins, alors qu'il représentait 22,5% des cas chez la femme en 2010. 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]



**Figure 01: Estimation du nombre de nouveau cas de cancer du sein dans le monde en 2018**





**Figure 02: Estimation de la mortalité liée au cancer du sein dans le monde**

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].

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquemment observé chez les femmes en France, comme dans l'Union européenne et aux États-Unis. Le nombre de cas observés chaque année a tendance à diminuer depuis 2005, même si cette maladie reste la première cause de décès par cancer chez les femmes en 2012. S'il est dépisté à un stade précoce, la survie à 5 ans est de 99%. Nombre de nouveaux cas estimés de cancer du sein en 2015 : 54 062.

Âge moyen au diagnostic en 2012 est de 63 ans. Près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans. Le Nombre de décès par cancer du sein estimés en 2015 : 11 913.[10]

Aux USA, environ 1 dans 8 femmes comportent un risque de vie de cancer invasif du sein. En 2011, des 230.480 on s'est attendu à ce que cas neufs environ du cancer invasif du sein soient diagnostiqués chez les femmes aux États-Unis, avec 57.650 cas neufs de cancer du sein (in situ) non envahissant. De plus, on s'est attendu à ce qu'environ 39.520 femmes aux États-Unis meurent en 2011 du cancer du sein.[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 Algérie ,7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année ce qui représente 18.75% des cancers diagnostiqués chaque année [12]

En Tunisie, à l'instar de la plupart des pays en voie de développement, l'incidence du cancer du sein chez la femme est en augmentation. En effet d'après le registre des cancers 1999–2003, le risque de cancer du sein est en augmentation de 80% entre 1999 et 2024, soit en 25 ans [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

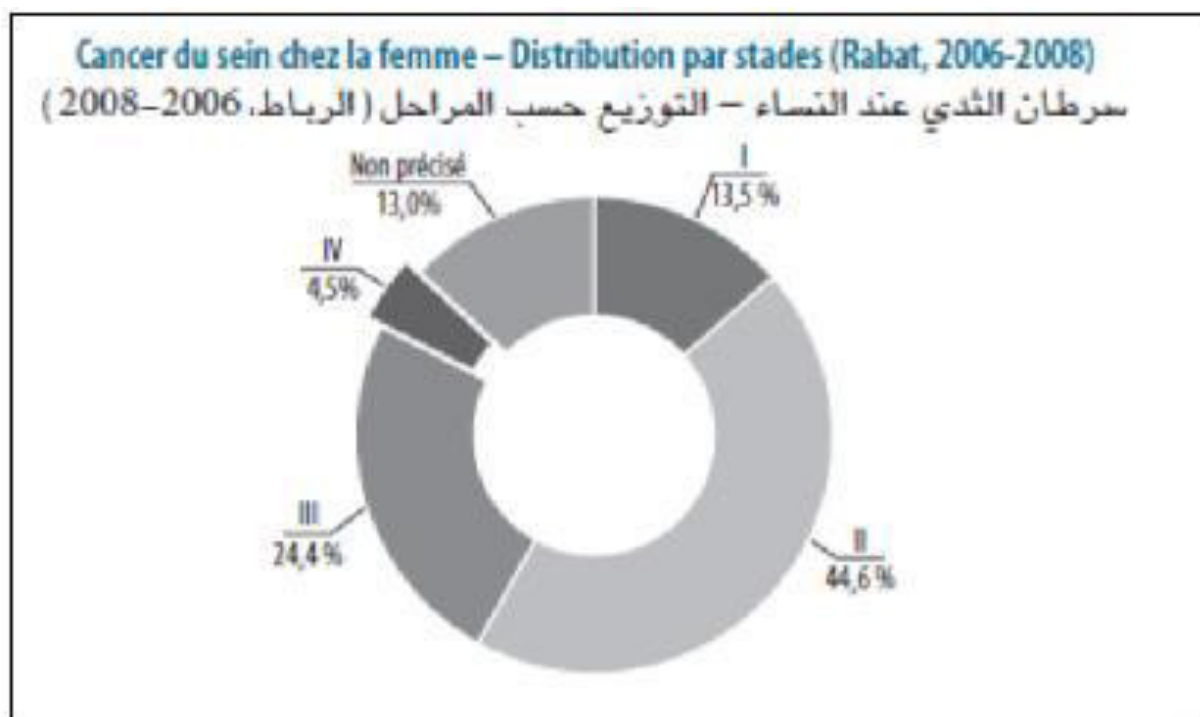
sein comme étant toujours le premier cancer de la femme avec 662 cas enregistrés représentant 34,3% de l'ensemble des cancers féminins pour les années 2005–2007 (2119 nouveaux cas) [13][17] . La mise à jour de 2012 du CRCR (Registre des Cancers de la Région Du Grand Casablanca) et RCR (Registre des Cancers 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 trouvé 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 cancer du sein localement avancé 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 03 : Cancer du sein chez la femme – Distribution par stades (Rabat, 2006–2008) [29]**

Le cancer du sein localement avancé 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].

## I.2- Tranche d'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 produit 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 51 ans (25–80 ans) avec une médiane de 49 ans, plus proche de 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

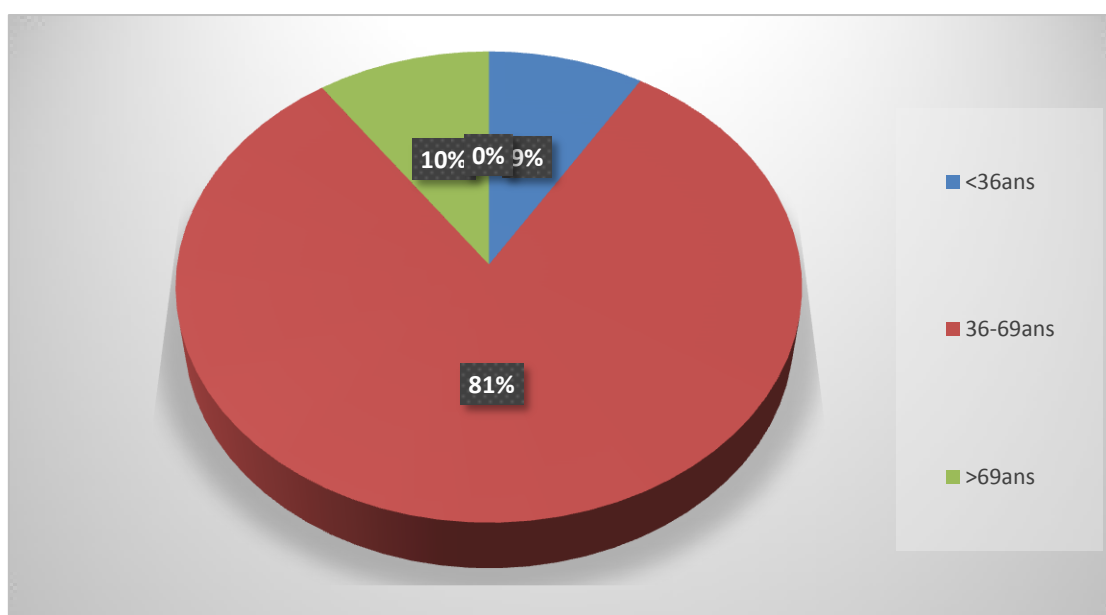
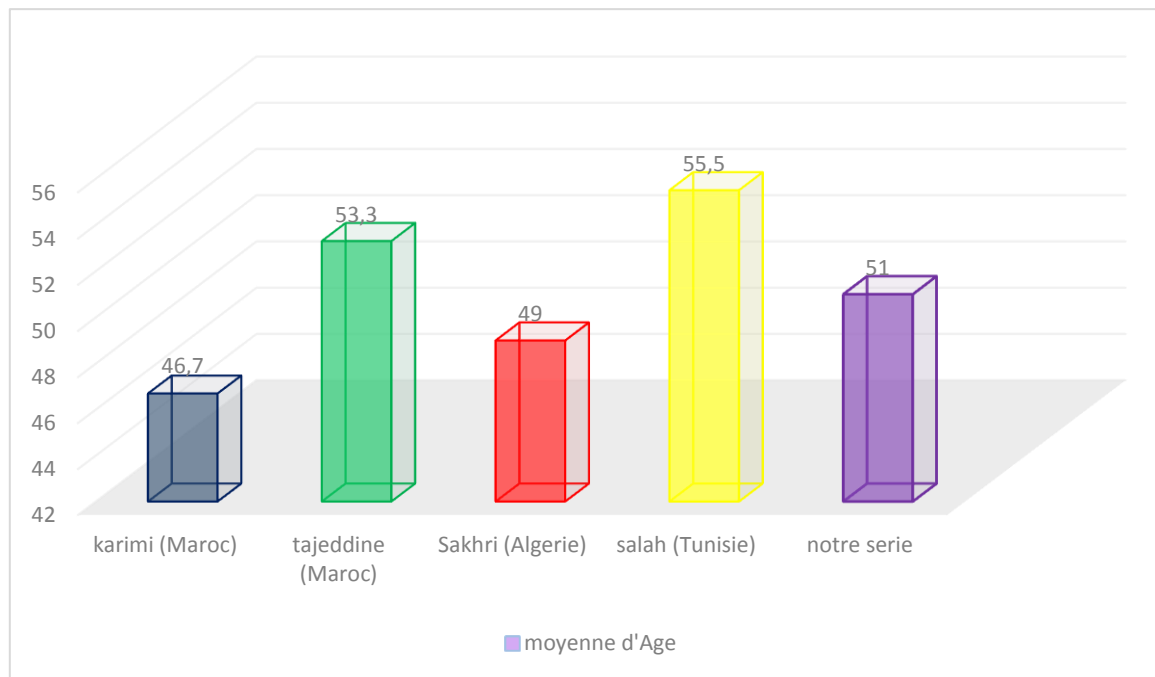


Figure 04: Répartition des patientes par tranches d'âge dans notre série

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 proche de celle rapportée par les différentes séries sur le cancer du sein localement avancé que ça soit au Maroc ou en Algérie, mais beaucoup plus jeune que la moyenne en Tunisie:

- ↪ 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)
- ↪ en Algérie : série de Sakhri (centre d'oncologie de tizi ouzou) [38] où l'âge moyen était de 49 ans, ce qui correspond à l'âge de diagnostic des différents registres Algériens [39].
- ↪ 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) [40].



**Figure 05: Age moyen au moment du diagnostic du cancer du sein localement avancé comparé à d'autres séries**

Il est en revanche inférieur de 09 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**

<u>Etude</u>	<u>Age moyen</u>
France [41]	60 ans
Etas Unis [10]	60 ans
Registre de Casablanca [17]	49,5 ans
Registre de Rabat [29]	50,7 ans
Notre série	51 ans



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 (40,7%) était inférieur à celui des patientes d'origine citadine (59,3%).

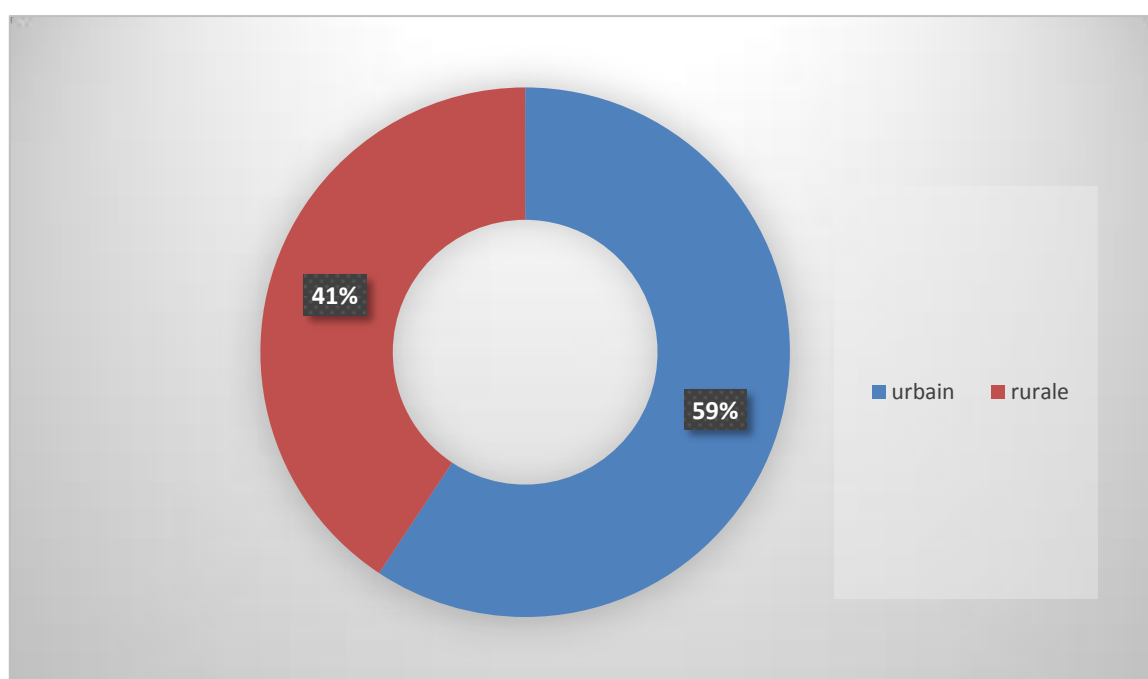


Figure 06 : origine des malades dans notre série

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].

Cette petite différence 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].

Les femmes rurales ont moins l'accès au dépistage préventif chose qui 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 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 [47].

##### **I-4-1. Ménarches :**

Dans notre série, l'âge moyen lors des premières règles était de 12,7 ans. Chez 65,7% des patientes avaient une ménarche précoce (avant 12ans), Tandis que 1,7% des patientes avaient une puberté tardive (après 16 ans).

Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles sont survenues tôt plus le risque est augmenté [48]. Il semble que les premières années d'installation de la vie reproductive soient tout à fait importantes dans la genèse du cancer du sein.

Il faut toutefois noter :

- que l'âge des premières règles a varié au cours des décennies ;
- qu'il est parfois difficile de faire dater rétrospectivement avec précision cet âge pour la grande majorité des patientes ;
- qu'il existe au plan international une assez bonne corrélation entre âge aux premières règles et incidence du cancer du sein. Clavel-Chapelon a repris l'évolution de l'âge de survenue des premières règles dans la cohorte de la MGEN et a observé un rajeunissement dans l'âge de survenue des premières règles entre les femmes nées en 1930 et celles nées en 1950 (13,2 versus 12,6 ans), et a également retrouvé que les femmes nées en 1950 étaient réglées régulièrement plus tard que celles nées à la fin des années 1920 [49]. Les différences observées en fonction de ce critère ne sont pas, en tout état de cause, très importantes et ce facteur semble relativement marginal si l'on ne tient pas compte des extrêmes. Des études ont essayé de quantifier le risque lié à ce facteur. Hsieh [50] a retrouvé que pour chaque délai de 2 ans dans l'installation des règles, le risque de cancer du sein était diminué de 10 %. Kvale [48], en Suède, a noté une augmentation du risque de 4 % par an en fonction de la précocité de l'âge des premières règles. Brinton [51] retrouve une diminution du risque de 23 % lorsqu'il compare les femmes qui ont été réglées après 15 ans à celles qui l'ont été avant 12 ans.

Cet effet est noté par la majorité des auteurs à tout âge aussi bien pour les cancers survenant avant qu'après la ménopause. Cependant, Kampert [52] et Negri [53] n'ont retrouvé ce facteur de risque que pour les cancers du sein survenant avant la ménopause mais il peut s'agir d'un biais lié à la plus grande difficulté de faire préciser l'âge des premières règles aux femmes âgées.

Certaines études récentes ne retrouvent aucune relation entre âge de survenue des premières règles et le risque de cancer, peut-être en raison d'un effectif insuffisant et en raison de faibles différences dans l'âge de survenue.

Une explication donnée a été que les jeunes filles réglées tôt présentaient des cycles anovulatoires pendant de nombreuses années, cycles pendant lesquels l'exposition aux estrogènes n'était donc pas contrebalancée par les progestatifs. Cette hypothèse est cependant loin d'être admise puisque certains ont trouvé au contraire que les patientes qui avaient des cycles anovulatoires présentaient un risque de cancer du sein inférieur à celui des patientes réglées régulièrement. De nombreux auteurs pensent que des règles précoces sont en fait associées à des cycles ovulatoires précoces. Le même argument a été avancé pour ceux qui ont observé une moindre incidence de cancer du sein chez les sportives que chez les autres femmes [54, 55]. Garland, dans l'étude des infirmières américaines, retrouve que ce sont les femmes qui ont les cycles les plus longs et les plus irréguliers qui sont le moins à risque de développer un cancer du sein (RR = 0,41 ; IC : 0,18– 0,93) et évoque l'hypothèse que la réduction de l'exposition à des cycles ovulatoires a un effet protecteur vis-à-vis du cancer du sein, ce qui avait déjà été rapporté par den Tonkelaar en 1996. MacMahon [56] propose que l'élévation du risque soit liée à une longue durée d'exposition aux estrogènes, du fait des règles précoces, à une période du développement mammaire sensible aux différents carcinogènes. Il ne retrouve pas d'association avec le caractère ovulatoire ou non des cycles.

Adami [57] suggère que les facteurs liés au début de la puberté ne constituent pas des facteurs de risque indépendants mais sont en fait associés à des facteurs environnementaux tels que l'alimentation dans l'enfance. Kvale [58] note que l'âge des premières règles est lié aux conditions socio-économiques pendant l'enfance et que

c'est cet environnement de l'enfance qui est peut-être corrélé à une augmentation du risque ultérieur de cancer du sein.

En France, les données de la cohorte de la MGEN montrent un RR à 0,84 (0,70–1,02) pour les femmes ayant eu leurs premières règles à 15 ans et plus par rapport à celles les ayant eu avant 12 ans, avec 3 % de réduction du risque par an :  $RR = 0,97$  (0,93–0,99) [57]. Ce surrisque est surtout observé pour les cancers survenant avant la ménopause avec une réduction de 7 % par an ( $p < 0,05$ ). Dans une revue de 21 études sur le même sujet Clavel–Chapelon [59] avait retrouvé des données similaires avec une diminution du risque de 9 % (7–11 %) pour chaque année supplémentaire dans l'âge de survenue des premières règles pour les cancers survenant avant la ménopause et de 4% (2–5 %) pour ceux survenant après la ménopause.

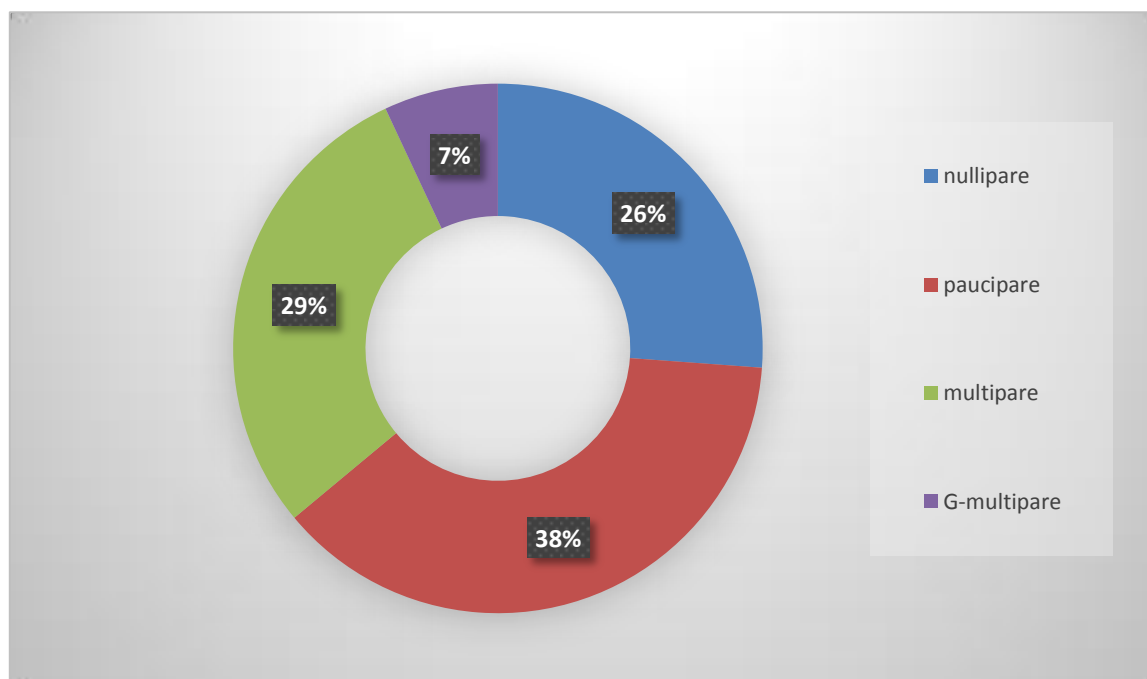
Colditz [60], chez les patientes avec antécédents familiaux de cancer du sein, ne retrouve pas d'effet délétère lié à des premières règles précoces à la différence de ce qu'il observe chez les femmes sans antécédent.

En conclusion : des premières règles précoces semblent induire un surrisque de cancer du sein, l'explication biologique est encore discutée et sans doute difficile à résoudre en raison de très nombreux facteurs confondants nécessitant un nombre important de femmes pour aboutir à une réponse non discutable.

#### **I-4-2. 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 [47]

Dans notre étude, parmi les 172 patientes recensées, 45 femmes étaient nullipares soit environ 26,20%, les paucipares ( $\leq 2$  pares) ont constitué la majorité avec un taux de 37,80 %. 50 femmes étaient multipares ( $\geq 3$ ) soit environ 29,10 % Les 12 autres femmes étaient des grandes multipares ( $>6$ ) soit environ 7%.



**Figure 07 : répartition des patientes en fonction de la parité**

Selon la littérature, les femmes nullipares ou paucipares ont un risque de développer un cancer du sein plus élevé que les multipares [58]. 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 [58].

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 [47].

Le nombre d'enfants, ce d'autant que la patiente les a eus jeune, semble également avoir un rôle protecteur. Le RR pour cinq grossesses menées à terme est de 0,5 par rapport à une nulliparité et également par rapport à une ou deux grossesses menées à terme [62,65,66]. Rosero-Bixby [65] rapporte une diminution du risque de 9% pour chaque grossesse supplémentaire et ceci en tenant compte de l'âge à la première grossesse. Certains cependant retrouvent comme facteur de risque le fait d'avoir un enfant après 38 ans et ce quel que soit le nombre d'enfants antérieurs.

Les études concernant les fausses couches spontanées ou provoquées étaient contradictoires. Pike [68] avait retrouvé un risque augmenté en cas de fausse couche pendant le premier trimestre de la grossesse si elle était survenue avant une première grossesse menée à terme. Ce résultat n'avait pas été confirmé par une large étude suédoise [69] portant sur 49 000 femmes ayant avorté et démontrait un RR de 0,8 (IC : 0,58-0,99), ni par une étude cas-témoins regroupant six centres italiens et menée par Tavani [70]. Enfin, une étude de cohorte scandinave ne retrouvait également pas d'augmentation du risque [71]. Une méta-analyse a donc été effectuée et publiée dans le Lancet en 2004 portant sur 53 études. Elle n'a pas retrouvé de risque augmenté : RR = 0,98 (0,92-1,04) pour les fausses couches spontanées et RR = 0,93 (0,89-0,96) pour les interruptions de grossesse [72]. Dans l'étude EPIC portant sur 4 805 patientes il n'y a pas non plus d'augmentation du risque lié à l'avortement : RR = 0,95 (0,87-1,03) ni aux fausses couches spontanées : RR = 1,07 (0,99-1,14) [73].

Il faut noter cependant que Parazzini [74] et Andrieu [75] ont retrouvé une augmentation du risque de survenue de cancer du sein liée à l'avortement chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Andrieu a regroupé six études cas-témoins et retrouve un risque ayant tendance à augmenter avec le nombre d'avortements, le risque le plus important semblant lié à un avortement survenant



avant la première grossesse à terme (RR : 2,7 [1,6–4,6]). L'hypothèse avancée est qu'un avortement qui survient généralement pendant le premier trimestre au moment où les cellules mammaires sont les plus indifférenciées empêche leur différenciation ultérieure et les laisse plus vulnérables à l'action des carcinogènes. Cependant Friedman [76] n'a pas retrouvé de lien entre les fausses couches spontanées et le risque de cancer du sein chez les femmes mutées. Dans cette étude il a été observée une réduction du risque en cas d'interruption de grossesse chez les femmes présentant une mutation BRCA2 : OR = 0,36 (0,16–0,83) pour deux interruptions ou plus. Ce rôle « protecteur » de la grossesse est en fait un rôle protecteur pour les cancers survenant après la ménopause. En revanche, est observée avant 40 ans et immédiatement après une grossesse une petite élévation du risque [69]. Bruzzi [66] a retrouvé que le risque de cancer du sein est augmenté pendant 10 ans après une grossesse avec un RR de 2 à 3 dans les 3 premières années suivant une naissance. Lambe [77] a également retrouvé cette élévation transitoire du risque avec secondairement un effet protecteur. Adami [57] n'a pas en revanche retrouvé d'élévation du risque immédiatement après une grossesse. Certains ont émis l'hypothèse que l'élévation des taux d'estradiol et de progestérone associée à la grossesse exerçait un effet délétère immédiat qui faisait place après 10 ans à un effet protecteur de la grossesse [78]. La grossesse exercerait un effet protecteur à long terme en raison de la différenciation qu'elle entraîne au niveau de la glande mammaire, la rendant moins sensible à l'action des carcinogènes. Une longue période d'immaturité, c'est-à-dire une longue période avant une première grossesse, faciliterait donc l'action des carcinogènes [79]. L'augmentation de la fréquence des cancers du sein observée juste après une grossesse serait en revanche liée à une stimulation hormonale de la croissance tumorale de cancers déjà existants [77].

Ces notions ne semblent pas confirmées en cas d'antécédent familial de cancer du sein : Haile [80] a mené une étude cas-témoins chez des patientes préménopausées ayant eu un cancer du sein bilatéral, population où le risque génétique est plus fréquent qu'en population tout venant ; il retrouve chez les patientes avec des antécédents familiaux un risque diminué en cas de nulliparité (OR : 0,2 [0,1-0,8]) ou de grossesse tardive. De même, Colditz [55] pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, ne retrouve pas d'effet protecteur d'un jeune âge lors de la première grossesse, ni d'effet protecteur lié aux grossesses multiples. Au contraire, il conclut à une augmentation du risque de cancer du sein par une première grossesse chez ces patientes ayant des antécédents familiaux, cette élévation du risque persistant jusqu'à un âge de 70 ans. Johannsson [81] a rapporté une plus grande association de cancer du sein survenant pendant la grossesse en cas de mutation BRCA1 ou BRCA2 (OR = 4,46 ; IC : 1,95-10,2) et Jernström [82] retrouve que les patientes qui ont une mutation BRCA1 ou BRCA2 authentifiée ont un risque majoré de cancer du sein en cas de grossesse : OR = 1,71 (IC : 1,13-2,62). Le risque semble augmenter avec le nombre de grossesses et ne diminue pas avec le temps. Kotsopoulos [83] ne retrouve également pas d'effet protecteur à une grossesse précoce en cas de mutation BRCA, Cullinane [84] avait retrouvé une action différente entre les femmes ayant une mutation BRCA1 ou BRCA2 : peu d'effet de la grossesse par rapport au risque en cas de mutation BRCA1 : OR = 0,94 (0,75-1,19), un risque accru de cancer du sein pour deux grossesses et plus par rapport à une nullipare en cas de mutation BRCA2 : OR = 1,53 (1,01-2,32). Cependant Milne, Andrieu et Antoniou retrouvent un effet protecteur de la grossesse identique à celui observé chez les femmes non mutées. Ces différences dans les résultats sont très probablement liées à des problèmes méthodologiques [85-87]

**I-4-3. 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. Plus l'âge de la première grossesse est jeune, plus cela protège contre le développement du cancer du sein plus tard dans la vie.

Dans notre série, 83,4% des patientes ont eu leur première grossesse avant 30 ans, avec un âge moyen de 23 ans. Une grossesse tardive (>30 ans) a été observée chez 21 patientes soit environ 16,5% des cas.

**Tableau 02: 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
<30 ans	106	61,6%
≥30 ans	21	12,2%
Total	127	73,8%

Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein. Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans. MacMahon [56] a montré que par rapport à une nullipare le RR de cancer du sein pour une femme ayant eu sa première grossesse à terme avant 20 ans est de 0,5. Le risque est plus important chez les femmes ayant eu une première grossesse après 35 ans que chez les nullipares (RR = 1,2). La grande majorité des études ultérieures ont confirmé ces données [63,72]. Plus récemment l'étude de Layde [62] et la méta-analyse d'Ewertz [63] ont conclu qu'une femme qui avait présenté sa première

grossesse après 35 ans avait un RR de 1,5 par rapport à une femme qui l'avait présentée à 20 ans. Trichopoulos [64] retrouve une élévation du risque de 3,5 % pour chaque année supplémentaire à l'âge à la première grossesse. Il retrouve également un rôle de l'âge lors des grossesses ultérieures, cependant moindre avec une augmentation du risque de 0,9 % par année d'élévation.

Clavel-Chapelon confirme ces données avec la cohorte de la MGEN et retrouve un effet protecteur d'une première grossesse précoce par rapport aux grossesses tardives. En cas de première grossesse après 30 ans, elle retrouve un RR à 1,63 (1,12–2,38) pour les cancers du sein survenant avant la ménopause et de 1,35 (1,02–1,78) pour ceux survenant après la ménopause. Elle ne retrouve un effet protecteur des grossesses multiples que pour les cancers survenant après la ménopause [54]. Une méta-analyse de 47 études a été publiée en 2002 [91]. Elle conclut que le risque diminue de 7 % (IC : 5–9) ( $p < 0,0001$ ) pour chaque naissance (en dehors de la réduction de risque liée à l'allaitement). Plus la femme est jeune lors de ses grossesses plus le risque décroît (3 % par année plus jeune,  $p < 0,0001$ )

#### **I-4-4. 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 [88]. Dans notre série 51,2% des patientes étaient ménopausées.

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

Situation hormonale	Nombre de cas (n=172)	Pourcentage (n=172)
Patientes en activité génitale	84	48,8%
Patientes ménopausées	88	51,2%
Totale	172	100%

Il a été également prouvé par la même étude une diminution du niveau d'œstrogène dans le sérum (SEL) en post-ménopause [88]. 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-4-5. Age de la ménopause :**

Un âge avancé à la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein. Là encore, il semble s'agir d'un facteur relativement peu important ; Trichopoulos [93] par exemple retrouve pour un RR de 1 pour les femmes ménopausées avant 45 ans, un RR de 2,1 pour celles qui le sont après 55 ans, Brinton [51], Kvale [48], Negri [30] et Tao [96] rapportent des observations similaires.

Brinton [51] trouve une diminution du risque de 20 % en comparant la survenue de la ménopause après 54 ans à celle survenant avant 45 ans. Il semble cependant que pour chaque année d'élévation de l'âge de la ménopause, on note une augmentation du risque de survenue de cancer du sein d'environ 3 % à 4 %. Cette élévation du risque est retrouvée par ces mêmes auteurs après 65 ans.

En comparant des femmes de même âge ménopausées ou non on note un RR de 1,4 pour les patientes toujours réglées par rapport à celles qui ne le sont plus.

Alexander [40] suggère que des tumeurs infra-cliniques préexistantes ont une croissance accélérée lorsqu'elles sont soumises à des taux d'hormones ovariennes de pré-ménopause.

Trichopoulos [93], Brinton [51], Kelsey [95], Petrakis [94] retrouvent un rôle protecteur réel de l'ovariectomie après une période de latence de 10-20 ans. En comparant les femmes ayant eu une ovariectomie avant 40 ans aux femmes ayant eu leur ménopause entre 50 et 54 ans, Trichopoulos [93] et Brinton [51], retrouvent une diminution de 50 % du risque de cancer du sein. La réduction maximale du risque s'observe si la castration a eu lieu avant 35 ans. Si en revanche l'ovariectomie a lieu après 40 ans l'effet protecteur est moindre. Cet effet protecteur est de longue durée et s'observe même jusqu'à 30 ans après l'ovariectomie [93].

Dans notre série la moyenne de l'âge de la ménopause est de 51 ans

Il semble donc qu'une longue vie génitale expose à un risque accru de cancer du sein ; il n'est pas prouvé que l'âge des premières règles et l'âge de survenue de la ménopause participent d'un même facteur causal. Là encore dans l'étude prospective des infirmières américaines Colditz [60] retrouve un profil épidémiologique différent chez les femmes ayant des antécédents familiaux ; un âge tardif de survenue de la ménopause chez ces patientes ne semblant pas élever le risque de cancer

#### **I-4-6. 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, 105 patientes soit 82,7% 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) [100] ce qui était le cas chez seulement 24 patientes.

L'allaitement a souvent été présenté comme facteur protecteur. Ceci ne semble cependant démontré que pour les allaitements de plus de un an ou deux. Le bénéfice de l'allaitement serait surtout observé pour certains chez les femmes avant la ménopause mais Layde [97], Siskind [98] et Yoo [99] retrouvent un effet protecteur quel que soit le statut ménopausique. Parmi les études qui ont rapporté un bénéfice, le RR est compris entre 0,6 et 1,0. Dans la Cancer and Steroid Hormone Study [100], pour un allaitement de 24 mois et plus on notait un RR de 0,67. Rosero-Bixby [65] rapporte une diminution du risque pour la durée de l'allaitement, chaque 12 mois supplémentaires réduisant en moyenne le risque de 8 %. Enger [101] note un RR de 0,66 pour les femmes qui ont allaité au moins 16 mois par rapport à celles qui n'ont pas allaité. Toutes les études ne concordent pas et de nombreuses publications [102-105] ne retrouvent pas de facteur protecteur lié à l'allaitement ni à sa durée.

Il faut noter que dans l'étude prospective des infirmières américaines [105, 106], qui ne retrouve pas d'effet bénéfique de l'allaitement, il n'y avait que 6 % d'allaitement supérieur à 12 mois, ce qui reflète cependant assez la réalité des pays occidentaux, même en cas d'allaitement d'une durée de 2 ans ou plus ces auteurs ne retrouvent pas de rôle protecteur. En Chine, en revanche, où environ la moitié des femmes allaitent pendant au moins 3 ans, Tao [96] a retrouvé une réduction du risque de 64 % pour les femmes ayant allaité 10 ans par rapport aux femmes n'ayant jamais allaité. De même, Romieu [107] retrouve une réduction du risque de 69 % chez les femmes mexicaines ayant allaité plus de 60 mois.

La méta-analyse publiée dans le Lancet en 2002 [67] retrouve que le risque de cancer du sein diminue de 4,3 % (IC : 2,9-5,8)  $p < 0,0001$  par année d'allaitement. Cette réduction du risque existe indépendamment du nombre d'enfants, et de 10 autres cofacteurs.

En cas de mutation BRCA, Jernstrom [108] retrouve un effet protecteur de l'allaitement chez les femmes BRCA1 mais pas chez les femmes BRCA2.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'effet possible de la lactation. Au niveau hormonal, on note une élévation de la prolactine et une diminution de la production d'estrogènes, ce qui diminue la durée d'exposition globale aux estrogènes et ainsi leur effet promoteur au niveau des mécanismes de la carcinogenèse mammaire [84, 104]. Il faut noter également que l'allaitement diffère la reprise de l'ovulation et réduit donc le nombre de cycles ovulatoires, ce qui pourrait expliquer pour Henderson [109] un rôle protecteur. Pour Russo [79], la lactation nécessite une différenciation complète de la glande mammaire et cette différenciation la mettrait ainsi à l'abri des carcinogènes.

#### **I-4-7.la prise d'hormones :**

##### **a. Contraception orale :**

L'utilisation de contraceptifs contenant des hormones exogènes (œstrogènes et progestatifs) pourrait être associée à un risque accru de cancer du sein. Dans notre étude, 34,3% des patientes ont pris la pilule. Dans l'étude réalisée à la Maternité Lalla Meriem de Casablanca [17], 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.



**Tableau 04 : répartition des patientes en fonction du mode contraceptif :**

Moyen de contraception	Nombre de patiente (n=172)	Pourcentage des patientes (n=172)
Contraception orale	59	34,3%
Dispositif intra-utérin	2	1,2%
Ligature section des trompes	0	0%
Aucun moyen	111	64,5%
Total	172	100%

La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale. Plusieurs études se sont particulièrement attachées à l'élévation du risque de cancer du sein avant 45 ans. Certaines ont retrouvé une légère élévation du risque pour une durée globale de la prise plus longue et en particulier pour une longue durée avant la première grossesse à terme. En ce qui concerne les femmes plus âgées, aucune élévation du risque avec la contraception orale n'a été retrouvée, certaines études évoquant même une possible réduction du risque. Il faut cependant noter que nous manquons encore de recul pour ces tranches d'âge.

En 1997 Brinton [110] a rapporté les données d'une étude cas-témoins concernant les cancers du sein survenus chez 1 647 femmes de moins de 45 ans appariées à 1 501 témoins. En cas de prise de contraception orale de plus de 6 mois, elle a retrouvé un RR à 1,3 (IC : 1,1-1,5) et pour les cancers du sein survenus avant 35 ans un RR plus élevé de 1,8 (1,2-2,7). Hankinson [111] a publié les résultats de la Nurses'health study : 3 383 cas de cancers du sein ont été observés de 1976 à 1992 (16 ans de suivi) ; il n'a pas été retrouvé d'élévation du risque lié à la prise de la pilule

(RR = 1,11 ; IC : 0,94– 1,32), y compris en cas de prise de plus de 10 ans. Cette étude n'a pas mis en évidence d'élévation du risque chez les femmes de moins de 45 ans, y compris en cas de contraception d'une durée supérieure à 10 ans (RR = 1,07 ; IC : 0,7– 1,65), ni pour 5 ans ou plus d'utilisation avant une première grossesse : RR = 0,57 (IC : 0,24–1,31). Aucune différence n'a été retrouvée en fonction de la parité. Une élévation, jugée marginale, a été notée dans les 5 années suivant l'utilisation, RR = 1,20 (IC : 1– 1,44). Ursin [112] a apparié 744 femmes de moins de 40 ans atteintes d'un cancer du sein à des témoins en tenant compte de leur âge, parité, lieu de résidence et ethnie. Pour une durée de contraception orale supérieure ou égale à 12 ans, il n'y a pas d'augmentation significative du risque de cancer du sein : RR = 1,4 (IC : 0,8–2,4). Marchbanks [113], en 2002, a rapporté une étude menée chez des femmes de 35 à 64 ans : 4 575 femmes atteintes ont été appariées à 4 682 témoins, il n'a retrouvé aucune élévation du risque en cours d'utilisation (RR = 1 [0,8–1,3]), ou après arrêt de la prise de la contraception orale (RR = 0,9 [0,8–1]). Il n'a pas retrouvé de lien avec la durée d'utilisation ou les doses d'estrogènes, pas de risque accru en cas d'antécédent familial de cancer du sein, ni en cas d'utilisation à un jeune âge.

Il existe cependant des résultats discordants. Il faut noter le travail de Kumle [114] également publié en 2002. C'est une étude prospective menée en Norvège et en Suède de 1991/1992 à 1999 : 103 027 femmes ont rempli un questionnaire et ont été suivies en prospectif ; 1 008 cancers infiltrants sont apparus au cours de ce suivi avec un RR en cas de prise de pilule à 1,6 (IC : 1,2–2,1). Les risques n'ont pas été différents en fonction des différents types de pilule : RR = 1,5 (IC : 1–2) pour la contraception orale estro-progestative et RR = 1,6 (IC : 1–2,4) pour la contraception orale progestative. Les auteurs ont mis en évidence un effet durée ( $p = 0,005$ ). De même, Dumeaux en 2003 a retrouvé une petite élévation du risque avec un RR à 1,25 (1,07–

1,46).

Une nouvelle méta-analyse a été menée en 2006, cette fois consacrée au risque de survenue de cancers du sein avant la ménopause [115]. Seules les études cas/témoins publiées après 1980 ont été reprises. Sur 60 études recensées 26 ont été exclues, de plus toutes les études prospectives ont également été exclues. Les auteurs ont choisi de retenir des OR non ajustés ! Ils retrouvent une petite augmentation avec un OR = 1,19 (1,09-1,29), le risque semble surtout augmenté en cas de prise de la contraception orale pendant plus de 4 ans avant une première grossesse menée à terme : OR = 1,52 (1,25-1,82). Cette méta-analyse va donc dans le sens d'un effet promoteur de la contraception orale sur des cancers préexistants. Hunter a repris l'étude des infirmières nord-américaines et retrouve à nouveau un risque faiblement augmenté en cours d'utilisation : RR = 1,33 (1,03-1,73) avec un risque attribuable estimé à 1,8 %. Ce risque disparaît après 4 ans d'arrêt [116].

En cas de mutation BRCA1/2 les études étaient contradictoires, une méta-analyse a été effectuée regroupant 18 études et 2 855 femmes avec un cancer du sein et ne retrouve pas d'augmentation significative du risque : RR = 1,13 (0,88-1,45), il n'a pas été observé d'effet durée, un surrisque a en revanche été noté pour les pilules prescrites avant 1975 (effet dose ?) [117]. La pilule n'est donc pas contre-indiquée en cas de mutation BRCA mais il est recommandé de l'utiliser à visée contraceptive.

#### **b. Traitement hormonal substitutif :**

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

C'est la méta-analyse du « Collaborative group de 1997 » qui fait référence Cette méta-analyse a repris 51 études effectuées dans 21 pays regroupant 52 705 femmes

atteintes comparées à 108 411 témoins. Les femmes en pré- ou périménopause ont été exclues de cette étude et elle a donc comparé 17 949 cas à 35 916 témoins. Elle a retrouvé une légère augmentation significative du risque de diagnostiquer un cancer du sein sous THS avec un RR à 1,14 [118]. Ce risque variait avec la durée d'utilisation mais restait faible avec un RR à 1,31 pour 5 à 9 ans de traitement qui passait à 1,24 pour 10 à 14 ans de traitement et qui s'élevait à un peu plus de 1,5 pour 15 ans de traitement. Cette méta-analyse avait montré que l'élévation du risque disparaissait à l'arrêt du THS. Les cancers diagnostiqués sous THS l'ont été à un stade plus précoce avec moins d'envahissement ganglionnaire. Les auteurs concluaient donc qu'en cas de THS, on noterait deux cancers du sein en plus pour 5 ans de prise (0,2 %), 6 pour 10 ans (0,6 %) et 12 pour 15 ans (1,2 %).

L'étude randomisée Women's Health Initiative (WHI) a depuis apporté de nouveaux éléments et a fait couler beaucoup d'encre. Cette étude a donc randomisé 16 608 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans (moyenne 63 ans) entre un placebo et une association d'estrogène conjugué à 0,625 mg et d'acétate de médroxyprogestérone (AMP) 2,5 mg. Le suivi minimal a été de 3,5 ans, au maximum de 8,6 ans avec une moyenne de 5,6 ans [119, 120]. Il faut noter que les patientes traitées l'ont été avec un délai depuis la ménopause d'environ 15 ans et que 26 % avaient déjà eu un THS antérieurement. Environ 47 % des femmes sous estrogènes conjugués équinés (ECE) + AMP ont arrêté le traitement en cours d'étude et 38 % sous placebo. Il a donc été observé un hazard ratio (HR) à 1,24 ( $p < 0,001$ ). En valeur absolue, cela signifie qu'il y a eu 245 cas de cancer du sein sous THS contre 185 cas sous placebo parmi les 16 608 femmes de l'étude. Les auteurs ont donc extrapolé que cela allait amener à diagnostiquer huit cas de cancer du sein supplémentaires pour 10 000 femmes traitées.

Il s'agissait d'un essai randomisé et il y a donc eu le même taux de surveillance par mammographie dans les deux groupes. Il faut cependant noter qu'environ 40 % des patientes traitées ont eu des saignements, ce qui a bien sûr levé le caractère de double aveugle de l'étude. Il n'est pas précisé si ces patientes ont eu de ce fait une surveillance gynécologique ou radiologique plus importante. Ceci induit cependant une possibilité de biais. Il n'a pas été observé d'excès de cancer du sein in situ, ce qui signifie probablement que ce traitement hormonal n'a pas accéléré la croissance d'états précancéreux et n'a donc sûrement pas d'effet initiateur dans la carcinogenèse. Il n'a pas été observé de risque accru de cancer du sein en cas d'antécédent familial de cancer du sein et il n'a pas été observé de différence de mortalité par cancer du sein entre les deux groupes. Le risque majoré de cancer du sein n'a donc finalement été observé que chez les patientes qui avaient pris antérieurement un THS puisqu'en l'absence d'utilisation antérieure, le HR était à 1,06 [IC : 0,81-1,38] pour 3 à 7 ans d'utilisation dans l'étude. Il était mis en avant par les auteurs un effet durée du THS lors de la publication de 2002 qui n'a pas été confirmé lors de la publication spécifique de 2003 sur le cancer du sein ( $p = 0,15$ ).

En effet, dans la première publication on notait que s'il commençait à exister une élévation notable du nombre de cancers du sein pour 4 et 5 ans de prise, le risque semblait diminuer pour 6 ans et plus, ce qui pouvait traduire l'effet de promotion sur des cancers du sein infracliniques préexistants, l'effet s'épuisant au bout d'un certain temps de traitement.

Dans cette étude, il était pratiqué une mammographie de référence puis une mammographie annuelle dans les deux bras, mais dans 40 % des cas il y a eu une levée du double aveugle, les femmes étant réglées sous ECE + AMP. On ne sait pas si ces femmes ont alors eu la même surveillance et si un biais de dépistage n'a pas pu

jouer. Quoi qu'il en soit, à 1 an il a été observé 9,4 % d'anomalies mammographiques sous ECE + AMP contre 5,4 % sous placebo, et au total 31,5 % de modifications radiologiques contre 21,2 %. Les auteurs évoquent donc la possibilité d'un retard au diagnostic lié à la densité des mammographies ou la possibilité que cette association ait sélectionné des cancers de plus mauvais pronostic. L'étude WHI comportait une deuxième population, il s'agissait de femmes ayant eu une hystérectomie et qui ont été randomisées entre un placebo et des ECE seuls. Les résultats ont été publiés à 7 ans de moyenne de suivi. Concernant le cancer du sein, on note une tendance à la réduction du risque de survenue avec un RR à 0,77 (0,59-1,01). L'arrêt prématuré de l'essai ne nous permet pas de savoir si cette différence serait franchement devenue statistiquement significative [121]

## **I-5. Antécédents personnels :**

### **I-5-1. Antécédent de pathologie mammaire**

Dans notre série, l'antécédent personnel de mastopathie a été rapporté chez 11 patientes soit 6,4%. 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]. A noter que 54,5% des patientes dans notre série ayant un antécédent personnel de mastopathie avaient une pathologie mammaire bénigne, tandis que 45,5% avaient une pathologie mammaire maligne.

#### **a. Bénigne :**

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 [122], 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 [123]. 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 [124][125].

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).

Ces lésions constituent en réalité un stade précurseur de cancer du sein [126]. Une grande enquête épidémiologique portant sur 10366 biopsies de lésions bénignes a mis en évidence dès 1985 [127] 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 ». [128]

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

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

Ces trois groupes sont entérinés lors d'une réunion de consensus du collège des pathologistes américains [129].

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 [130].

Le classement des lésions histologiques élémentaires selon leur niveau de risque relatif de cancer du sein d'après Fitzgibbons et al [131] serait comme suivant:

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

#### **b. Maligne :**

Dans notre série, 5 patientes ont été opérées et traitées pour un néo du sein.

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].

Les carcinomes lobulaires in situ sont des tumeurs qui sont généralement découvertes de manière fortuite à l'occasion d'une biopsie d'une zone mastosique ou devant des microcalcifications qui ne sont d'ailleurs pas spécifiques. Cette tumeur survient deux fois sur trois avant la ménopause et représente 1 % à 8 % des cancers du sein. Cette lésion est considérée par certains comme un simple marqueur de risque d'un cancer ultérieur, pour d'autres comme un stade de transition vers la survenue d'un cancer infiltrant. En faveur de cette dernière hypothèse, on note que l'âge de survenue du cancer lobulaire in situ est généralement entre 44 et 57 ans, 5 à 15 ans avant l'âge du cancer invasif, alors que l'on observe que les cancers lobulaires infiltrants associés aux in situ sont notés vers 54 ans. En faveur d'un simple marqueur de risque milite le fait que l'évolution vers l'invasion n'est pas obligatoire, que le cancer infiltrant ultérieur est parfois canalaire et que le risque touche les deux seins. Les données de biologie moléculaire actuelles plaident en faveur d'un état précancéreux non obligatoire. En cas de biopsie-exérèse seule et de suivi ultérieur, on note suivant les séries et le recul de celles-ci de 10 % à 25 % de cancers infiltrants ultérieurs [132], la survenue est tardive, parfois plus de 15 ans après la biopsie initiale. Il faut noter qu'il existe un pourcentage important de cancers invasifs ultérieurs avec envahissement ganglionnaire (entre 20 % et 50 %) avec une mortalité secondaire oscillant suivant les séries entre 0 % et 20 % [133, 134].

## I-6. Antécédents familiaux de cancer :

Dans notre série, un antécédent familial de cancer du sein a été retrouvé chez 12 patientes soit 6,97% des cas. Le facteur familial est bien là mais, sans preuve de cancer héréditaire.

**Tableau 05 : Répartition selon les antécédents familiaux de cancer du sein :**

Lien de parenté	Nombre de cas	Pourcentage (n=12)
Mère	2	16,6%
Sœur	4	33,3%
Grand-mère	1	8,3%
Cousine	1	8,3%
Nièce	4	33,3%
Total	12	100%

Le pourcentage des patientes avec antécédents de cas familiaux de cancer du sein dans notre série, rejoint celui de La série KARIMI [9], alors que La série de Tajeddine [54] et la série de Tunisie ont été marquée par des taux plus élevés.

**Tableau 06 : Comparaison des taux de cas familiaux de cancer du sein entre les études.**

Etude	Taux de cas familiaux (%)
Littérature [135]	5-10%
Tunisie [13]	14%
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [9]	7,8%
INO [30]	7%
Tajeddine [32]	16%
Notre série	4,7%

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 [135]. Ce risque est très variable d'un individu à l'autre. 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, mais seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques [136]. 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. 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 [138]. 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 [141] :

- 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. 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.

De manière générale, les études montrent que le risque de développer un cancer du sein augmente d'autant plus que [137] :

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

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

**Tableau 07 : 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) [146].**

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]

En plus des 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) [143], le gène de la protéine p53 [144] et le gène PTEN. Cependant, il existe quelques facteurs de risque nouvellement identifiés ayant une composante génétique telle que l'ADN mitochondrial [145] ou par exemple la densité de l'épithélium glandulaire mammaire, mesurée lors des mammographies (risque de 4 à 6 fois). Ces facteurs émergents pourraient être des facteurs augmentant encore le risque de développer un cancer chez les patientes porteuses de gènes à risque.

## **II. Étude clinique :**

Selon les recommandations de l'HAS de Janvier 2010 [139], 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 [140]. 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].

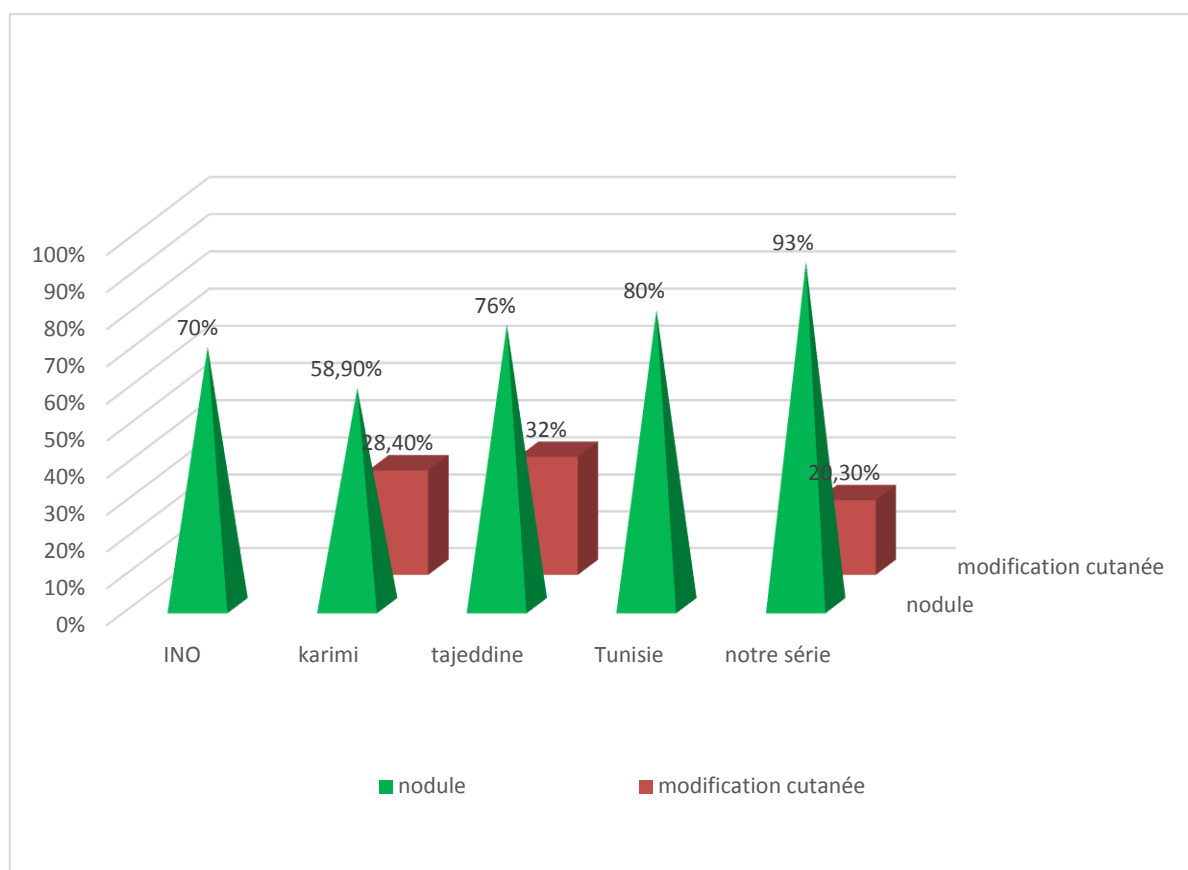
Nos résultats rejoignent ceux de la littérature, car le motif de consultation le plus fréquent était la découverte d'un nodule de sein dans 93% des cas, seul ou associé à des modifications cutanées dans 20,3% des cas ou d'une augmentation du volume mammaire dans 8,7% des cas.



**Figure 09 : Association d'un nodule+ modifications cutanées (érythème, voussure, rétraction mamelonnaire) chez une patiente consultante pour la première fois (service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).**

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.





**Figure 09 : Les circonstances de découverte dans les différentes études**

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 mamelonnaire, une mastodynie, une déformation du sein, ou une rétraction du mamelon [147]. Comme il peut être découvert à l'occasion d'un examen systématique. 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, rétropéritoine, 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 [148].

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 [148]. 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 [148]. 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.

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'efficience du programme : plus la participation est élevée, plus la probabilité de faire diminuer la mortalité par cancer du sein sera importante [149].

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 [150].

Le dépistage du cancer du sein en France s'adresse aux femmes de 50 à 74 ans et s'est généralisé en 2004. Les femmes sont invitées par courrier à bénéficier d'un test tous les 2 ans. Ce test comprend 2 incidences face et oblique externe avec examen clinique par le radiologue premier lecteur qui reçoit la femme. Les clichés classés négatifs à la première lecture sont relus en deuxième lecture centralisée. En cas de mammographie ou d'examen clinique anormal, un examen diagnostique immédiat peut être pratiqué. Un examen diagnostique différé est pratiqué dans les cas positifs par le deuxième lecteur [151].

En 2009, près de 2 344 000 femmes ont participé au dépistage dans le cadre du programme, soit 53% de la population cible des femmes de 50 à 74 ans. Ce pourcentage conforte l'augmentation de la participation observée depuis la généralisation du dépistage : 40 % en 2004, 45 % en 2005, 49 % en 2006 et 50,7% en 2007 [152].

La participation au dépistage organisé varie selon l'âge des femmes avec, notamment, une diminution régulière après 65 ans alors que l'incidence de ce cancer reste très élevée entre 65 et 74 ans. Elle est inégale selon les régions : certaines régions présentent, pour les années 2008 et 2009, des taux de participation supérieurs à 60 % (Aquitaine, Bretagne, Centre, Champagne-Ardenne, Limousin et Pays de la Loire) tandis que d'autres ont des taux inférieurs à 45 % (Ile-de-France, Corse). La Haute-Vienne est le seul département français qui atteint, pour les années 2008 et 2009, le seuil de référence de 70 % préconisé au niveau européen pour pouvoir réduire, par une prise en charge précoce, la mortalité par cancer du sein [152].

Les cancers dépistés par le programme représentent 42 % des nouveaux cas de cancers chez les femmes françaises de 50 à 74 ans, estimés par le réseau FRANCIM (FRANCE Cancer Incidence et Mortalité) [152].

Le dépistage des cancers à un stade précoce, associé au développement des traitements adjuvants, a permis l'extension des indications du traitement conservateur du cancer du sein.

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 [149]. De ce fait, la Fondation Lalla Salma [153] 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 [153].

## II-2. Délai de consultation :

Le délai médian de consultation dans notre série était de 8,5 mois .La majorité des patientes consultaient après 6 mois (58,2%)

**Tableau 08 : Répartition en fonction du délai de consultation**

Délai de consultation	nombre	pourcentage
<3 mois	30	17,4%
Entre 3 mois-6 mois	42	24,4%
>6 mois	100	58,2%
Total	172	100%

Le délai de consultation a été supérieur à 3 mois dans 65% des cas dans une étude de Laamouri [154], 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, 82,6% 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.

**Tableau 09 : Comparaison du Délai de consultation entre les études.**

Etude	Délai moyen de consultation (mois)	Délai de consultation supérieur à 3 mois
Laamouri [154]	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	8 mois et 15 jours	82,6%

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 10 : tumeur du sein droit très évoluée chez une patiente qui a refusé le traitement (service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).**

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 [155]. 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 [156].

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 [157].

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 [158].

Une étude réalisée au Maroc par Benbakhta [158] 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 [158] 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 [159][160]. Par conséquent tout programme d'intervention devraient cibler les femmes âgées en particulier [161].

- 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 [162].

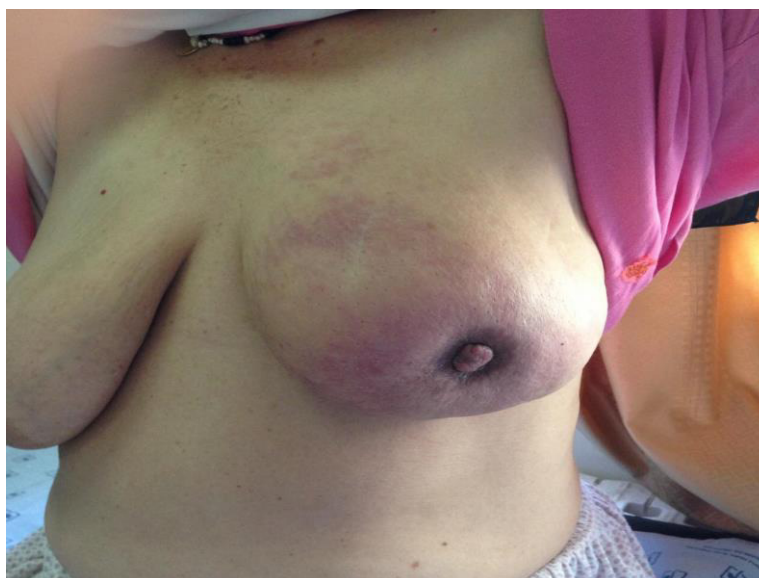
Benbakhta [158] a pu démontrer aussi, à travers son étude, qu'aussi bien le délai attribuable au patient que celui attribuable au système de santé jouent un rôle dans le retard de diagnostic et d'accès au traitement des patientes atteintes du cancer du sein dans notre pays. Ces délais appellent à l'identification 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 [163].

## **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 35 patientes (20,3%) avaient une manifestation cutanée, Une mastodynie était observée chez 12 patientes et a été donc responsable d'une asymétrie des 2 seins dans 8,7% des cas, tandis qu'un écoulement mamelonnaire a été rapportée chez 4 patientes (3,3%).



**Figure 11 : rétraction du sein gauche associée à une modification cutanée (plaques érythémateuses multiples) et rétraction mamelonnaire. (service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).**



**Figure 12 : sein droit siège de plusieurs masses occupant sa totalité associé à des modifications cutanées type peau d'orange+ signes inflammatoires.**

**(Service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).**

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 [164]. Güth [165][166] 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 13: image d'un sein négligé chez une patiente (service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fès).

a. Sein atteint :

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).

Dans notre série, 2 patientes avaient une atteinte bilatérale des deux seins a la première consultation ce qui présente 1,2% des cas. 98,8% avaient une atteinte unilatérale avec une légère prédominance du côté droit dans 51,7% des cas.

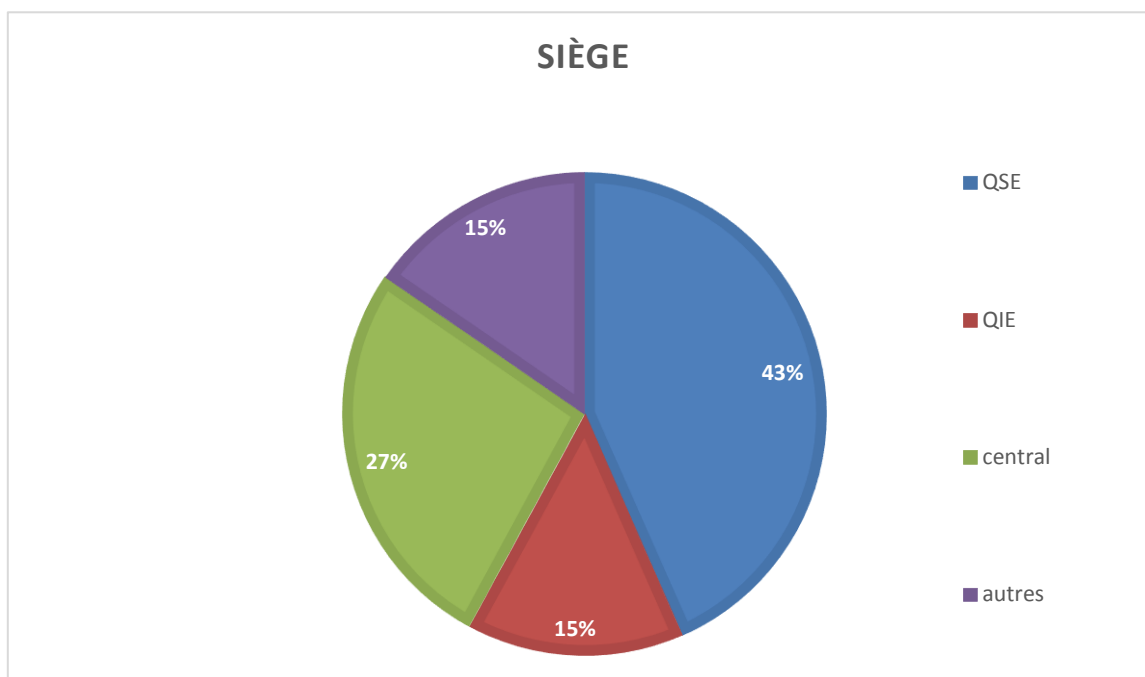
**Tableau 10 : Répartition des tumeurs selon e côté atteint**

Le côté atteint	Effectif	Pourcentage
Droit	89	51,7%
Gauche	81	47,1%
Bilatéral	2	1,2%
Total	172	100%

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.

**b. Siège :**

Tous les quadrants ont été intéressés avec une prédominance au niveau du siège supéro-externe avec un taux de 43,4% contre 14,5% pour le siège inféro-externe et 26,7% pour le siège central.



**Figure 14 : répartition des patientes selon le siège de la tumeur dans notre série**

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 [168] 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].

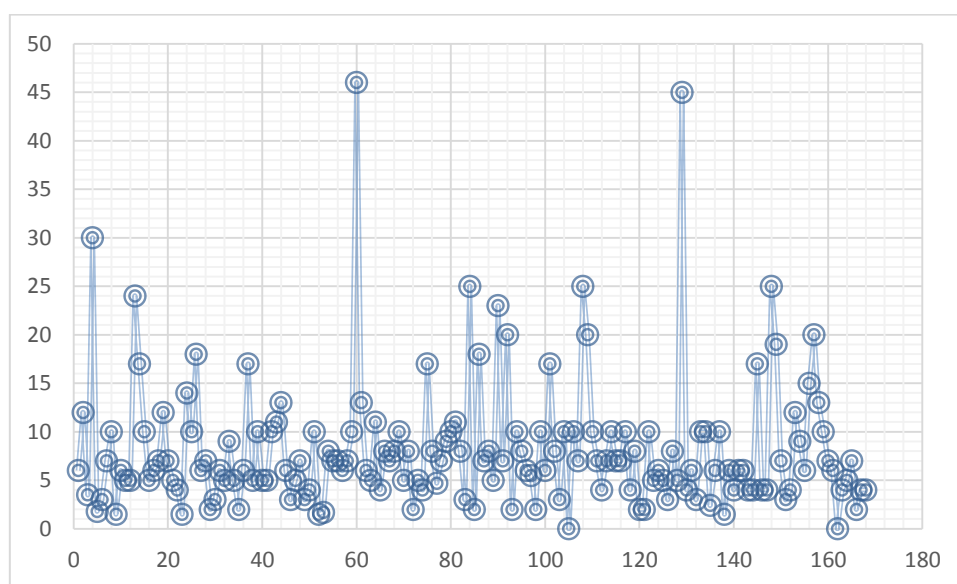
Dans la série de Tajeddine [32], il y a une prédominance au niveau du siège supéro-interne avec un taux de 44% contre 40% pour le siège supéro-externe.

## II-3-2. Palpation :

### a. La tumeur :

- Taille :

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.



**Figure 15: répartition des patientes en fonction de la taille tumorale mesurée cliniquement**

Dans notre série la taille moyenne a été de 8,5 cm avec des extrêmes de 0 à 45 cm. La taille tumorale clinique moyenne au diagnostic a été de 4,5 cm dans une étude réalisée par BONADONNA [209]. Güllben [170] 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 [171] 61,5% des patientes avaient une taille tumorale > à 5 cm. Dans l'étude de Shen [172], 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) [154], 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.

**Tableau 11 : comparaison de la taille tumorale entre les études.**

Etude	Taille moyenne (cm)	Taille tumorale >5cm (%)
BONNADONA [209]	4,5	–
LAAMOURI [154]	7,4	65%
Tajeddine [32]	6,76	64%
Notre série	8,5	61%

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 [154], la taille tumorale moyenne était de 6,6 cm pour les malades non métastatiques et 7,74 cm en cas de métastase. Ouakad [173] a rapporté une taille moyenne de 8,1 cm chez 447 patientes métastatiques. Ceci soulève l'hypothèse que l'apparition de métastases à distance est proportionnelle à la taille tumorale.

- Fixité :

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]. La précision de la mobilité tumorale par rapport aux 2 plans, superficiel et profond chez nos patientes a objectivé une tumeur fixe dans 91,2% des cas. Elle était adhérente au plan profond dans 39,8% des cas et à la peau dans 52% des cas.

**Tableau 12: Comparaison de la fixité de la tumeur entre les études**

Etude	Fixité à la peau et/ou la paroi thoracique
Laamouri [154]	-
KARIMI (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [31]	62,5%
Tajeddine [32]	88%
Notre série	91,2%

**b. L'état ganglionnaire :**

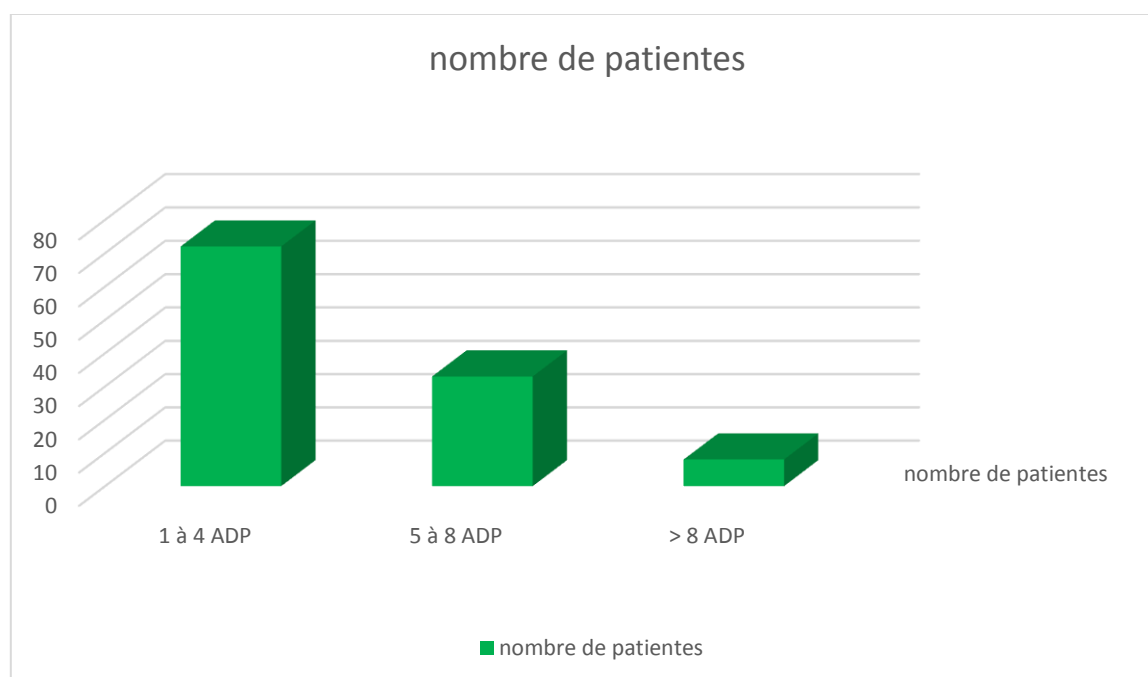
L'examen des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires doit être systématique, quel que soit les résultats de l'exploration du sein. Autant le diagnostic clinique de métastases ganglionnaires est fiable en présence d'adénopathies sus claviculaires, autant ce diagnostic est incertain pour les 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 65,7% (des adénopathies cliniquement suspectes ont été retrouvées chez 113 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].

**Tableau 13: Comparaison du taux des adénopathies cliniques entre les études.**

Etude	Taux des adénopathies cliniques
Tajeddine [32]	56%
Karimi (Maternité Lalla Meriem de Casablanca) [31]	65,7%
Notre série	65,7%

Dans notre série, toutes les adénopathies cliniques retrouvées étaient de consistances fermes et homolatérales chez toutes les patientes. Leur nombre variait de 01 à 04 chez 72 patientes (63,7%), de 05 à 08 chez 33 patientes (29,2%) et un comblement axillaire chez 8 patientes.



**Figure 16 : Nombre de patientes selon le nombre d'ADP cliniques retrouvées**

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

Par ailleurs, 14 patientes avaient des adénopathies sus claviculaire qui ont été détecté à l'examen clinique, ce qui présente 8,1% des cas. Shen [172] 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 [174], faites sur 166 et 50 patientes ayant un envahissement cutanée, un taux d'envahissement ganglionnaire sus claviculaire de 19,3 et 24%. Dans l'étude réalisée par Laamouri [154], 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. 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.

#### III-1. Classification TNM :

##### III-1-1. Tumeur T :

##### 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

**T1mic** : Micro-invasion  $\leq 1$  mm dans sa plus grande dimension

**T1a** :  $1 \text{ mm} < \text{micro-invasion} \leq 5 \text{ mm}$  dans sa plus grande dimension

**T1b** :  $5 \text{ mm} < \text{micro-invasion} \leq 1 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T1c** :  $1 \text{ cm} < \text{micro-invasion} \leq 2 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

**T2** :  $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension.

**T3** : Tumeur  $> 5 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension.

**T4** : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi

thoracique (a), soit à la peau (b).

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

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

T4c : T4a + T4b.

T4d : Cancer inflammatoire.

*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.

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. 83 patientes avaient un stade T4b ce qui présente environ 48,5%, suivi de 80 patientes qui présentaient un stade T4d (46,8%).

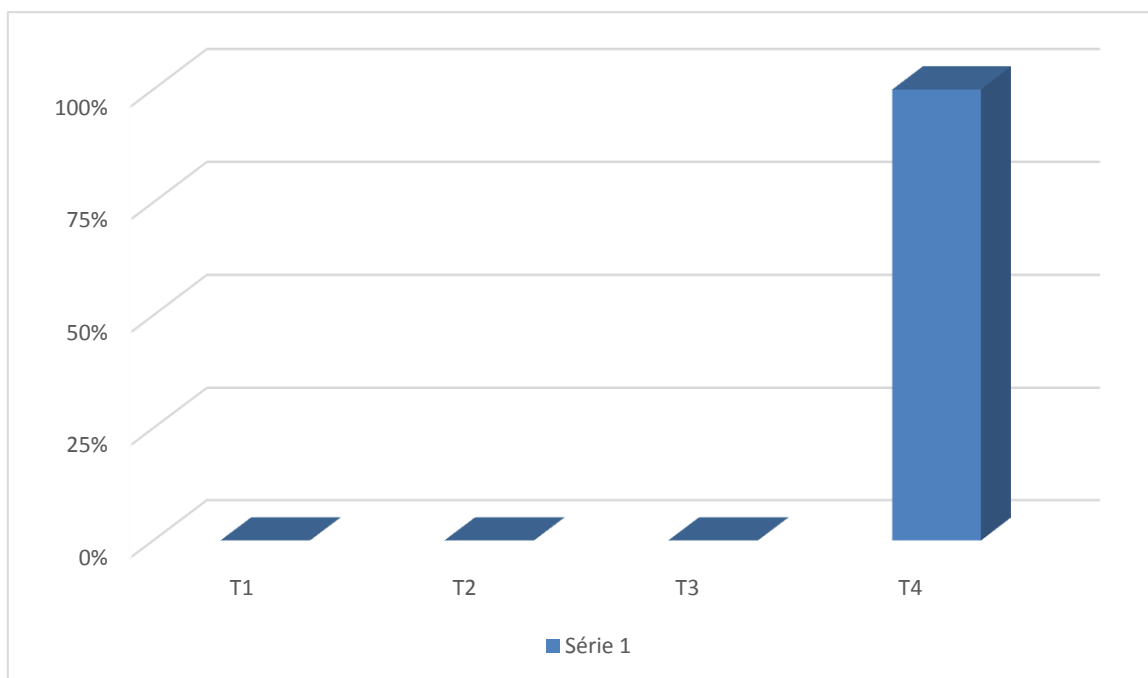


Figure 17 : repartition des patientes selon le « T » la classification TNM

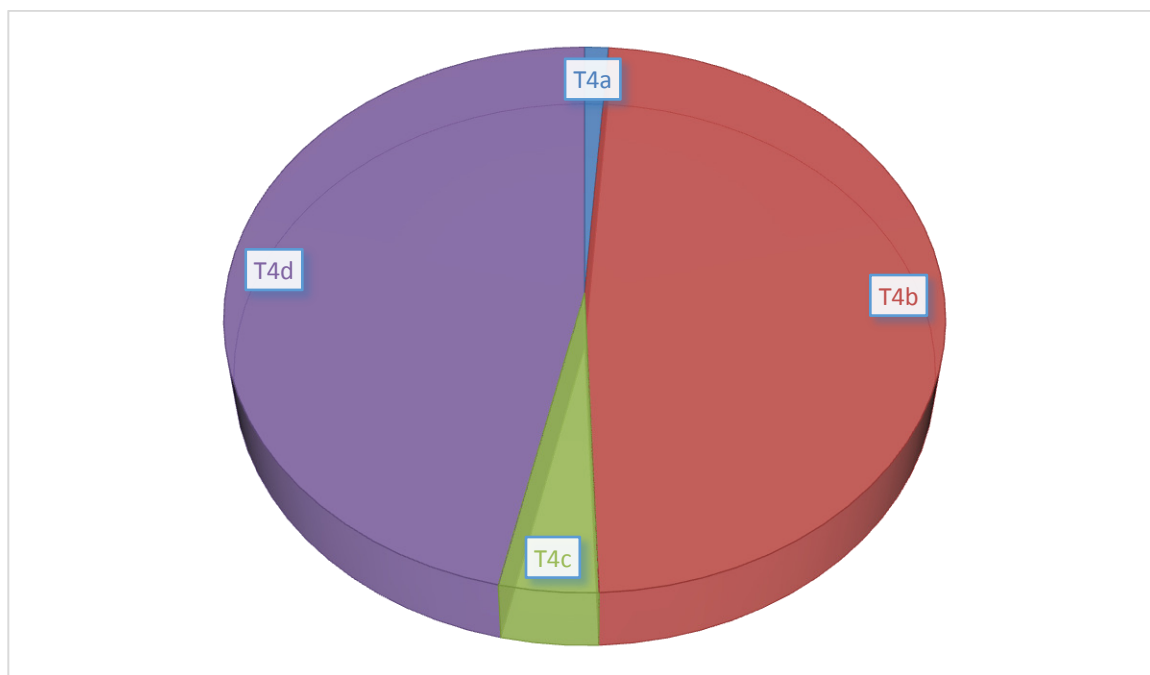


Figure 18 : répartition des patientes selon le T4 de la classification TNM

**III-1-2. GANGLIONS RÉGIONAUX (N) :**

**Nx** : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure)

**N0** : 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

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 63,7% suivies des formes N2 à un taux de 29,2% sans oublier les formes N3 avec un taux de 7,1%

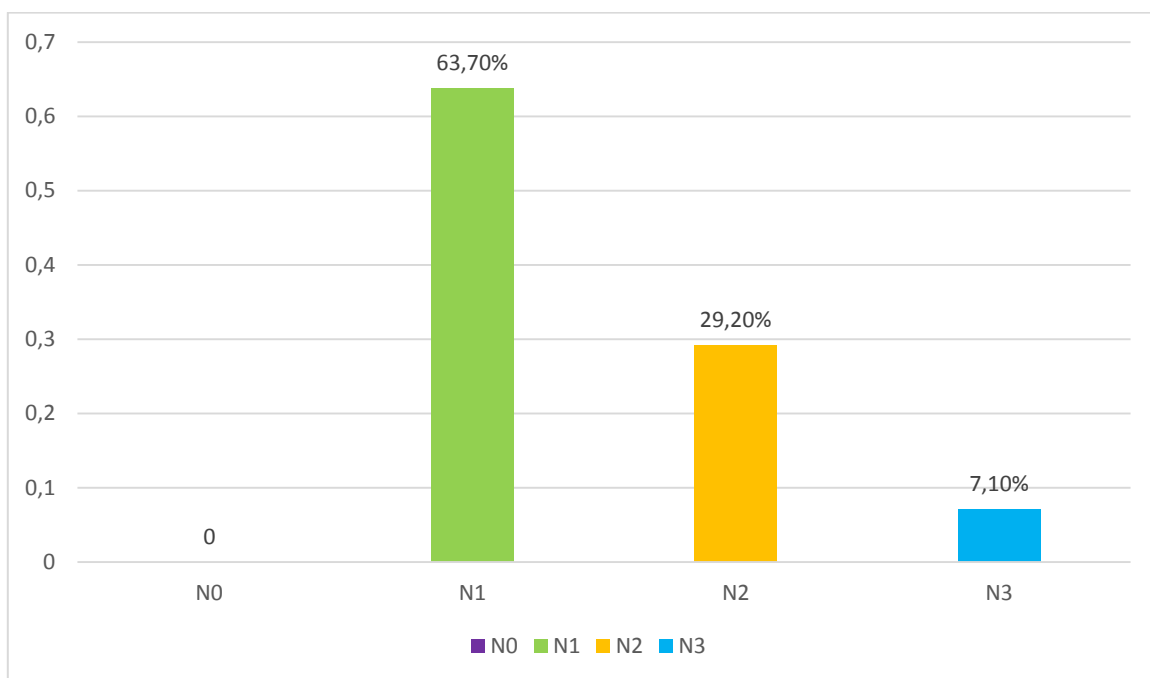


Figure 19 : Répartition des patientes selon le «N» de la classification TNM



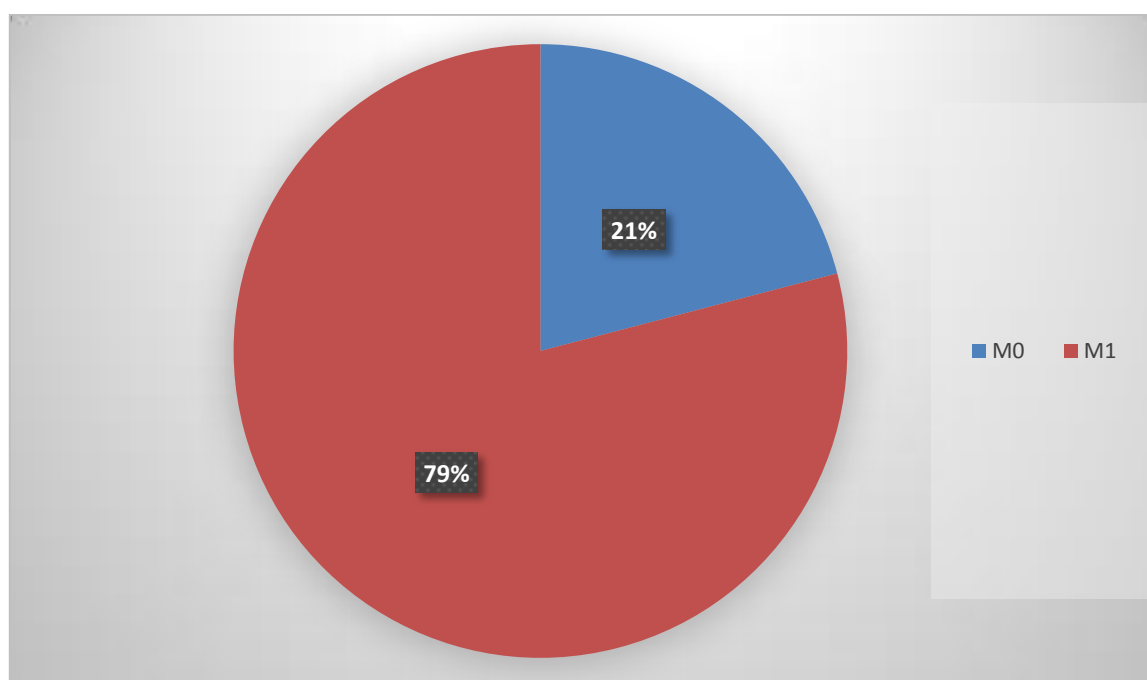
**III-1-3. MÉTASTASES (M) :**

**Mx** : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

**M0** : Absence de métastase à distance

**M1** : Présence de métastase(s) à distance

Sur l'ensemble des patientes, 36 présentaient des métastases d'emblée, ce qui fait environ 20,9% des cas.



**Figure 20 : Répartition des patientes selon le «M» de la classification TNM**

## **IV. 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, mammoscintigraphie...) 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.

### **IV-1. La mammographie**

La mammographie est l'examen d'imagerie de référence qu'elle soit réalisée dans le cadre d'un dépistage (femme asymptomatique) ou lors d'un bilan diagnostique (examen clinique anormal). Elle comporte au minimum deux incidences par sein (face et oblique externe) et peut être complétée, en cas d'anomalie, par d'autres incidences (profil strict, compression localisée) et par des clichés en agrandissement. L'analyse doit toujours débiter par la validation des critères de qualité des clichés. La recherche d'anomalies est facilitée par la lecture en miroir et la comparaison avec les clichés antérieurs. Trois types d'images sont à rechercher : les opacités, les calcifications et les ruptures d'architecture [175].

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 61,1% des patientes. Les microcalcifications ont été présentes

seulement dans 33,1% des cas

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 35 ans la sensibilité et la spécificité de la mammographie avoisine les 80 %, alors qu'avant cet âge la sensibilité est de 60% [177]. 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 40 ans, Foxcroft et al[178] 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.

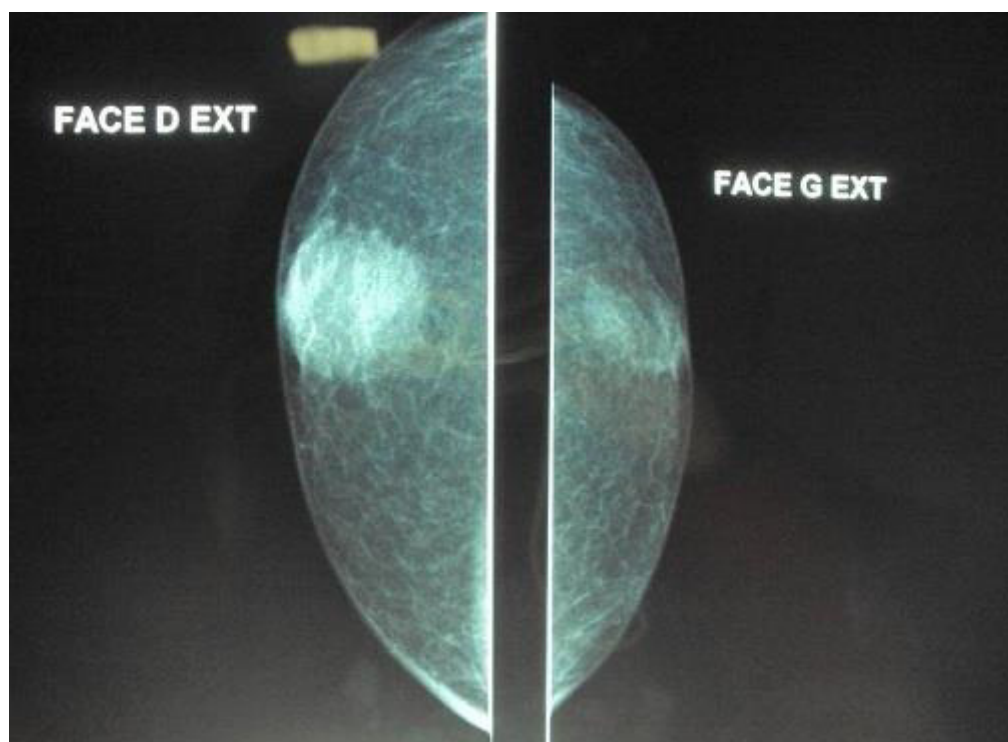
Pour améliorer la sensibilité et la spécificité de cet examen, la terminologie des comptes rendus a été standardisée et des critères de malignité ont été définis par un groupe international d'experts : codification du risque radiologique de carcinome par

la classification de BI-RADS l'ACR (BREAST IMAGING REPORTING AND DATA SYSTEM de L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY) [220] (Annexe 01). Cette classification comporte sept catégories. En fonction de ces critères, les lésions sont classées selon le degré de suspicion de malignité. La stratégie thérapeutique en découle.

La codification du risque radiologique de carcinome est appréciée par la classification ACR, version française de la classification Bi-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology). Elle décrit 5 niveaux de risque :

- ✓ **ACR 0** : nécessite une évaluation supplémentaire, classification d'attente
- ✓ **ACR 1** : normal, aucun commentaire
- ✓ **ACR 2** : évaluation normale avec particularité bénigne
- ✓ **ACR 3** : bénin probable avec proposition de surveillance à court terme (6 mois)
- ✓ **ACR 4** : anomalie suspecte, une biopsie doit être envisagée
- ✓ **ACR 5** : haute probabilité de malignité, une chirurgie sans biopsie est envisageable

Dans notre série, 84,3% des tumeurs étaient classées ACR5, alors que 15,7% des tumeurs étaient classées ACR4.



**Figure 21: Mammographie de face opacité rétroaréolaire droite de forme arrondie bien limitée de contours irréguliers, flous, avec fines spicules, hétérogènes sans foyer de microcalcifications. Cette opacité est classée**

**ACR4( service de gynécologie obstétrique 2 CHU Hassan II Fes)**

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

## **IV-2. L'échographie Mammaire :**

L'échographie mammaire nécessite des sondes de haute fréquence (minimum 7,5 MHz) avec un réglage optimal du gain et de la focalisation des ultrasons. Elle est tout particulièrement indiquée pour la caractérisation des masses détectées en mammographie (différentiation solide-liquide) et dans le bilan de lésions palpables quel que soit le résultat de la mammographie. Dans certains contextes cliniques particuliers, c'est le premier examen d'imagerie à être réalisé : femmes jeunes (moins de 30 ans), femmes enceintes, période postopératoire immédiate. Dans le cas de seins denses, elle complète le bilan du fait de la perte de sensibilité de la mammographie [175].

L'échographie a été réalisée chez toutes les patientes et elle a montré des résultats comparables à la mammographie. 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 [181].

HOUSSAMI [180] 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 [181].

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

[182]. 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.

L'expression échographique typique d'un cancer du sein est celle d'une lésion solide, hypo-échogènes, plus ou moins hétérogène, à contours irréguliers, limites flous 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 [179][183].

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 [179].

Dans notre série, l'échographique 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 d'autres 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.

### **IV-3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'IRM mammaire doit être bilatérale avec utilisation d'antennes dédiées au sein. Elle a pour but de détecter une néoangiogénèse anormale que développe la tumeur maligne pour assurer sa croissance, la sémiologie des carcinomes repose donc sur la prise de contraste. Les néovaisseaux étant anormalement nombreux, l'injection de sels de gadolinium va mettre en évidence une prise de contraste focale anormale, précoce et intense. Du fait de leur hyperperméabilité, un transfert rapide du produit de contraste va s'effectuer vers l'espace interstitiel tumoral participant au rehaussement anormal et permettant de décrire la morphologie de la tumeur. Aux temps plus tardifs après injection, l'intensité du signal de la lésion peut décroître du fait de l'existence anormale de shunts artério-veineux (phénomène de lavage ou « washout ») [175].

Le moment de l'examen est important. Il s'agira d'éviter la période du cycle menstruel où la congestion mammaire est la plus marquée. Idéalement, c'est en 2ème semaine du cycle qu'il faudrait réaliser l'IRM. En dehors de cette période, on peut trouver une prise de contraste diffuse non spécifique, mais également focale qui peut conduire à des erreurs d'interprétation.

Dans notre série, aucune patientes n'a bénéficié d'une IRM mammaire.



## **V. Etude anatomopathologique :**

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.

### **V.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.

#### **Cytoponction à l'aiguille fine**

La cytoponction se pratique avec une seringue montée d'une aiguille fine (21 ou 22 Gauge), le plus souvent sous contrôle échographique. Cette technique de prélèvement est indiquée en cas d'image kystique ou de nodule palpable. Très opératoire et cytologiste dépendante, elle peut être utilisée pour confirmer une cellularité anormale sur image très suspecte (ACR5) [184]. Elle n'a de valeur que positive. Aucune de nos patientes n'a bénéficié d'une cytoponction à l'aiguille fine dans le cadre de l'examen anatomopathologique.

### **Microbiopsie**

La microbiopsie transcutanée est une technique de prélèvement plus lourde que la cytoponction, car elle nécessite une anesthésie locale et un matériel plus sophistiqué: une aiguille plus grosse (18 à 14 Gauge) prélevant une « carotte » tissulaire. Elle est réalisée sous contrôle échographique en cas de lésion individualisable à l'échographie [184]. Dans notre série, Le diagnostic de cancer a été porté sur des pièces de microbiopsie percutanée au Trucut dans 95,9% des cas.

### **Macrobiopsie par aspiration sous IRM :**

Une nouvelle technique de Macrobiopsie par aspiration sous IRM, apparaît extrêmement limitée dans la démarche diagnostique en sénologie, mais elle constitue parfois la seule alternative satisfaisante. Avec les repérages sous IRM, elle est indispensable au développement de l'IRM mammaire en permettant d'optimiser les renseignements apportés par celle-ci, en particulier lors du bilan initial d'un carcinome mammaire. [190]

Une étude portée sur une période de 1 an (nov 04-05). Les prélèvements ont été effectués, par un même opérateur, avec un système VACORA IO-gauge sur une IRM GE Exsite 1,5 Tesla avec un guidage stéréotaxique MRI-Device. Lors du bilan initial d'un cancer infiltrant, si une PDC anormale a été détectée dans un autre quadrant ou l'autre sein, une exploration sénologique centrée sur cette zone est effectuée secondairement: si aucune anomalie concordante n'a pu être individualisée, des biopsies sont alors effectuées sous IRM. 11 procédures ont été pratiquées. Âge moyen: 59,6 ans (48-73). Taille de la PDC : 4 à 70 mm. Nb moy. prélèv. : 5(2-7). Le résultat histologique était malin dans 6/11. Recul moyen: 25 mois (18-28). Deux contrôles ont été effectués systématiquement: bon positionnement de l'introducteur en Silicone et disparition de la prise de contraste après biopsie et réinjection. La tolérance a été

jugée correcte mais l'immobilisation prolongée (1 h) a nécessité une franche coopération des patientes. Le système VACORA, très léger et autonome, a permis d'être transporté d'un autre site.[190].

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 [186].

## **V-2.Résultats des prélèvements histologiques :**

### **V-2-1. Type histologique et Grade :**

Le type histologique des cancers est un élément important pour la conduite thérapeutique et le pronostic.

La classification utilisée par les pathologistes est celle de l'OMS, mise à jour en 2002-2003.

#### **V-2-1-1 Quelques définitions :**

Les carcinomes sont des proliférations malignes de nature épithéliale.

##### **a. Carcinome intraépithélial ou in situ**

Prolifération de cellules cancéreuses à l'intérieur et le long de l'arbre canalaire. La présence de la membrane basale empêche tout contact avec les vaisseaux et le tissu conjonctif environnant, d'où un risque métastatique nul.

**b. Carcinome micro-invasif**

Présence de rares zones carcinomateuses invasives dans un carcinome intra-canaire. Le plus grand diamètre de ces zones invasives doit être inférieur à 1 mm, ou ne représenter que 5 à 10% de la surface tumorale totale. Cette catégorie, non individualisée par l'OMS, entre dans le groupe des carcinomes canauxaires infiltrants avec composante intracanaire prédominante.

**c. Carcinome infiltrant avec composante intracanaire prédominante :**

Tumeur où la composante invasive représente entre 10 et 25% du volume tumoral total.

**d. Carcinome infiltrant :**

Tumeur où la composante invasive est supérieure à 25% du volume tumoral total.

**V-2-1-2. Tumeurs épithéliales non infiltrantes :****a. Carcinome canalaire in situ (CCIS)**

Encore appelé carcinome intracanaire, ou carcinome intraductal, il est défini par une prolifération de cellules épithéliales malignes de type canalaire, confinées à l'intérieur des structures canauxaires. Il peut s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire sans signe d'invasion du tissu mammaire adjacent.

Il s'agit d'un groupe de lésions hétérogènes de traductions clinique et radiologique très variées :

- Tumeur palpable ou visible radiologiquement sous la forme de micro calcifications : mode de révélation de plus en plus fréquent grâce au dépistage systématique
- Lésion cutanée du mamelon (maladie de Paget), écoulement mamelonnaire parfois

La classification des CCIS était anciennement basée sur l'architecture des lésions, sans valeur pronostique. Elle distinguait les formes massives, papillaires, cribriformes, micropapillaires et les comédocarcinomes. L'hétérogénéité architecturale de ces lésions intracanalaires aboutit fréquemment à un type mixte associant différents types architecturaux dans la même lésion.

Actuellement il existe une évolution vers une classification plus pronostique basée sur l'évaluation du grade nucléaire (haut, bas ou intermédiaire) et la présence ou non de nécrose, l'architecture étant secondaire [187].

Les CCIS représentaient il y a une vingtaine d'années 1 à 3% des cancers du sein. Dans tous les pays occidentaux grâce au développement du dépistage mammographique, l'incidence a été multipliée par 3 ou 4. Les CCIS représentent désormais 15 à 20% de l'ensemble des cancers du sein et environ 25 à 30% des cancers détectés par mammographie. Les facteurs de risque de développement des CCIS sont comparables à ceux des cancers infiltrants [185]. Au début, il s'agit donc d'une maladie strictement intracanalair, théoriquement guérissable à 100%. Son risque évolutif est représenté par la progression vers un cancer invasif qui peut donner une atteinte ganglionnaire et des métastases.

**b. Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :**

Lésion caractérisée par la présence d'acini distendus, comblés par une prolifération de petites cellules arrondies, relativement régulières et peu cohésives. La distinction peut être difficile avec les hyperplasies lobulaires atypiques, d'où le terme de néoplasie lobulaire utilisé par certains pour désigner ces deux entités.

Il s'agit d'une lésion pré-ménopausique, de découverte histologique fortuite, sans traduction clinique ou radiologique, souvent multicentrique (50 à 70%) et bilatérale (30%). Cette lésion est considérée plus, comme un facteur de risque de cancer ultérieur, que comme une lésion cancéreuse authentique [187].

### **V-2-1-3. Tumeurs épithéliales infiltrantes :**

Elles représentent 98% de l'ensemble des cancers du sein. La classification de l'OMS 2002-2003 définit de nombreuses entités, pour certaines classiques, pour d'autres très rares. Seuls les 2 types de carcinomes les plus fréquents seront développés dans ce chapitre: Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique (canales TNS ou SAI), et le Carcinome lobulaire infiltrant

#### **a. Carcinome canalaire infiltrant type NOS :**

Il s'agit de la forme la plus fréquente de cancers du sein, représentant environ 80% des carcinomes mammaires infiltrants. Les termes de « type non spécifique » (TNS) ou « sans autre indication » (SAI) correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie. Ces tumeurs représentent donc un groupe hétérogène de morphologies très variables.

Il s'agit le plus souvent d'une tumeur palpable, visualisée sous la forme d'une opacité stellaire en mammographie.

Macroscopiquement, on retrouve le plus souvent une tumeur à contours étoilés, d'aspect strié blanchâtre et dure à la coupe. Au microscope, les aspects sont très variés en fonction du degré de différenciation, de la taille des cellules, des atypies nucléaires et de la quantité de stroma, conférant un aspect morphologique différent à chaque tumeur. La présence d'une composante intracanales parfois très développée modifie également l'aspect de la tumeur. Le degré de différenciation, d'anisocaryose et le compte des mitoses interviennent dans l'établissement du grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR I, II ou III). L'agressivité de la tumeur est proportionnelle au grade SBR. L'évaluation du grade SBR est actuellement recommandée pour tous les sous-types histologiques de carcinomes mammaires

infiltrants excepté les carcinomes médullaires [187].

Nos résultats concordent avec la littérature. Dans notre série, le carcinome canalaire type NOS a été le type histologique le plus fréquemment retrouvé dans 86,1% 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].

**Tableau 14: pourcentage du carcinome canalaire type NOS dans les études et notre série :**

Etude	Carcinome canalaire type NOS (%)
Tajeddine [32]	80%
Laamouri [40]	92,3%
Sakhri [38]	92,3%
Notre série	86,1%

#### **b. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)**

Ils représentent 5 à 15% des carcinomes infiltrants. L'âge moyen de survenue est légèrement supérieur à celui des carcinomes canaux infiltrants.

Cliniquement, il peut s'agir d'une masse palpable associée à une image mammographique ou d'une distorsion architecturale. Les formes bilatérales et multicentriques sont fréquentes.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont mal définies, de contours irréguliers, palpables mais difficilement visibles. Au microscope, il est défini par l'aspect morphologique des cellules invasives comparables aux cellules du carcinome lobulaire in situ : cellules de petite taille, peu cohésives, avec peu mitoses, dispersées ou arrangées en file indienne au sein d'un stroma fibreux. On décrit plusieurs variantes : solide, alvéolaire, pléomorphe ou encore à cellules en « bagues à chaton » [187]. Ces



cellules présentent une inactivation de l'E-Cadhérine. Dans 90% des cas de lobulaire infiltrant de type classique, il existe une composante de lobulaire in situ.

Dans notre série, 6,9% 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.

#### **V-2-1-4. Autres tumeurs malignes du sein :**

##### ➤ Les tumeurs phyllodes

Les tumeurs phyllodes sont des tumeurs fibroépithéliales dont l'architecture ressemble à celle des fibroadénomes mais dont elles diffèrent par une cellularité plus importante de leur composante conjonctive, une plus grande fréquence des récurrences et une évolution parfois maligne. Il existe un grading de ces tumeurs allant de la tumeur bénigne jusqu'au sarcome phyllode. Leur incidence est faible puisqu'elle représente 0,3 à 0,9 % de toutes les tumeurs primitives du sein [188]. Dans notre série, 6 patientes ont été diagnostiquées avec une tumeur phyllode ce qui représente 3,5% des cas.

##### ➤ Les sarcomes mammaires

Les sarcomes du sein sont rares et ne représentent qu'1 % des tumeurs malignes. Plusieurs variétés histologiques peuvent être rencontrées, dominées par les fibrosarcomes et les fibrohistiocytes malins. L'envahissement ganglionnaire reste exceptionnel et la dissémination se fait comme pour les autres sarcomes préférentiellement par voie hématogène. Les facteurs pronostiques majeurs sont le grade histologique et l'activité mitotique. La chirurgie demeure un traitement de choix de ces tumeurs, éventuellement complétée par une irradiation. Dans notre série 3 patientes avaient un carcinosarcome mammaire, ce qui représente 1,7% des cas.

➤ Les lymphomes malins non hodgkiniens primitifs du sein

Malgré leur rareté (0,12 à 1,1 % des tumeurs mammaires), les lymphomes malins primitifs du sein tiennent une place à part parmi les tumeurs primitives mammaires. Il convient d'en faire le diagnostic afin de ne pas être inutilement excessif au plan chirurgical. Les études cytologiques ont leur place en évoquant le diagnostic. Les biopsies permettent avec le concours d'une étude immunohistochimique de faire le diagnostic précis du type de lymphome. La chirurgie radicale peut ainsi être évitée. Le bilan d'extension et les modalités thérapeutiques sont très différents des tumeurs épithéliales malignes, rejoignant ceux des lymphomes en général.

En résumé, les résultats de la nature des prélèvements effectués sur nos patientes étaient comme suite : 148 patientes (86%) avec un carcinome canalaire infiltrant type NOS, 12 patientes (6,9%) avec un carcinome lobulaire infiltrant.

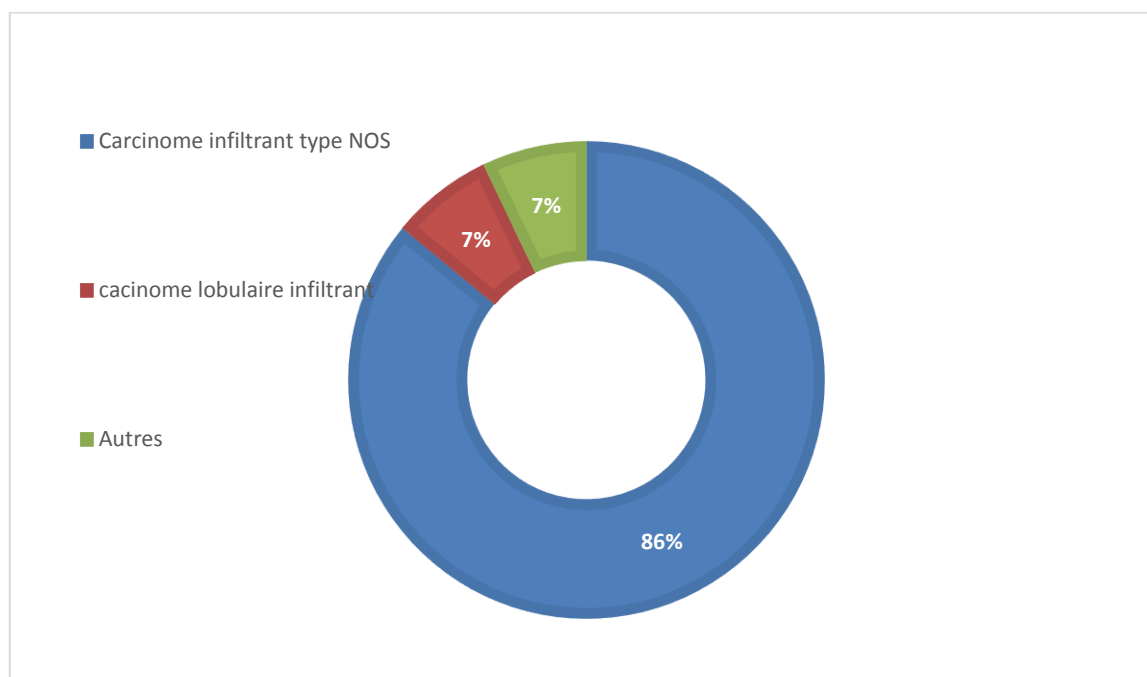


Figure 22 : répartition des patientes selon le type histologique

**V-2-2. Récepteurs hormonaux :**

Une recherche des récepteurs hormonaux (Estrogène ; progestérone) était réalisée chez toutes les patientes. Ils étaient positifs chez 118 (68,6%).

**Tableau 15: Répartition des résultats du dosage des récepteurs hormonaux**

Récepteurs hormonaux	effectif	Pourcentage
RH+	118	68,6%
RH-	54	31,4%
Total	172	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'hormonodépendance 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 [191].

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 [192]. La valeur pronostique des récepteurs de progestérone RP a été moins étudiée mais, dans plusieurs études, la survie à 5 ans 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 [192].

**Tableau 16: Comparaison de la probabilité de la réponse au traitement hormonal en fonction du statut des récepteurs hormonaux [191]**

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%

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 [193].

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, œstrogènes (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.

#### **Etude de HER2 :**

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 [194]. 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) [192]. 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 [195].

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 [192]. 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

**Tableau 17: thérapie ciblée en fonction du statut her2 [195]**

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

L'étude de l'oncogène HER2/neu (L'hercept test) a été effectuée chez la totalité des patientes. Ainsi, 21,7% des patientes avaient une surexpression de HER2 contre 78,3%.

**Tableau 18: Répartition des patientes selon le statut HER2**

Statut HER	Pourcentage (n=172)
Positif	21,7%
Négatif	78,3%
Total	100%

#### **V-2-3. Marqueurs de prolifération :**

- Le Ki67 détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire sauf la phase quiescente G0. Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et l'index de prolifération cellulaire. Il est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée [196].

La valeur pronostique de ce marqueur biologique sera abordée dans le chapitre facteurs pronostiques.

#### **V-2-4. Classification moléculaire :**

Classification intrinsèque à visée taxonomique établie par Perou et Sorlie est une classification issue de cDNA micro-arrays qui identifie des sous classe de tumeurs mammaires par l'expression différentielle de c DNA. Cette classification n'a pas apporté d'information pronostique plus importante que les facteurs anatomo-clinique et immunohistochimiques validées, mais elle a clairement amélioré la compréhension

de la maladie en démontrant l'hétérogénéité moléculaire du cancer du sein. On distingue ainsi les tumeurs[197][198] :

- Basal-like (ER-, PR-, HER2-, CK5/6+, CK14+ ,CK17+, EGFR+ et/ou c-Kit). Elles sont de mauvais pronostic et se caractérisent par une instabilité génétique, une sensibilité à des drogues qui provoquent des cassures ADN : alkylant, sels de platine et aux médicaments qui empêchent la recombinaison homologue comme les inhibiteurs de PARP. Elles pourraient bénéficier potentiellement de thérapies ciblant EGFR. Cette catégorie comporte la majorité des tumeurs mutées pour BRCA1, les carcinomes métaplasiques, carcinomes médullaires, adénoïdes kystiques. A noter une importante hétérogénéité histologique de pronostic différent dans ce sous-groupe. En effet, certains types histologiques même s'ils appartiennent au phénotype basal sont intrinsèquement de bon pronostic tels, les adénoïdes kystiques et les carcinomes médullaires, qui ont un excellent pronostic. Ce qui montre les limites de ces classifications moléculaires et souligne l'importance de la morphologie. Les carcino-sarcomes appartenant à cette sous classe moléculaire sont des tumeurs très agressives à l'exception des adéno-squameux de bas grade. Il est donc important de ne pas assimiler toute tumeur de phénotype basal à des tumeurs agressives.

Dans notre série les tumeurs basal-like ou les triple négatifs constituaient 14,5% des cas.

- HER2-like, sont des tumeurs HER2+, ER-. Représentent environ 20% des cancers du sein. Elles bénéficient d'un traitement ciblé à base de molécules anti-HER2.



Dans notre série les tumeurs HER2-like présentaient 16,9% des cas.

- Luminal A, sont des tumeurs ER+ (réceptivité hormonale très élevée et homogène), HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, bas grade, peu prolifératives, souvent p53- et HER2-. Elles sont de meilleur pronostic, et bénéficient du traitement hormonal.

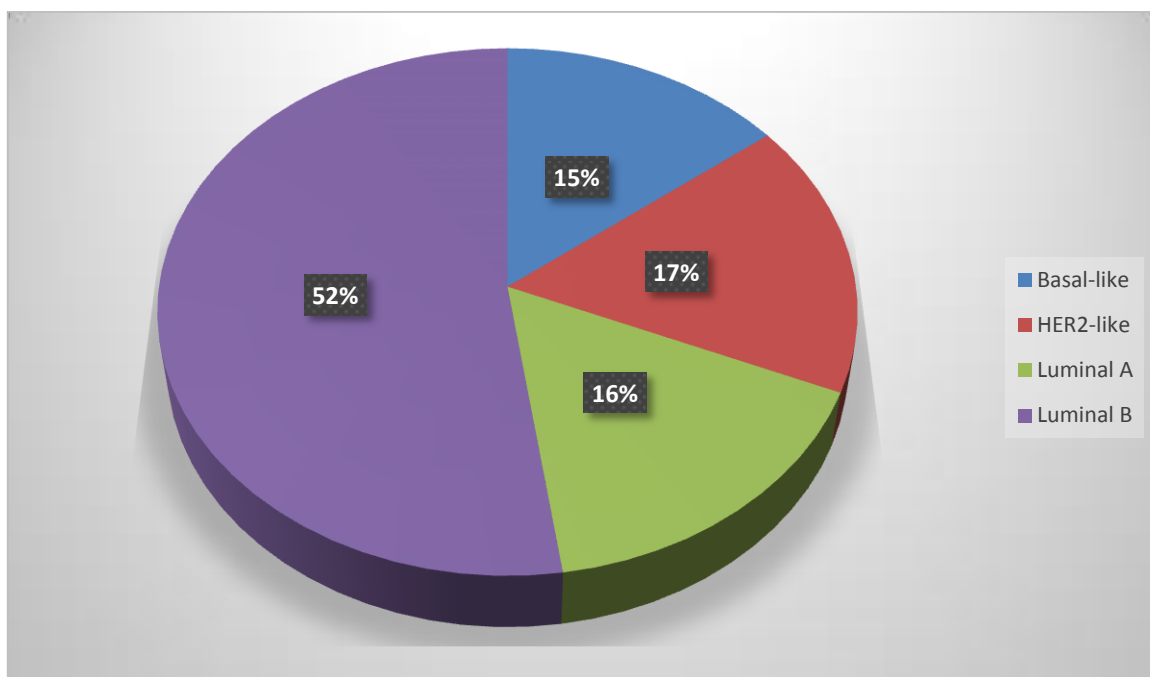
La classe luminal A présentait 16,3% des cas dans notre série.

- Luminal B, sont des tumeurs ER+, HER2-, CK 8+, CK18+, GATA3+, de haut grade, très prolifératives. Les tumeurs HER2+/ER+ sont classées luminal B. elles sont de moins bon pronostic et semblent bénéficier de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie.

Tandis que la classe moléculaire Luminal B présentait 52,3% des cas.

- Normal-like, est une classe qui a été initialement décrite, il s'avère en fait que cette catégorie identifiait des artefacts de dilutions des ADN tumoraux par les ADN du tissu mammaire normal.
- Trois nouvelles catégories ont été identifiées au sein des tumeurs ER- dont la valeur pronostique et l'intérêt clinique reste à déterminer : Les tumeurs basses en claudin de phénotype proche des cellules souches (carcino-sarcomes) ; le groupe apocrine caractérisé par une activation des récepteurs aux androgènes ; et le groupe interféron-like exprimant STAT1.

Cette classification issue de cDNA micro-arrays peut être reproduite par des tests simples d'IHC : ce qui permet de classer 75% des tumeurs. Correctement classées par l'IHC : ER, PR, HER2, Ki67. De plus de la morphologie, l'index mitotique et le grade restent très importants [199].



**Figure 23 : répartition des patientes selon la classification moléculaire dans notre série.**

## VI. BILAN D'EXTENSION:

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.
- ovariens : 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 [200].

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

Ces examens complémentaires ont permis de détecter des métastases à distance Dans 27,3 % des cas (47 patientes).

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

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.

#### **VI-1. Bilan d'extension standard :**

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 3 cm (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 [201].

Ce bilan d'extension ne sera pas demandé en cas d'un cancer du sein in situ. Par contre, en cas de carcinome infiltrant [202]: 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 [203].

En effet, l'intérêt du bilan d'extension n'est pas recommandé par la majorité des auteurs pour les stades précoces. Bruneton [204] 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% [205]. Des résultats négatifs ont été également rapportés dans la recherche de métastases osseuses par la scintigraphie pulmonaire à travers une étude rétrospective [206] incluant 3627 patientes avec un cancer du sein de stade précoce. Le taux de détection était de 0,9%.

Cependant, Cox [207] a montré que chez les patientes présentant un stade III de leur maladie, le taux de détection de métastases osseuses pourrait atteindre 16%. Hussaini [208] 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) [209] 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 19: Taux de détection des métastases en fonction du stade [209]**

	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.

**Tableau 20: Recommandations des examens complémentaires en fonction du stade [209]**

	Stade I	Stade II	Stade III
Radio thoracique	Non	Si N+ > 4	Oui
Echographie	Non	Si N+ > 4	Oui
Scintigraphie oss	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.

## VI-2. Intérêt de la TDM-TAP

L'intérêt de la tomодensitométrie 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 toutes les patientes dans le cadre du bilan d'extension ayant confirmé la présence de métastases pulmonaires chez 16 patientes (11 patientes dites pauci-métastatiques), de métastases hépatiques chez 12 patientes, et des métastases osseuses confirmées par la scintigraphie osseuse chez 8 patientes. La TDM cérébrale n'a pas été réalisée chez aucune de nos patientes vue l'absence de signes d'appel neurologiques.

**Tableau 21: résultat des métastases détectées dans notre série**

Métastases détectées	Nombre de patiente (n=172)	% (n=172)
Pulmonaires	16	9,3%
Hépatiques	12	6,9%
Osseuses	8	4,6%
Cérébrales	0	0%

Le cancer du sein localement avancé est un cancer agressif avec une forte tendance à métastaser précocement [210]. La place de la TEP-TDM dans la prise en charge des cancers du sein localement avancé concerne donc essentiellement le bilan d'extension à distance [211]. La TEP-TDM permet le bilan d'extension métastatique avec une excellente précision diagnostique (sensibilité : 100 %, spécificité : 93 %, valeur prédictive positive : 100 % et valeur prédictive négative : 90 %). La TEP-TDM au FDG est en effet plus sensible que l'imagerie dite conventionnelle pour le bilan des

métastases à distance, notamment ganglionnaires médiastinales, hépatiques, voire abdominales et osseuses [212]. Plusieurs travaux ont rapporté la supériorité de la TEP-TDM pour la détection des métastases osseuses par rapport à la scintigraphie osseuse, mais avec une moindre performance pour les lésions blastiques, soulignant l'importance d'une lecture simultanée des images de scanner, voire d'un complément d'examen par la scintigraphie osseuse. Les autres faux-négatifs de la TEP-TDM sont essentiellement représentés par les lésions de petite taille, notamment au niveau des parenchymes pulmonaire et hépatique. Quant aux foyers faussement positifs, ils constituent essentiellement l'apanage des phénomènes infectieux et/ou inflammatoires

En Résumé, Le TEP-scanner n'est actuellement réalisé que dans le bilan d'extension des cancers du sein localement évolués ou inflammatoires. L'absence de foyer axillaire n'éliminant pas la possibilité de micrométastases ganglionnaires axillaire, il ne dispense en aucune manière de la réalisation de l'étude du ganglion sentinelle. 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). 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 [216].



### **VI-3. Intérêt de l'IRM dans le cancer du sein localement avancé**

La place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégional du cancer du sein localement avancé n'est pas clairement définie. Les bénéfices potentiels attendus de l'IRM préopératoire du cancer du sein localement avancé ne sont pas comme dans les autres types de cancer (obtention de marges saines et taux réduit de récurrence locale), puisque la quasi-totalité des patientes aura une mastectomie. L'objectif du bilan d'extension locorégional est de rechercher un cancer controlatéral [213,214]. Cependant, aucune donnée de la littérature ne permet d'affirmer ni d'infirmer l'utilité de la réalisation d'une IRM mammaire pour l'étude du sein controlatéral [215]. Comme pour les autres types de cancer du sein, une preuve histologique des lésions surnuméraires détectées dans le sein controlatéral par l'IRM est nécessaire afin de planifier une chirurgie optimale (niveau de preuve 1b, niveau de recommandation A) [215]. L'IRM et les éventuels contrôles histologiques ne doivent pas retarder le traitement.

La place de l'IRM mammaire dans le bilan d'extension locorégionale du cancer du sein a été évaluée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en mars 2010 et doit être réservé aux situations suivantes [176] :

Sur le sein homolatéral :

- ✓ Discordance entre la clinique, la mammographie et l'échographie pouvant entraîner une modification de la prise en charge thérapeutique
  - ✓ Choix thérapeutiques difficiles (chirurgie oncoplastique, traitement conservateur ou mastectomie, traitement néo-adjuvant, risque de multifocalité)
  - ✓ Femmes de moins de 40 ans
  - ✓ Femmes à haut risque familial de cancer du sein
- Sur le sein controlatéral,

aucune donnée ne permet d'affirmer ni d'infirmer l'utilité de la réalisation d'une IRM mammaire pour l'étude du sein controlatéral.

## **VII. Décision thérapeutique :**

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 [217]. 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 [218]. 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.

### **VII-1 – Chimiothérapie Néoadjuvante :**

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 [217].

#### **VII-1-1. Définition/ Historique :**

La chimiothérapie néoadjuvante systémique est utilisée conjointement avec la chirurgie et la radiothérapie pour la gestion des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé. Les anthracyclines et les taxanes constituent l'épine dorsale des schémas thérapeutiques actuels, administrés soit séquentiellement, soit

simultanément pendant 8 cycles au maximum. Les avantages du traitement néoadjuvant comprennent l'évaluation in vivo de la réponse au traitement avec réduction de l'étendue des métastases primaires et régionales. La chimiothérapie néoadjuvante pour le cancer du sein opérable est utilisée chez les femmes qui souhaitent une chirurgie conservatrice du sein qui ne sont pas candidates à un tel traitement au moment du diagnostic. L'utilisation du traitement néoadjuvant chez les patientes présentant un cancer du sein opérable présente des résultats de survie équivalents à ceux d'un traitement adjuvant du cancer du sein.[219]

Initialement décrite chez les patientes ayant un cancer du sein localement avancé par De Lena [220] 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 [25,221].

#### **VII-1-2. Objectif :**

La chimiothérapie néo adjuvante a 3 principaux objectifs cliniques chez les patientes atteintes de cancer du sein localement avancé [222-223] :

- ✓ 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.

Il a été montré que les patientes ayant un cancer inflammatoire ou un cancer localement avancé avaient une meilleure survie quand leur traitement local était précédé d'une chimiothérapie néo-adjuvante [224, 225]. De même, en cas de tumeur dite « opérable d'emblée », dont la taille ne permet pas un traitement conservateur chirurgical de première intention, la chimiothérapie néo-adjuvante est aussi performante que la chimiothérapie adjuvante en termes de survie et de survie sans récurrence métastatique [225, 226].

Concernant les tumeurs opérables d'emblée, toutes les études randomisées de chimiothérapie néo-adjuvante montrent une amélioration du taux de conservation mammaire [227-228]. Nous verrons plus loin que l'obtention d'une conservation mammaire laisse cependant un risque de récurrence ultérieure qui ne doit pas être

négligé. Ainsi les patientes tirent-elles toutes un bénéfice de la chimiothérapie néo-adjuvante lorsqu'elles ont une indication à recevoir ce traitement en postopératoire. Mais les bénéfices concernant une meilleure approche de la biologie cellulaire tumorale ne doivent pas être minimisés, même si, à l'heure actuelle, on ne peut encore les utiliser en pratique courante [229–230].

La chimiothérapie néoadjuvante présente aussi quelques inconvénients [231]:

- 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 :**

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.[232]

Au total, La chimiothérapie doit être privilégiée lorsque la tumeur exprime des facteurs de bonne chimiosensibilité, comme l'absence totale de récepteur stéroïdiens, la présence d'un grade histologique élevé, un taux de prolifération élevé avec un Ki67 haut ou lorsque la masse tumorale est volumineuse ou rapidement évolutive.

#### **VII-1-4. Protocole**

Les traitements à base d'anthracyclines et de taxanes sont les plus souvent utilisés. Il est possible de prescrire des anthracyclines seuls, comme cela était fait dans les années 1990 [233], les prescrire en association avec les taxanes, soit sur un mode séquentiel soit sur un mode combiné.

##### ❖ Anthracyclines :

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% [234].

**Tableau 22: études de chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines pour le cancer du sein localement avancé (protocole à base d'anthracyclines)**

Auteurs	Nombre de patientes	Protocoles de Chimiothérapie	cRO (%)	cRC (%)	pCR (%)
NSABP B18 [235]	734	AC x 4	80%	36%	13%
Institut Curie Paris [236]	200	FAC x 4	65%	24%	-
Centre Jean Perrin (CJP) [237]	40	FEC 100	69%	33%	15%
Petit [238]	119		80%	19%	13%
CJP [239,240]	167	AVCF± MTX	63%	27%	7%
Bonadonna 1990 [241]	165	CMF / FAC	-	17%	4%
ABCSCG-07 trial [242]	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 [243]. 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 [244].

❖ Taxane :

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 [245][246], 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.

➔ 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 [247], 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 [248–250]. L'étude randomisée de Green et al [250] 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 [248].



Une étude par MD. anderson a montrés que l'ajout de paclitaxel avant le FAC en néoadjuvant, a augmenté le taux de pCR de 15,7% à 28,2% [248]. 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 [251]. Une autre étude [252] 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%.

→ 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. [253] 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 TAX d'Aberdeen (CVAP 8 cycles versus CVAP  $\times$  4 puis docetaxel  $\times$  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) [254][255]. Les résultats de cette étude ont été confirmés par l'essai NSABP B27 [256], avec 2 411 patientes, compare 3 bras : doxorubicine et cyclophosphamide (AC) suivi de chirurgie, ou la même stratégie suivie de docétaxel (D) ou AC, puis docétaxel précédant la chirurgie. L'adjonction du docétaxel avant la chirurgie augmente le taux de réponse clinique (63,6 % vs 40,1 ;  $p < 0,001$ ) et de réponse histologique complète (pCR) (26,1 % vs 13,7 % ;  $p < 0,001$ ) par rapport à AC [257].

La proportion de patientes chez lesquelles on ne retrouve pas d'atteinte ganglionnaire est plus grande quand du docétaxel est ajouté à AC en néo-adjuvant (58,2 % vs 50,8 % ;  $p < 0,001$ ). Ces deux derniers éléments laisseraient penser que la survie ait pu être améliorée par l'adjonction du docétaxel ; malheureusement, la survie globale comme la survie sans récurrence sont équivalentes qu'il y ait ou non du Docétaxel [258].

Une étude de taille beaucoup plus petite, avec 168 patientes, évalue l'intérêt de faire suivre 4 cures d'une chimiothérapie contenant une anthracycline (AC vincristine prednisone : CVAP) par 4 cures complémentaires de Docétaxel [259]. Les taux de réponses cliniques et histologiques sont améliorés par le Docétaxel, que les tumeurs régressent initialement sous CVAP ou non.

L'étude GeparDuo, avec 913 patientes, compare l'association AD dose dense (4 cures tous les 14 jours avec du G-CSF) à l'association AC puis Docétaxel (4 cures tous les 21 jours) [259]. Le taux de pCR est plus grand en cas de traitement séquentiel (14,3 % vs 7,0 % ;  $p < 0,001$ ), sans que là aussi une différence en termes de survie apparaisse. Le même groupe évalue actuellement l'adjonction de la capécitabine à la chimiothérapie néo-adjuvante : l'étude GeparQuattro, avec 1 510 patientes, compare 4 cures d'épirubicine cyclophosphamide (EC) suivies de 4Docétaxel à 4EC suivi de 4D et capécitabine (par cure de 14 jours) – traitement concomitant – et à 4EC suivi de 4Docétaxel puis de 4 capécitabine (14 jours) – traitement séquentiel – [260]. À ce jour, il n'y a pas de différence en termes de pCR. En France, l'association la plus fréquemment utilisée fait appel à 3 cures de FEC100 suivies de 3 cures de docétaxel, association choisie par extrapolation des résultats présentés en phase adjuvante [261]. Par ailleurs, les résultats de ces 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 [262]. 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 [256].

Il est actuellement admis que la chimiothérapie doit précéder intégralement le geste chirurgical [263]. L'étude NSABP B27 n'a pas permis de montrer que la prolongation de la chimiothérapie au-delà du geste local pouvait améliorer la survie [257]. En cas de reliquat tumoral macroscopique après chimiothérapie néo-adjuvante, on pourrait se demander si la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante sans résistance croisée avec la chimiothérapie néoadjuvante pourrait améliorer la survie globale et sans rechute. Aucune étude ayant utilisé anthracyclines et taxane n'a été

réalisée [264]. Par ailleurs, il n'est pas prouvé que prolonger la chimiothérapie au-delà de 6 cures améliore les taux de pCR, comme le montre l'étude GeparTrio [265].

Dans notre série, une chimiothérapie à base d'anthracyclines et de taxanes était indiquée chez la totalité des patientes non métastatiques soit 72,7% des cas en plus des patientes dites pauci-métastatiques (11 patientes) soit un total de 136 patientes (environ 84%).

Le protocole utilisé était le FEC100 + Docetaxel ou le AC60 + Docétaxel

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

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 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.

Cependant, L'hétérogénéité de réponse des patientes au traitement néoadjuvant et surtout le nombre de patientes recevant une poly-chimiothérapie 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".

## 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 hétéro-dimérisation 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.

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

- 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.
- 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.

L'apport du trastuzumab dans l'arsenal thérapeutique, en phase palliative [266] comme en phase adjuvante [267], a permis son utilisation en phase néoadjuvante. Les études connues font appel à peu de patientes, mais les résultats constatés en termes de pCR sont tellement significatifs que le trastuzumab doit être associé à la chimiothérapie néo-adjuvante en cas d'hyperexpression (3+ en immunohistochimie) [268] ou d'amplification (techniques de FISH ou de CISH) [269] de l'oncogène HER 2neu

[263]. À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de prescrire le trastuzumab avec des anthracyclines du fait de la cardiotoxicité potentielle de cette association et cela malgré les résultats présentés par l'équipe du MD Anderson : celle-ci montre en effet des taux de pCR de 60 % mais avec un trop faible nombre de patientes (n = 40) et un recul insuffisant (suivi médian de 19 mois) [270]. L'association aux taxanes est recommandée, avec du paclitaxel [271] mais surtout du docétaxel [272, 273]. Dans l'étude de Coudert où est associée au trastuzumab une chimiothérapie comportant docétaxel et carboplatine, les taux de pCR atteignent les 40 %. Des taux comparables sont obtenus dans l'étude allemande GeparQuattro. Des études de plus grande envergure sont attendues, évaluant trastuzumab et lapatinib (anti tyrosine kinase multicible) : étude 10054 de l'EORTC (Lapatax) et étude BIG 2-06 (Neo ALTTO).

À côté de la cible des tyrosines kinases existe la cible, beaucoup plus vaste, de l'angiogénèse. Le bévacizumab a des propriétés antiangiogéniques sur des tumeurs localement avancées [274]. Les antiangiogènes ont donc certainement une place à tenir dans l'arsenal thérapeutique néo-adjuvant.

Le blocus Dual Her2 est en train de devenir une nouvelle approche pour améliorer les taux de réponse complète pathologique et donc la survie. À ce jour, dans le cancer du sein triple négatif, il n'existe aucun marqueur prédictif permettant d'identifier les cibles thérapeutiques potentielles. Les patients triple-négatifs qui obtiennent une réponse complète pathologique ont des résultats plus favorables que ceux présentant une maladie résiduelle suite à un traitement néoadjuvant. Le choix du schéma de chimiothérapie optimal et la durée du traitement ont été étudiés de manière approfondie dans le cadre néoadjuvant. Aucun consensus n'a été développé jusqu'à présent. À la suite des travaux menés avec des traitements à l'anthracycline et au CMF en chimiothérapie néoadjuvante, des études récentes sur le cancer du sein localement

avancé se sont concentrées sur l'ajout de nouveaux agents cibles. Tous ces essais sont basés sur des régimes bien établis utilisés dans un environnement adjuvant. L'utilisation réussie de la chimiothérapie néoadjuvante nécessite une approche multidisciplinaire coordonnée [275].

Dans notre série 19% des patientes exprimant HER2 ont reçu le trastuzumab (Herceptin) en association aux taxanes

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 HERE+.

#### **VII-1-5. Tolérance / Toxicité :**

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).

Effets secondaire spécifiques pour certaines drogues cytotoxiques [276] :

- 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).

- ✓ 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 [277]
- ✓ 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 [278].



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. Cette toxicité a été jugulée par l'utilisation d'antiémétiques de type setrons associé à une corticothérapie chez quelques patientes.

- Des troubles hématologiques, en particulier une neutropénie mais 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.
  - Une anorexie et une asthénie dans 75% des cas.
  - 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.

### VII-1-6- Control IRM :

L'intérêt des traitements systémiques adjuvants par chimiothérapie et/ou hormonothérapie dans les cancers infiltrants localisés du sein à risque élevé n'est plus à démontrer. La chimiothérapie première est considérée comme un standard thérapeutique dans les formes localement avancées et ses indications ont été étendues aux tumeurs opérables.

Son but est d'augmenter la possibilité de traitement chirurgical conservateur après réduction du volume tumoral et de tester in vivo la chimiosensibilité tumorale

pour adapter un éventuel traitement systémique adjuvant [279].

Le mode de réponse tumorale est très variable après chimiothérapie d'induction: régression concentrique harmonieuse ou, à l'inverse, disparition centrale et persistance de cellules résiduelles en périphérie ou encore diminution de la densité de la tumeur sans véritable diminution de taille [280]. Le rôle du pathologiste est d'apprécier la réponse histopathologique au traitement, qui est un facteur de bon pronostic en termes de survie globale et de survie sans récurrence [279,281].

L'évaluation précise de la réponse tumorale après chimiothérapie d'induction(CTI) est fondamentale pour guider le geste chirurgical [282]. Cependant, l'examen clinique et les méthodes classiques d'imagerie morphologique mammaire (mammographie et l'échographie) rencontrent certaines limites dans cette évaluation [283-285].

L'IRM avec injection de gadolinium en pathologie mammaire est une technique indépendante de la densité mammaire ; sa sensibilité est supérieure à celle de la mammographie (95 à 97 %) mais sa spécificité est faible (30 à 97 %). Son intérêt majeur, outre l'étude morphologique, est l'approche physiopathologique tissulaire des tumeurs du sein par le biais de l'étude de l'angiogenèse tumorale, en évaluant la régression du volume tumoral et la diminution de la vascularisation intra-tumorale[279].

De nombreuses séries ont déterminé la supériorité de l'IRM du sein dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante [283-292]. Par contre dans la série L.Vénat-Bouvet [279], l'IRM d'évaluation réalisée avant le geste chirurgical sous-estime largement la taille des tumeurs T2 comme T3 de l'ordre de 34 % dans 69 % des cas évaluables. Ainsi, Merchant et al. [293] ont observé que le stade des grosses tumeurs est surestimé de l'ordre de 10 % et celui des tumeurs de petite taille de 22 %

dans les T1 et T2.

L'estimation de la maladie résiduelle peut néanmoins être problématique du fait des modifications de la vascularisation tumorale induite par la chimiothérapie se traduisant par une diminution de l'intensité de la prise de contraste et une modification de la cinétique. Cette situation peut mener à une surestimation de la réponse au traitement si les critères d'interprétation ne sont pas modifiés après chimiothérapie. En effet, toute prise de contraste post-chimio-thérapeutique doit être considérée comme suspecte si elle siège au site de l'ancienne tumeur [294].

Après chirurgie et en dehors d'un contexte de chimiothérapie néo adjuvante, une sous-estimation de la réponse pourrait être induite par des lésions de fibrose ou d'inflammation se rehaussant intensément après injection de contraste au site de tumoréctomie entraînant une surinterprétation des prises de contraste résiduelle et ainsi une chirurgie complémentaire trop agressive. Cette surestimation du reliquat peut atteindre 52 % [295,296], une exploration chirurgicale reste donc une étape indispensable [283,297-299] tant qu'il existera un risque de sous-évaluation du nombre de lésions résiduelles fragmentées et tant qu'aucune technique d'imagerie ne pourra détecter les lésions de carcinome canalaire in situ à 100%. Les causes de faux négatifs retrouvées dans la littérature correspondaient à des reliquats tumoraux infiltrants de petite taille, millimétriques, ou fragmentés développant une faible angiogénèse et présentant donc une faible voire une absence de prise de contraste en IRM [283-298,300-302] ou à des carcinomes lobulaires infiltrants connus pour leur présentation clinique et radiologique « quasi muette » [301-304]. Un apport de l'IRM dans cette indication pourrait être la détection précoce (dès la première cure de chimiothérapie) de facteurs prédictifs de réponse au traitement : en effet une diminution ou une augmentation du volume de la tumeur dès la première cure est

fortement corrélée à la réponse finale [305]; Ainsi l'aplatissement de la courbe après le premier cycle permettrait de distinguer les patientes répondeuses des non répondeuses, d'après Rieber et al [307].

Afin de résumer l'intérêt de l'IRM mammaire dans cette indication: elle a actuellement une place déterminante dans l'évaluation pré thérapeutique des patientes susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie néo-adjuvante. Son apport pourrait être déterminant sur la prévision d'un traitement chirurgical conservateur ou non qui sera appliqué à la patiente [303]. Actuellement, cette technique est reconnue comme le meilleur outil diagnostique du suivi sous traitement, ses données concordent avec l'histopathologie chirurgicale finale dans 70 à 90 % des cas. Ses performances paraissent supérieures chez les non répondeurs et en cas de réponse partielle faible [307]. Pour les patientes répondeuses, elle permet néanmoins, selon les données de l'extension tumorale initiale et sur l'évaluation de la tumeur résiduelle, de guider le geste chirurgical afin d'assurer une sécurité carcinologique et un résultat esthétique optimal.

Dans notre contexte, l'IRM mammaire doit trouver place dans nos indications en néo-adjuvant pour les patientes ayant un cancer localement avancé opérable ou inflammatoire sans métastase systémique traitées par chimiothérapie néoadjuvante.

Le CNGOF, le groupe EUSOMA et l'ACR, selon leurs recommandations, indiquent la réalisation d'une IRM au début et à la fin de la chimiothérapie néo adjuvante à condition qu'elle ne retarde pas de façon significative la prise en charge thérapeutique.[307]

## VII-2. Chirurgie :

Le traitement chirurgical est le pilier du traitement du cancer du sein. En effet, il assure un rôle essentiel dans le contrôle mammaire et le diagnostic de la maladie. Elle a pour objectifs :

- ↳ de pratiquer l'exérèse de la tumeur en berges saines ;
- ↳ de permettre un diagnostic histologique précis de la tumeur et de confirmer l'analyse biologique de la tumeur réalisée au moment de la biopsie;
- ↳ d'analyser les ganglions qui drainent la tumeur (curage axillaire)
- ↳ 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 traitement conservateur** : c'est la mastectomie partielle consistant en l'ablation d'une partie de la glande mammaire et du tissu adjacent qui l'entoure. On distingue plusieurs types de mastectomie partielle :
  - Tumorectomie : lorsque la lésion est palpable et accessible.
  - Zonectomie : lorsque la lésion est non palpable et infraclinique. Elle se fait après repérage préalable.
  - Quadrectomie : ablation large d'environ un quadrant mammaire. Elle est donc réservée aux lésions étendues.
  - Pyramidectomie : envisagée en cas d'écoulement mamelonnaire.
  - Segmentectomie.

- **Le traitement radical :**
  - La mastectomie simple (totale) : ablation totale de la glande mammaire, de la peau adjacente à la tumeur, de la plaque aréolo-mamelonnaire et du fascia pectoral avec respect du muscle pectoral.
  - La mastectomie radicale modifiée : semblable à la précédente mais complétée par l'ablation de certains ganglions lymphatiques axillaires.
  - La mastectomie radicale : semblable à la précédente, mais les muscles pectoraux sont également retirés.
- **La chirurgie axillaire :** c'est une ablation des ganglions de drainage mammaire (lymphadénectomie). On distingue l'exérèse du ganglion sentinelle et le curage axillaire.
- **La reconstruction mammaire :** geste complémentaire et optionnel car non curateur. Elle consiste à essayer de rétablir l'esthétique du sein, en plus de l'acte onco-chirurgical, et ce grâce à des techniques de chirurgie plastique. Elle qui ne doit pas entraver le traitement carcinologique.

Remarques : Les termes « mastectomie » et « mammectomie » sont des synonymes.

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

- ❖ la tumeur elle-même : l'exérèse doit être unicentrique, les marges doivent être saines et les résultats esthétiques acceptables.
- ❖ 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 [308]. 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 mastectomie 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 pitié pouvant nécessiter dans ce cas un geste de recouvrement pariétal.

Dans l'étude de Pool [309] 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 [310] 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 [311].

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**

##### **❖ 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 [312-314]. 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 [315,316].



- ❖ 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 [317–319] 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 23: Comparaison mammectomie en cas de résidu tumoral versus radiothérapie encas de RCC**

Etudes	Nombre	Rechute (%)	RLR (%)	Meta (%)	Taux RLR 5ans(%)	Taux RL à 10ans(%)
Touboul [318]	82	37,5	6,2	37,5	6,3	–
Mammect RT	(44% T4)	34,4	21,8	31,5	12,6	–
Lerouge [317]	120	42,8	6,1	34,7	–	4,2
Mammect RT	(35% T4)	46,1	20,5	25,6	–	13
Pierce [319]	107		4		5	
Mammect RT	(43% stade IIIB)		16		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.

❖ 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'influçait 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 [320], MacIntosh [321], Pamar [322], Cho JH [323], S. Agrawal et al [324] ...) 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 [325]. 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  $\leq 4$  cm ou 2 tumeurs dont l'ensemble mesure moins de 4 cm.
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 al [326] 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 [327] 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 récidives 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) [328].

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

T. Lim et al [329] ont mené une étude sur la mastectomie avec conservation de l'étui cutané ( MCEC ou SSM) suivie d'une reconstruction mammaire immédiate ( SSMIR) 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 confirmés par une autre étude publiée par M. Sakkary [330].

Dans notre série, la totalité des patientes ont bénéficiées d'un traitement chirurgical radical. Il s'agissait d'une chirurgie post chimiothérapie néoadjuvante chez 125 patientes et une mastectomie de propreté chez 11 patientes.

Une mastectomie avec un curage axillaire selon le procédé de Patey, a été réalisée chez les 125 patientes non métastatiques (75,6%). Tandis que 11 patientes pauci-métastatiques ont bénéficié d'une mastectomie de propreté après chimiothérapie d'induction. La répartition des cas en fonction du traitement chirurgical figure dans le tableau.

**Tableau24: Répartition des cas en fonction du traitement chirurgical.**

Traitement initial	Nombre de cas	Pourcentage
Chirurgie première	0	0%
Après chimiothérapie première	125	75,6%
Mastectomie de propreté	11	6,3%

## VIII. Réponse histologique

Les paramètres histo-pathologiques devant être évalués sont les suivants :

### VIII-1. Taille tumorale histologique :

Il s'agit de la taille macroscopique déterminée sur la pièce avant fixation. Si cette taille est différente à l'examen microscopique, c'est la taille microscopique qui sera retenue.

Les tumeurs T4 sont souvent de grande taille témoignant de leur caractère évolué. Dans notre étude la taille tumorale histologique moyenne était de 3,8 cm [0-24 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 [331] ont trouvé qu'entre 1968 et 1977 seulement 20% des tumeurs T4 mesuraient moins de 5 cm et que 28% parmi elles étaient < à 3 cm. Cependant, 20 ans après, Guth [332][333] a trouvé qu'environ 50% des tumeurs T4b mesuraient moins de 5 cm.

Harms et Wittekind [334] 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 [335] 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 rapporte la répartition des tumeurs en fonction de la taille histologique.

**Tableau 25: 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	67,3%

## VII-2. Le type histologique et Grade

La forme la plus fréquente dans les cancers du sein est le carcinome canalaire infiltrant (appelé « carcinome sans type spécifique » dans la dernière classification OMS 2012) (85% des cas). Ensuite environ 10 % des cas sont des carcinomes de type lobulaire et les 5% restants regroupent des formes plus rares.

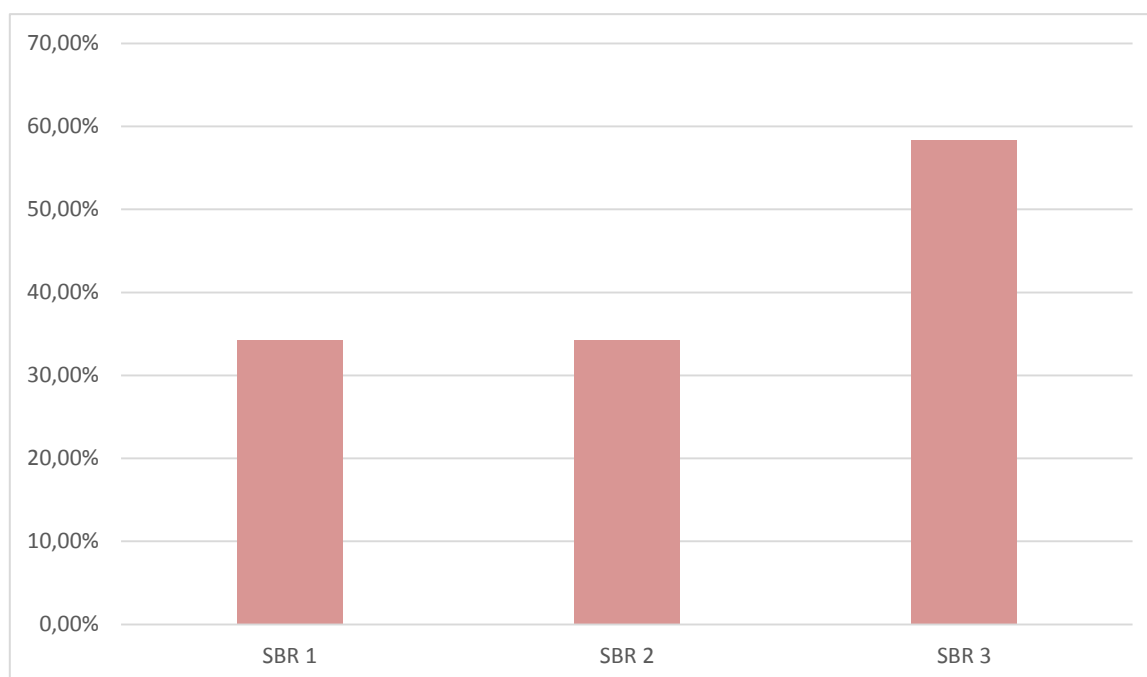
Dans notre série, 18 patientes (10%) avaient une stérilisation histologique à l'examen de la pièce opératoire témoignant ainsi de la réponse histologique complète au traitement néoadjuvant.

↳ Le grade histo-pronostique :

Le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) modifié par Ellis et Elston est le plus utilisé. Il prend en compte trois critères histologiques : la différenciation, le pléomorphisme nucléaire, les mitoses.

Il a été précisé chez la totalité des patientes. Les grades II et III étaient de loin les plus fréquents représentant 34,3% et 58,3% respectivement. Tandis que le grade I présentait que 7,4%.





**Figure 24 : 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 26: 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]	Tajeddine [32]	Notre série
Grade I	9,6%	4,35%	7,4%
Grade II	34,2%	56,52%	34,3%
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 Tajeddine [32] et Laamouri [40].

Le grade de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) est un grade histopronosique permettant d'apprécier indirectement l'indice d'activité proliférative [336] 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 [337].

**Tableau 27: grade et survie à 7ans [337]**

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

#### ↳ L'activité mitotique

Parmi les trois composants du grade, l'activité mitotique a été le plus étudié. Une activité mitotique élevée est un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie adjuvante.

#### ↳ Ki67

L'anticorps Ki67 est un marqueur de prolifération exprimé par les cellules en cycle (phases G1, G2, S, M). Des études récentes concordent pour montrer la valeur pronostique défavorable d'un index Ki67 élevé. De nombreuses études sont en cours pour améliorer la standardisation de la lecture et le choix du seuil de positivité (entre 10 à 20% selon les études)

#### ↳ HER2 :

L'amplification du gène HER2 conduit à une surexpression de la protéine et une stimulation de la croissance cellulaire.

### VIII-3. Extension locale du carcinome

#### ❖ Les embolies tumorales vasculaires :

La présence d'amas tumoraux dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins est un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire. Il est un facteur pronostique défavorable pour les patientes sans envahissement axillaire (N-), dans certaines études.

La recherche d'embolies vasculaires a été notée dans les 172 comptes rendus anatomopathologiques dont 46 cas se sont avérés positifs (26,75%).

**Tableau 28 : Résultat de la recherche des embolies vasculaires.**

Embolies vasculaires	Effectif	%
Positif	46	26,75%
Négatif	126	73,25%

La présence d'embolies vasculaires constitue un facteur de mauvais pronostic dans le cancer du sein, leur positivité s'est révélée 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. Elles constituent un facteur de risque de récurrence locale.

#### ❖ la composante intracanalair :

Le pourcentage de carcinome intracanalair en périphérie de la tumeur doit être évalué. S'il est élevé ou extensif, il est associé à une augmentation du taux de rechutes locales.

❖ les limites d'exérèse :

Ces limites doivent être déterminées de façon précise, après encrage des bords de la pièce. Selon les équipes, une limite d'exérèse sera considérée comme satisfaisante si elle est de 0 à 5 mm pour le carcinome infiltrant (0 mm à l'GR) et de 2 à 10 mm pour le carcinome intracanalair (2 mm à l'GR). Une méta-analyse montre que le risque de récurrence est lié à la présence de carcinome sur les limites d'exérèse et l'absence de tumeur sur les marges est retenu comme adéquate dans les recommandations américaines (Moran 2014). La qualité des limites d'exérèse profondes et superficielles sera évaluée par le pathologiste mais confrontée au compte rendu opératoire.

Dans notre série, les limites étaient saines chez toutes les patientes sauf chez 4 patientes (2,8%) qui ont été repris chirurgicalement.

❖ Envahissement axillaire

Concernant les ganglions axillaires, ils sont étudiés individuellement et la présence d'un envahissement métastatique ou de modifications thérapeutiques sont enregistrées. L'évaluation histopathologique est importante, puisqu'elle peut permettre aux cliniciens de modifier le schéma thérapeutique

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

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 [338], 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.

#### **VIII-4. Classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante :**

Plusieurs équipes de pathologistes ont proposé des classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Il faut cependant souligner qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus permettant de privilégier une classification plutôt qu'une autre. Cela complique notablement les comparaisons des taux de réponses complètes histopathologiques (RCH) obtenues dans différentes études. Le tableau résume les différentes classifications qui ont été décrites dans la littérature.

**Tableau. Évaluation anatomopathologique de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante dans les cancers du sein.**

Classification de Feldman (1986)	<b>Groupe A</b> : absence de tumeur résiduelle macroscopique. <b>Groupe B</b> : tumeur résiduelle.
Classification de Chevallier (1993b)	<b>Classe 1</b> : rémission complète = disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle. <b>Classe 2</b> : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire. <b>Classe 3</b> : carcinome invasif avec altération stromale. <b>Classe 4</b> : rares altérations ou absence d'altérations des cellules tumorales.
Classification de Sataloff (1995)	<b>Réponse sur le sein</b> <b>TA</b> : effet thérapeutique total ou pratiquement total. <b>TB</b> : effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50 %. <b>TC</b> : moins de 50 % d'effet thérapeutique mais effet évident. <b>TD</b> : pas d'effet thérapeutique <b>Réponse ganglionnaire</b> <b>NA</b> : effet thérapeutique évident, pas de métastases. <b>NB</b> : pas d'effet thérapeutique, pas de métastases. <b>NC</b> : aspects d'effet thérapeutique, mais présence de métastases. <b>ND</b> : pas d'effet thérapeutique, métastases viables.
Classification de Viens (1998)	<b>Grade I</b> : réponse complète = absence de tumeur résiduelle. <b>Grade II</b> : bon répondeur = reliquat de carcinome in situ ou tumeur invasive résiduelle minime de moins de 5 mm ou embole résiduel nécrotique. <b>Grade III</b> : répondeur partiel = carcinome invasif avec altérations cellulaires tumorales et/ou stromales. <b>Grade IV</b> : non répondeur = plus de 75 % de tumeur résiduelle sans altération.
Classification de Honkoop (1998)	<b>Maladie résiduelle minime</b> <b>pCR</b> (pathologic Complete Response) : réponse complète. <b>mPR</b> (microscopic Pathologic Response) : macroscopie normale, rares cellules néoplasiques dispersées (sein ou ganglions). <b>Maladie résiduelle macroscopique</b> Macroscopique Diffuse <b>Stratification de la réponse ganglionnaire</b> Pas de métastases 1 à 3 ganglions envahis (N+) 4 à 10 N+ plus de 10 N+
Classification d'Aberdeen (COSTA 1999)	<b>Grade 1</b> : aucun changement. <b>Grade 2</b> : persistance de foyers tumoraux. <b>Grade 3</b> : réduction majeure du nombre de cellules tumorales. <b>Grade 4</b> : quelques cellules tumorales résiduelles. <b>Grade 5</b> : aucune cellule tumorale identifiable

La classification de Feldman est valable seulement sur la pièce d'exérèse mammaire et non sur les ganglions lymphatiques.

Les patientes du groupe A ont une survie sans récurrence significativement plus longue que celles du groupe B. De plus, l'absence de toute tumeur résiduelle dans la pièce d'exérèse après chimiothérapie première est un excellent facteur pronostique.

La classification de Chevallier étudie la réponse sur le sein et les ganglions lymphatiques. Elle est classique en France et reste une référence (figures 1a et b ; 2a et b ; 3a et b). Cependant, la classe 3 englobe une population très hétérogène de patientes comprenant de très bons répondeurs (pour lesquels le reliquat est minime et très altéré) et des répondeuses partielles (qui présentent une régression tumorale de moins de 50%). Le grade 2 est considéré comme une rémission complète.

**Tableau 29 : Les résultats de la classification de Chevallier étaient comme suite :**

Grade de Chevallier	effectif	%
1	18	13,2%
2	32	23,5%
3	69	50,7%
4	17	12,5%

La classification de Sataloff évalue la réponse sur le tissu mammaire et sur les ganglions lymphatiques. Cette classification est plus proche de la réalité, car elle tient compte de la viabilité cellulaire. En effet, elle isole un groupe de très bons répondeurs en prenant en compte les reliquats tumoraux très nécrosés, non mesurables macroscopiquement, dont la signification clinique est très proche des répondeurs complets. De plus, elle stratifie les répondeurs partiels en "bons répondeurs" (effet thérapeutique supérieur à 50 %) et "mauvais répondeurs". Les auteurs ont pu mettre en évidence une survie prolongée pour les patientes qui présentaient une RCH.

**Tableau 30 : Les résultats de la classification de Sataloff étaient comme suite :**

Grade de Sataloff	effectif	%
TA	23	17,1
TB	37	27,2
TC	58	42,6
TD	18	13,2

La classification de Viens tient également compte de la viabilité cellulaire. Elle a été validée en clinique sur des carcinomes inflammatoires et ne tient pas compte de la réponse ganglionnaire.

La classification de Honkoop différencie le groupe de la maladie résiduelle minime du groupe de la maladie résiduelle macroscopique, qui est plus hétérogène puisqu'il englobe des répondeurs et des non-répondeurs. L'évaluation du statut ganglionnaire tient compte du nombre de ganglions envahis (probablement excellent indicateur pronostique en post chimiothérapie), mais ne tient pas compte d'une éventuelle stérilisation des ganglions.

La classification d'Aberdeen est surprenante, car elle est indexée à l'opposé des autres classifications. Cependant, elle est intéressante, car elle isole à la fois les très bons répondeurs et stratifie les répondeurs partiels.

Les classifications les plus utilisées en France sont celles de Chevallier et de Sataloff. Au Centre Jean-Perrin, nous utilisons également ces deux classifications. En effet, il nous paraît fondamental de détailler la réponse ganglionnaire, cette dernière est souvent plus faible que la réponse au site initial.

Dans notre étude on a utilisé les grades de Chevallier ainsi que celui de Sataloff pour l'évaluation de la réponse histologique à la chimiothérapie.



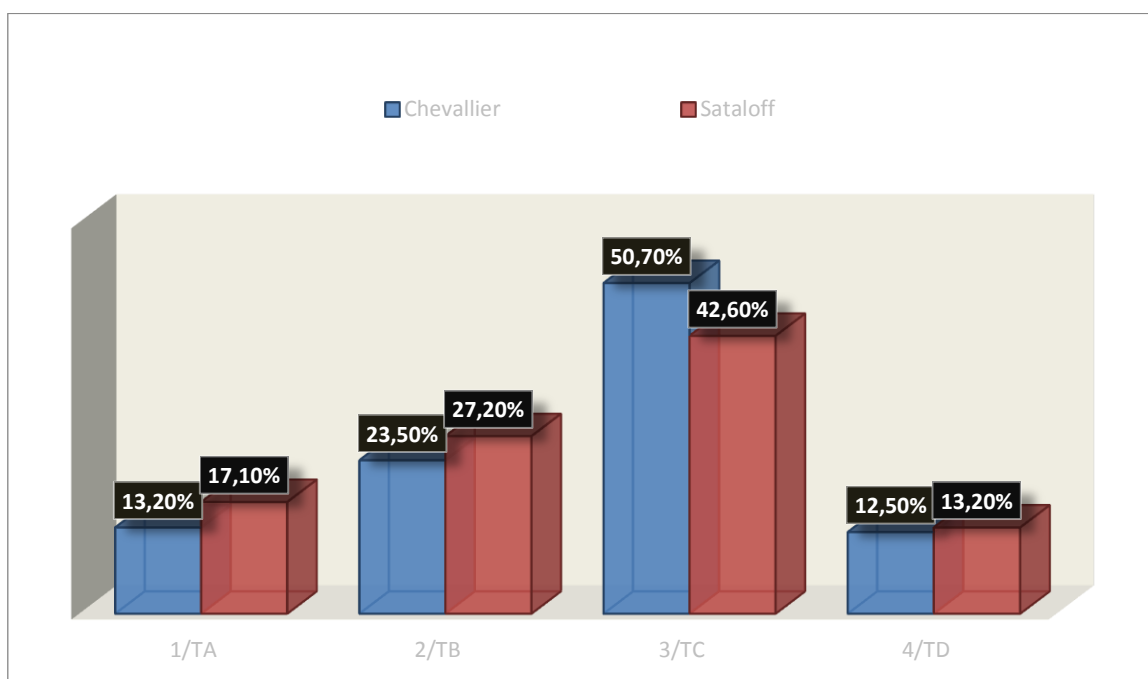


Figure 25 : la classification de la réponse histologique dans notre série

## **IX. Suivi et Pronostic :**

### **IX-1. Radiothérapie**

La radiothérapie occupe une place importante dans le traitement loco-régional 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 [340–344] 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 31 : 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	RL (%)
Bucholz et al. [340]	105	Chir-RT	< 24 semaines	2
		Chir-CT-RT	> 24 semaines	24
Buzdar et al. [341]	552	Chir-RT-CT	< 18 semaines	7
		Chir-CT-RT	> 18 semaines	7
Hartsell et al. [342]	474	Chir-RT-CT	< 16 semaines	2
		Chir-CT-RT	> 16 semaines	14
Léonard et al. [343]	106	Chir-RT-CT	< 24 semaines	5
		Chir-CT-RT	> 24 semaines	2
Meek et al. [344]	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 où 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.

### **IX-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 [345-349].

Dans la méta-analyse de l'EBCTCG, les auteurs rapportent que chez les patientes ayant des facteurs de risque de récurrence locorégionale (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 [324] 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 survie globale, 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 survie globale 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 [324] 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 chimiothérapie néoadjuvante [350]. 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 pCR 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.

### **IX-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 chimiothérapie néoadjuvante et sur l'hypothèse de la radio-sensibilisation des cellules tumorales induite par les taxanes [351, 352] permettant ainsi :

- L'opérabilité des tumeurs initialement inopérables
- Aboutir à une réponse histologique maximale qui constitue un facteur de pronostic déterminant en termes de survie.
- 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 radio–sensibilisation 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 32: Tableau récapitulatif des plus importantes études portant sur la radiothérapie–chimiothérapie concomitante préopératoire dans les cancers du sein localement avancés**

Auteur	Nombre (%T4)	Protocole de ttt	pCR (%)	SSR à 5ans	SG à 5ans
Foramenti 1997 [353]	35 (50%)	5FU(i)+RT(50 Gy)	20%	58	74
Foramenti 2003 [354]	44 (30%)	Taxanes + RT (45Gy)	16%	75,6*	97,1*
Kao 2005 [355]	15 T4 inopérables	Taxanes+RT (60–70 Gy)	40%	33 (à 4ans)	56 (à 4 ans)
Venkitaraman2009 [356]	296 CSLA	CT+RT	31%		
Mindara 2009 [357]	112 (35,7%)	Mitomycine+ 5-FU+Cisplatine+ Gemcitabine RT (60 Gy sein, 50 Gy gg)	29,5%	76,9 SSR=7 8 mois pour T4	84
Adams [358]	105 (55% stade III)	Taxane+RT (45 Gy)	34%	61	71

\* Après un suivi de 32 mois

Gerlach [359] 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 33 : Résultats en termes de réponse histologique et médiane de survie des groupes CT versus CT-RT**

	CT	CT-RT
Nombre	64	134
Stade : I (%)	12	6
II (%)	56	50
III (%)	28	40
Taille tumoral (médiane)	3,3	5
pCR (%)	3	42
PRP (%)	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 [360] 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% pT3. 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. [361] 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.[362] 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[363] 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 [361], les taux Pcr peuvent être influencés par le stade T. Les complications post-opératoires étaient plus fréquentes dans le régime incluant le paclitaxel [361]

La radiothérapie concomitante avec Paclitaxel dans le traitement préopératoire du cancer du sein localement avancé a été également étudiée par Formenti et al [364] et Adams et al [358]. 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 poly-chimiothérapie néoadjuvante.

### **IX-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 [365].

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 (172) ont bénéficié d'une radiothérapie externe, dont 136 cas pour complément thérapeutique et dans un but palliatif chez 36 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 :

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

En plus d'une radiothérapie osseuse chez 8 patientes. (Tableau)

**Tableau 34: Répartition des malades selon le traitement par radiothérapie**

Radiothérapie	effectif	Pourcentage
Adjuvante	136	79%
Palliative sur le sein	28	16,3%
Palliative sur l'os	8	4,7%

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 120 patientes soit 69,3% des cas et ont consisté en une radiodermite grade 1 chez 96 femmes et radiodermite grade 2 chez 24. Il n'a pas été noté de complications tardives.

## **IX-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 [366]. 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% [367].

Les protocoles les plus utilisés sont à base d'anthracyclines (polychimiothérapies) 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 [368] 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 [369] 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.

#### ❖ Type de chimiothérapie

L'essai EBCTCG [366] a montré la supériorité d'une polychimiothérapie à base d'anthracyclines à celle sans anthracyclines (CMF) en terme de SSR ( $p=0,0001$ ) et de SG ( $p<0,00001$ ) L'essai BCIRG 001 [370, 371] et l'essai NSABP B-28 [372] ont comparé les taxanes administrés en concomitant ou en séquentiel versus une chimiothérapie à base d'anthracyclines chez des patientes porteuses d'un cancer du sein opérable avec un envahissement ganglionnaire. Les auteurs ont démontré une supériorité significative des taxanes en termes de SG et SSR. Dans l'essai BCIRG la SSR était améliorée quel que soit le statut ganglionnaire, hormonal ou HER2.

#### ❖ 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[373]. Certains auteurs [327] 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 [373], 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'anthracyclines (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 taxanes, justifiant son utilisation en adjuvant en cas de CNA à base d'anthracyclines devant l'absence de la résistance croisée entre ces 2 molécules.

Dans notre série, toutes Les patientes non métastatiques opérées (136) soit 79% 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.

❖ Modalités :

Standard :

- 3 FEC 100 + 3 Docétaxel si HER2 négatif.
- 3 FAC 60 + 3 Docétaxel si HER2 négatif.
- 4 AC 60 + 4 Docétaxel si HER2 négatif.

- 3 FEC 100 + 3 Docétaxel + Trastuzumab si HER2 positif (le Trastuzumab débutera dès la mise en route du Docétaxel).
- 3 FAC 60 + 3 Docétaxel + Trastuzumab si HER2 positif (le Trastuzumab débutera dès la mise en route du Docétaxel).
- 4 AC 60 + 4 Docétaxel + Trastuzumab si HER2 positif (le Trastuzumab débutera dès la mise en route du Docétaxel).

Le Docétaxel peut être remplacé par le Paclitaxel hebdomadaire.

Options :

- Si contre-indication cardiaque à l'utilisation d'Anthracyclines :

Si HER2 négatif : 4 cycles Docétaxel + Cyclophosphamide.

Si HER2 positif : 6 cycles de TCH (Docétaxel-Carboplatine-Trastuzumab) ou 4 cycles Docétaxel + Cyclophosphamide + Trastuzumab.

- Si intolérance aux différents Taxanes : 6 FEC 100 ou 6 FAC 50.

### **IX-3. Hormonothérapie :**

L'hormonothérapie est un traitement systémique qui consiste à inhiber l'action des hormones féminines favorisant la croissance des cellules du cancer du sein, à savoir, les œstrogènes et la progestérone.

Ceci est réalisable à condition que la sensibilité soit mise en évidence par la présence de récepteurs hormonaux exprimés à la surface ou à l'intérieur des cellules tumorales : récepteurs à œstrogènes positifs RE(+) et/ou récepteurs à progestérone positifs RP(+), on parle alors d'hormonosensibilité ou RH(+). Si cette condition n'est pas remplie, l'hormonothérapie n'a pas d'intérêt. Il faut savoir qu'environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles.

Selon la nature de l'hormonothérapie, on distingue :

- Hormonothérapie médicamenteuse : représente la grande majorité des cas, elle est réalisée grâce à l'administration de molécules chimiques inhibant les œstrogènes ou la progestérone. Le médicament agit soit en diminuant le taux d'œstrogènes dans le sang et donc la stimulation des récepteurs hormonaux (castration chimique, anti-aromatases, progestatifs, androgènes), soit en bloquant les récepteurs hormonaux (anti-œstrogènes).
- Hormonothérapie non médicamenteuse : rarement utilisée et d'indication secondaire, elle consiste en une ablation chirurgicale de la source hormonale (ovariectomie) ou de son irradiation (radiothérapie ovarienne).

C'est une thérapie qui a prouvé son efficacité indépendamment de l'âge et de l'atteinte ganglionnaire. L'analyse de différentes études randomisées a montré une réduction du taux de récurrences de 6%, de même, le risque de décès a été réduit de 6,3%. [374]

En effet, l'hormonothérapie est utile pour diminuer le risque de récurrence locale dans le sein opéré, le risque d'atteinte au niveau du sein controlatéral et le risque d'avoir une métastase à distance. Elle garde aussi son intérêt dans le traitement des récurrences, des cancers localement avancés et pour soulager la douleur ou maîtriser des symptômes (traitement palliatif).

❖ **Les principales hormonothérapies les plus courantes sont citées ci-dessous:**

1. Anti-œstrogènes (ou modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (SERM)) : tamoxifène principalement, torémifène.
2. Inhibiteurs de l'aromatase (IA) : anastrozole, exemestane, letrozole.
3. Suppression ovarienne :
4. Progestatifs.



## 5. Androgènes.

Le choix de l'hormonothérapie est variable selon de nombreux facteurs comme : femme en pré ou post-ménopause (efficacité supérieure des IA par rapport au tamoxifène en cas de ménopause), stade du cancer du sein, présence de comorbidités, hormonothérapie préalable et qualité de réponse à une hormonothérapie débutée (changement de molécule possible). En cas de chimiothérapie adjuvante, l'hormonothérapie ne doit pas être administrée en même temps que la chimiothérapie. [374]

### **Anti-oestrogènes (SERM) : [375]**

Le tamoxifène (TAM), per os à raison de 20 mg/j, est le médicament anti-oestrogénique le plus souvent employé. On l'administre tant aux femmes pré-ménopausées que post-ménopausées.

Quand on l'administre comme traitement adjuvant pour un cancer du sein à faible risque, le tamoxifène est habituellement pris pendant les 5 années qui suivent la chirurgie :

- Il est possible que les femmes post-ménopausées passent du tamoxifène à un inhibiteur de l'aromatase après 2 ou 3 ans.
- On pourrait proposer aux femmes préménopausées la suppression ovarienne à base d'analogues de LH-RH en association avec le tamoxifène. Lorsqu'on a recours au tamoxifène pour traiter un cancer du sein métastatique ou récidivant, on l'administre jusqu'à ce qu'on ait des preuves que la maladie évolue. Le tamoxifène doit être utilisé prudemment car il accroît le risque de cancer de l'endomètre, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose veineuse profonde et possiblement de crise cardiaque.

### **Inhibiteurs de l'aromatase (IA) : [376]**

L'aromatase est une enzyme qui participe à la production d'oestrogène dans le corps. Les inhibiteurs de l'aromatase interrompent la production d'aromatase ou bloquent leur action. Les inhibiteurs de l'aromatase sont administrés seulement aux femmes post ménopausées puisqu'elles ont beaucoup moins d'oestrogène dans leur corps et qu'empêcher toute action de l'aromatase permet de réduire le taux d'oestrogène. Les inhibiteurs de l'aromatase ne sont pas efficaces chez les femmes pré-ménopausées puisque ces médicaments n'ont aucun effet sur les ovaires.

La voie d'administration est per os (pilule). Ceux qui sont employés le plus couramment sont les suivants : létrozole, anastrozole et exémestane.

On peut proposer ces 3 inhibiteurs de l'aromatase pour traiter le cancer du sein. Le type proposé dépend de la situation de la femme et d'autres facteurs.

On peut avoir recours aux inhibiteurs de l'aromatase :

- Après qu'une femme ait pris du tamoxifène pendant 2 à 5 ans.
- Comme hormonothérapie principale pendant 5 ans, au lieu du tamoxifène, chez les femmes dont le cancer du sein est de haut grade ou est de stade II ou III
- Chez les femmes qui ne peuvent pas prendre de tamoxifène à cause des effets secondaires qu'il engendre.
- Au lieu du tamoxifène comme première hormonothérapie chez les femmes dont le cancer du sein a récidivé.

L'ensemble des études publiées à ce jour montre que les IA sont supérieures au TAM en termes de survie sans récurrence et de survie sans métastase chez les patientes ménopausées, qu'ils soient prescrits d'emblée ou après 5 ans de TAM. [377] Les arthralgies et l'ostéoporose ont été les principaux effets secondaires observés. [378]

### **Suppression ovarienne : [379]**

La suppression ovarienne, ou inhibition de l'activité ovarienne, consiste à empêcher les ovaires de fabriquer de l'œstrogène par différentes manières : chirurgie (ovariectomie), médicament (analogues de la LH-RH) ou radiothérapie. On n'y a pas souvent recours comme traitement adjuvant du cancer du sein.

On peut faire une suppression ovarienne chez les femmes pré-ménopausées en cas de refus de la chimiothérapie ou d'impossibilité d'autres traitements ou en cas de cancer métastatique ou récidivant.

➤ Ovariectomie :

C'est une méthode privilégiée surtout chez les femmes pré-ménopausées âgées qui ne souhaitent plus de grossesse.

➤ Analogues de la LH-RH :

L'hormone LH-RH est produite par l'hypothalamus. Elle incite l'hypophyse à fabriquer la lutéinostimuline (LH) qui, à son tour, pousse les ovaires à sécréter de l'œstrogène.

Les analogues de la LH-RH sont des médicaments qui incitent l'hypothalamus à produire plus de LH-RH. L'hypophyse finit par cesser de réagir à l'hyper stimulation, ce qui indique aux ovaires qu'ils doivent cesser de produire de l'œstrogène. Les agonistes de la LH-RH peuvent être associés au tamoxifène

Les molécules les plus couramment employés sont goséréline, leuprolide, buséréline. La voie d'administration est injectable. La durée du traitement est variable : 3 à 5 ans comme traitement adjuvant, ou jusqu'à ce que le cancer du sein évolue (chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou récidivant).

➤ Radiothérapie :

Une radiothérapie dirigée vers les ovaires peut altérer la fonction hormonale ovarienne. On a rarement recours à la radiothérapie pour inhiber l'activité ovarienne, bien qu'on puisse la proposer aux femmes qui ne peuvent pas subir de chirurgie ou prendre d'agonistes de la LH-RH.

**Progestatifs : [380]**

Les progestatifs sont des médicaments hormonaux qui ressemblent à la progestérone. On peut y avoir recours pour neutraliser certains effets négatifs de l'œstrogène, pour empêcher la production d'œstrogène ou pour faire la lutte à la progestérone qui tente de se fixer sur les récepteurs des cellules cancéreuses du sein

Le progestatif le plus utilisé dans le traitement du cancer du sein est le mégestrol. Il est pris per os jusqu'à ce qu'on ait des preuves que la maladie évolue. On a rarement recours aux progestatifs pour traiter le cancer du sein. On peut les administrer aux femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique qui ne réagit pas à d'autres hormonothérapies ou qui résiste au tamoxifène.

**Androgènes : [381]**

Les androgènes sont des hormones mâles. Les médicaments androgéniques sont employés pour bloquer la capacité de l'hypophyse de contrôler la production d'œstrogène.

Le médicament androgénique le plus utilisé est le fluoxymestérone. Il est pris per os jusqu'à ce qu'on ait des preuves que la maladie évolue.

On a rarement recours aux androgènes pour inhiber l'activité ovarienne. On peut les administrer pour traiter les femmes qui sont atteintes d'un cancer du sein métastatique qui ne réagit plus à d'autres hormonothérapies ou ayant une récurrence.

**INDICATIONS :**

Selon le « Manuel de Prise en Charge du Cancer du Sein », à l'usage des personnels médicaux, publié en 2015 par le Ministère Algérien de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, les indications sont comme suite:

**Carcinome infiltrant :****➤ T4 a b c**

Chimiothérapie première+ Mastectomie + curage+ Radiothérapie+/-  
Hormonothérapie+/- Trastuzumab

Option (discussion en RCP) :

Chirurgie première (mastectomie + curage)+ Chimiothérapie+ Radiothérapie+/-  
Hormonothérapie+/- Trastuzumab

**➤ T4d**

Contre-indication à une chirurgie première.

Chimiothérapie première+ Mastectomie + curage+ Radiothérapie+/-  
Hormonothérapie+/- Trastuzumab

Dans notre série, les 118 patientes présentant des récepteurs hormonaux positifs, soit 68,6% des patientes ont été mises sous hormonothérapie adjuvante.

Les patientes en activité génitale étaient mises sous anti-estrogènes (Tamoxifène) soit 60 cas pour une période de 5 ans, tandis que les patientes ménopausées étaient mises sous anti-aromatases, soit 58 pour une période allant de 2 à 5 ans.

**Tableau 35: Répartition des malades selon le traitement par hormonothérapie.**

Patientes RH+	Type d'Hormonothérapie	effectif	Pourcentage (n=172)
En activité génitale	anti-estrogènes	60	34,8%
ménopausées	anti-aromatases	58	33,8%
TOTAL		118	68,6%

## X. EVOLUTION :

### X-1. Complications :

#### X-1-1. Complications Précoces :

➤ Complications Liées à la Chirurgie Mammaire et Axillaire :

##### a. Lymphocèle :

Il s'agit d'une « poche » de liquide lymphatique qui apparaît en post opératoire au niveau du sein, de la paroi ou du creux axillaire, suite à une brèche au niveau d'un vaisseau lymphatique. Cette section provoque un écoulement de lymphes qui peut persister (lymphorrhée). Il est fréquent (10 à 30%) mais imprévisible.

Seuls les lymphocèles symptomatiques (volumineux, douloureux) sont ponctionnés (drainage) avec mesures strictes d'asepsie.

Il ne faut pas pratiquer de ponction pendant la radiothérapie afin que le volume de la zone irradiée reste constant sans modification des repères.

##### b. Plaies Nerveuses :

- Atteinte du nerf du grand dorsal : limitation de l'adduction et de la rotation interne du bras.
- Atteinte du nerf du grand dentelé : douleur à l'épaule et déformation de l'omoplate.

##### c. Douleurs postopératoires :

Des douleurs cicatricielles plus ou moins intenses, parfois accentuées par les changements climatiques et/ou de température, peuvent aussi survenir chez 15 à 20 % des patientes dans le sein, la paroi thoracique ou la région axillaire.

Elles peuvent s'étendre au niveau de la face interne du bras, il s'agit alors de brides lymphatiques qui sont des thromboses lymphatiques superficielles, faciles à repérer sous la forme d'un cordon douloureux plus ou moins étendu, à prendre en

charge par une mobilisation douce du bras et des drainages effectués par un kinésithérapeute.

**d. Troubles de la Cicatrisation, Hématomes et Infection :**

Des troubles de la cicatrisation, un saignement, un hématome ou une infection à type d'abcès peuvent apparaître au niveau du site opératoire. Ces effets disparaissent souvent à l'aide de soins locaux. Toutefois, s'ils persistent, une nouvelle opération peut être nécessaire.

**e. Impotence Fonctionnelle :**

Une raideur de l'épaule, une faiblesse de la force et de la mobilité du bras peuvent se voir du côté homolatéral au sein opéré. Il est important de les signaler au plus tôt car une rééducation précoce permet de les limiter ou de les faire disparaître

**f. Troubles Sensitifs de la Face Interne du Bras :**

Des troubles sensitifs de la face interne du bras homolatéral au sein opéré peuvent survenir suite à une section des nerfs perforant (sensation de brûlure, picotement, etc) responsables de la sensibilité de la face interne du bras ce qui provoque ces manifestations.

Ces troubles de la sensibilité disparaissent généralement en 6 à 12 mois.

➤ **Complications Liées à la Radiothérapie :**

**a. Radiodermite Aigue :**

La radiodermite aigue consiste en des lésions cutanées précoces apparaissant dans les jours ou les semaines qui suivent le début de la radiothérapie. Elle comporte 4 grades (Classification Common Terminology Criteria for Adverse Event) :



**Tableau 36 : les grades de la radiodermite aigue**

Grade	Description
Grade 1	Érythème débutant, épithélite desquamative sèche.
Grade 2	Érythème modéré à intense, œdème modéré, épithélite exsudative limitée aux plis cutanés.
Grade 3	Épithélite exsudative confluyente ou en dehors des plis cutanés, œdème important, saignement provoqué par un traumatisme modéré ou une abrasion cutanée.
Grade 4	Nécrose cutanée, ulcération de toute l'épaisseur du derme, saignement spontané dans les champs d'irradiation

**b. Œdème et Inflammation du Sein :**

Parfois, on observe un œdème (ou une majoration de l'œdème) de l'ensemble ou d'une partie du sein, avec souvent un aspect inflammatoire de la peau, qui peut être épaissie parfois jusqu'à un aspect localisé de peau d'orange. Ceci survient surtout en cas d'œdème postopératoire, d'un lymphocèle ou d'un hématome. Les massages réguliers du sein sont très efficaces pour réduire ces phénomènes œdémateux et certains produits anti-inflammatoires locaux ou veinotoniques peuvent également être utiles.

**c. Dysphagie Transitoire :**

Elle est très peu fréquente du fait des nouvelles techniques de radiothérapie. Elle est liée à une irritation locale du tiers supérieur de l'œsophage. Une brève corticothérapie et un pansement œsogastrique peuvent être indiqués.

**➤ Complications Liées à la Chimiothérapie :**

Elles dépendent directement de la molécule utilisée :

- Troubles digestifs : nausées et vomissements, stomatite, mucite et troubles du transit à type de diarrhée ou constipation (FEC, FAC, EC, AC).
- Toxicité hématologique : anémie, thrombopénie, neutropénie.
- Syndrome main-pied : irritation, sécheresse voire ulcération au niveau de la paume des mains et plante des pieds avec des sensations de fourmillement (xeloda).
- Toxicité neurologique : paresthésie, fourmillement et perte de sensibilité des extrémités (paclitaxel, docétaxel, navelbine).
- Toxicité cardiaque pouvant être potentialisée en cas d'irradiation thoracique gauche ou d'exposition cumulée aux différents produits (anthracycline, thérapie ciblée)
- Troubles des phanères : alopécie, ongles abimés, onycholyse.
- Autres : éruption cutanée, aménorrhée, hypofertilité majeure après 40 ans, prise de poids, gonflements et douleurs musculaires ou articulaires.

## **X-1-2. Complications Tardives :**

### ➤ Complications Liées à la Chirurgie Mammaire et Axillaire :

#### **a. Lymphœdème**

C'est le plus connu et le plus fréquent des effets secondaires d'un curage axillaire. Il est courant malgré les techniques avancées actuelles et son risque d'apparition persiste à vie. Il s'agit d'un gonflement œdémateux du membre supérieur homolatéral au côté opéré réalisant le « gros bras » avec sensation de lourdeur et altération fonctionnelle partielle. Il est dû à l'accumulation de la lymphe du membre supérieur qui se draine vers les ganglions axillaires enlevés.

Le risque existe après un curage axillaire mais est inférieur à 10%, par contre le risque est quasi nul après l'utilisation de la technique du ganglion sentinelle. Le lymphœdème peut survenir parfois très tardivement après la chirurgie. Les facteurs déclenchants sont le plus souvent l'effort important (soulèvement) ou blessure septique (importance de le détecter précocement). (144)

#### **b. Séquelles Fonctionnelles :**

Persistance de la raideur, de la faiblesse et de la fatigabilité précoce du bras, de la mobilité réduite, des douleurs séquellaires et des troubles sensitifs de la face interne du bras.

#### **c. Séquelles Esthétiques :**

Changement de l'image corporelle et de l'estime de soi :

- Après chirurgie mammaire non conservatrice (mastectomie) : prise en charge psychologique, reconstruction à distance du traitement initial.
- En cas de chirurgie conservatrice avec cicatrice disgracieuse ou modification du galbe : chirurgie esthétique.

**d. Risque Infectieux Accru**

## ➤ Complications Liées à la Radiothérapie :

- Fibrose et télangiectasies : apparaissent 12 à 24 mois après la fin de la radiothérapie, intérêt d'une kinésithérapie (massage et étirement du muscle pectoral).
- Séquelles esthétiques : kinésithérapie (massage et étirement du muscle pectoral), voire correction chirurgicale.
- Réduction de l'amplitude du mouvement au niveau de l'épaule : kinésithérapie.
- Pneumopathie radique : le plus souvent asymptomatique, à traduction radiologique.
- Toxicité cardiaque.
- Péricardite : latence d'environ 1 an.
- Toxicité myocardique : latence supérieure à 5 ans, intérêt d'une optimisation de la dosimétrie.
- Toxicité thyroïdienne : très rare (hypothyroïdie).
- Cancer du poumon radio-induit : effet cumulatif avec le tabac, intérêt du sevrage tabagique. (145)

## ➤ Complications Liées à la Chimiothérapie :

- Cardiotoxicité : anthracyclines et thérapie ciblée (Herceptin®)
- Neurotoxicité (taxanes) : toxicité cognitive, trouble de la mémoire, difficultés de concentration, fatigue, distraction, difficultés à trouver ses mots.
- Toxicité sur la fonction ovarienne : aménorrhée transitoire ou ménopause précoce avec une symptomatologie plus intense et une ostéoporose accélérée.

- Troubles de la sexualité : nécessitant une consultation (écoute, conseils et traitement) auprès d'un sexologue, psychologue et/ou d'un gynécologue.
- Troubles digestifs.
- Asthénie : d'où l'intérêt d'adapter l'activité physique.
- Complications Liées à l'Hormonothérapie :
  - a. **Antiœstrogènes (Tamoxifène) :**
    - Hyperplasie de l'endomètre.
    - Bouffées de chaleur.
    - Prurit vulvaire, pertes blanchâtres ou sécheresse vaginale.
    - Nausées rares, maux de tête.
    - Aménorrhée ou cycles irréguliers chez la femme non ménopausée : une contraception mécanique efficace est indispensable car le tamoxifène est un inducteur d'ovulation et a un effet tératogène.
    - Cataractes, modification cornéennes, rétinopathies (rares).
    - Prise de poids.
    - Anomalies hémato et/ou hépatiques (rares).
    - Thrombose profondes (phlébites) et embolie pulmonaire : en cas d'intervention, d'immobilisation voire de long voyage, intérêt d'une anticoagulation préventive.
    - Arthralgies.
    - Troubles de la libido.

**b. Antiaromatases (Arimidex, Femara, Aromasine) :**

- Douleurs musculaires et articulaires très fréquentes avec dérouillage matinal ou après immobilité.
- Bouffées de chaleur.
- Sécheresse vaginale.
- Troubles digestifs rares à type de nausées.
- Modifications des enzymes hépatiques.
- élévation du cholestérol (contrôle annuel recommandé).
- Risque de déminéralisation osseuse et ostéoporose.
- Exacerbation d'un syndrome du canal carpien.
- Insomnies, perte de la libido.

**X-2. Récidive et Métastases :****X-2-1. Définitions :**

Récidives, rechutes et métastases, sont des termes parfois confondus, mal utilisés et qui décrivent pourtant des situations très différentes.

- **Récidive** : on parle de récidive lorsqu'un nouveau cancer se développe dans un organe qui a déjà été atteint au préalable par une première tumeur maligne.
- **Rechute** : elle signifie la réapparition du premier cancer après une période de rémission complète. En fonction de sa localisation, on parlera de rechute :
  - ↳ Locale : au même endroit que le cancer de départ.
  - ↳ Régionale : métastases dans les ganglions lymphatiques qui drainent l'organe atteint par le cancer de départ.
  - ↳ À distance : métastases dans le foie, les poumons, les os, etc.

- **Métastase** : c'est une colonie secondaire de cellules cancéreuses qui s'installent et se développent à distance du cancer initial. Ces métastases peuvent être découvertes dès le diagnostic initial du cancer ou, au contraire, se manifester après une période de rémission plus ou moins longue. C'est toujours le cancer de départ qui détermine la nature de la maladie.

## **XI. SURVIE GLOBALE et FACTEURS PRONOSTIQUES :**

➤ La survie Globale :

Toute la population étudiée comprenait des patientes ayant achevé leur traitement (n=172).

➤ 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 cancer du sein localement avancé 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 [382]. La composante inflammatoire a été également rapportée comme facteurs de mauvais pronostic indépendant[383], 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 [384]. Par ailleurs, l'indice de masse corporelle 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 [385].



# CONCLUSION

L'analyse d'une étude rétrospective de 172 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 surexprimant 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 parait 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.

# RESUMES

## Résumé

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, inflammatoires et les seins négligés occupent la première place par rapport aux pays occidentaux

Le cancer du sein localement avancé est un groupe hétérogène de tumeurs de mauvais pronostic en raison du potentiel métastatique élevé et du risque de récurrence locorégionale

La majorité des 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.

La prise en charge thérapeutique du cancer du sein localement avancé est multidisciplinaire faisant appel à un traitement multimodal associant une chimiothérapie néoadjuvante à base d'Anthracyclines et de Taxanes associée ou non à une thérapie ciblée, une chirurgie plus souvent de type mastectomie avec curage axillaire, une radiothérapie, et/ou une hormonothérapie chaque fois que les récepteurs hormonaux sont positifs.

Nous avons essayé, à travers ce travail, d'élucider les particularités épidémiologiques, préciser les particularités immunohistochimiques, évaluer la

réponse thérapeutique, déterminer les facteurs pronostiques des cancers du sein localement avancés, spécifier les causes du retard de la prise en charge et enfin comparer les résultats du travail avec les résultats des pays du monde arabe et des pays occidentaux à travers une étude rétrospective de 172 cas, du premier Janvier 2015 au 30 décembre 2017, au service de Gynécologie et obstétrique 2 du centre hospitalier Hassan II de Fès.

L'âge moyen des patientes dans l'étude était de 51 ans (25–80). Les résultats liés aux facteurs hormonaux étaient comme suite : Toutes les patientes avaient en moyenne une ménarche après 12 ans (9–14), la nulliparité a été notée dans 26,2%, l'âge moyen de la première grossesse était de 23 ans (15–38), un âge de ménopause entre 46 et 55 ans et une durée moyenne de l'allaitement de 8 mois. Néanmoins la prise de contraception œstro–progestative constituait 33,1%. Un antécédent personnel de cancer du sein a été rapporté dans 6,4% des cas, tandis que les antécédents familiaux de cancer gynécologique ont été rapportés chez 4,7%.

Au plan clinique, le délai moyen de consultation était tardif (11,6 mois) et le mode de révélation le plus fréquent a été la découverte par la patiente elle-même de nodule+/- modifications cutanées (associé ou non à d'autres signes) avec une atteinte élective du sein droit (51,7%) et du quadrant supéro–externe (42,4%). La taille tumorale moyenne au diagnostic était de 8,23cm. Les adénopathies axillaires ont été retrouvées chez (65,6%) et 47 patientes présentaient une extension métastatique au moment du diagnostic.

Sur le plan anatomopathologique, le type histologique dominant était le carcinome canalaire infiltrant (84,3%), avec un grade histopronostique SBR élevé (II : 54,7% et III : 28,6%), accompagnés d'emboles vasculaires dans 20,2%

Sur le plan thérapeutique, 80% des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracyclines et de taxanes. Le traitement chirurgical était pratiqué chez 82,5% des patientes. Il s'agissait d'une chirurgie radicale dans 90,8% des cas et d'une chirurgie de propreté dans 13 cas. La radiothérapie était délivrée chez la plupart des patientes, et une chimiothérapie adjuvante+/- hormonothérapie avaient bien une indication chez quelques patientes.

## SUMMARY

Breast cancer is a real public health problem, whether in Morocco or around the world. In Morocco it represents the first female cancer in order of frequency and the first cause of female mortality by cancer. Locally advanced, inflammatory forms and neglected breasts rank first in Western countries

Locally advanced breast cancer is a heterogeneous group of tumors with poor prognosis due to high metastatic potential and risk of locoregional recurrence

The majority of patients consult at an already advanced stage. This delay to consultation can be due to several causes: economic difficulties, lack of information, use of traditional therapists, lack of screening campaigns, difficulty of access to care and in part to a socio-cultural context particular (modesty, feeling of fear). In addition, health education and awareness still seem insufficient. These tumors are of different clinical presentation with a variable biological aggressiveness which gives them a different prognosis.

The therapeutic management of locally advanced breast cancer is multidisciplinary using a multimodal treatment combining neoadjuvant chemotherapy with Anthracyclines and Taxanes, with or without targeted therapy, surgery more often such as mastectomy with axillary dissection, radiotherapy, and / or hormone therapy whenever hormone receptors are positive.

We have tried, through this work, to elucidate the epidemiological particularities, to specify the immunohistochemical particularities, to evaluate the therapeutic response, to determine the prognostic factors of locally advanced breast cancers, and finally to compare the results of the work with the results of the countries of the Arab world and Western countries through a retrospective study of 172 cases, from January 1, 2015 to December 30, 2017, at the Department of Gynecology and Obstetrics 2



Hassan II hospital in Fez.

The average age of the patients in the study was 51 years (25–80). The results related to the hormonal factors were as follows: All the patients had on average a menarche after 12 years (9–14), the nulliparity was noted in 26,2%, the average age of the first pregnancy was 23 years (15– 38), an age of menopause between 46 and 55 years and an average duration of breastfeeding of 8 months. Nevertheless, estrogen–progestogen contraception accounted for 33.1%. A personal history of breast cancer was reported in 6.4% of cases, while a family history of gynecological cancer was reported in 4.7%.

Clinically, the mean time to consultation was late (11.6 months) and the most common mode of disclosure was the patient's own discovery of nodule +/- skin changes (with or without other signs). With elective involvement of the right breast (51.7%) and the supernatural quadrant (42.4%). The average tumor size at diagnosis was 8.23 cm. Axillary lymphadenopathies were found in (65.6%) and 47 patients had metastatic extension at the time of diagnosis.

Pathologically, the dominant histological type was invasive ductal carcinoma (84.3%), with a high histoprotection grade SBR (II: 54.7% and III: 28.6%), accompanied by vascular emboli in 2%

Therapeutically, 80% of patients received neoadjuvant chemotherapy with anthracyclines and taxanes. Surgical treatment was performed in 82.5% of patients. It was a radical surgery in 90.8% of the cases and a cleansing surgery in 13 cases. Radiotherapy was delivered in most patients, and adjuvant chemotherapy +/- hormone therapy did have some indication in some patients.

## ملخص

سرطان الثدي هو مشكلة صحية عامة حقيقية، سواء في المغرب أو في جميع أنحاء العالم. في المغرب، تمثل أول سرطان للإناث بالترتيب وأول سبب لوفيات الإناث بسبب السرطان. تحتل الأشكال المتقدمة والالتهابية والثدي المهمل المرتبة الأولى في الدول الغربية سرطان الثدي المتقدم محليا هو مجموعة غير متجانسة من الأورام مع سوء التنبؤ بسبب إمكانات عالية المنتقل وخطر تكرار التكرار الموضوعي غالبية المرضى يتشاورون في مرحلة متقدمة بالفعل. هذا التأخير في التشاور يمكن أن يكون من عدة أسباب: الصعوبات الاقتصادية، ونقص المعلومات، واستخدام المعالجين التقليديين، لا حملات الفرز، والحصول على الرعاية وجزئيا صعوبة السياق الاجتماعي والثقافي خاصة (الحياء، والشعور بالخوف). بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن التثقيف الصحي والتوعية الصحية غير كافية. هذه الأورام من عرض سريري مختلف مع عدوانية بيولوجية متغيرة والتي تعطيهم تشخيص مختلف. إدارة العلاج لسرطان الثدي المتقدم هي متعددة التخصصات تشمل العلاج المتعدد الوسائط مع العلاج الكيميائي المواد الجديدة المساعدة مع أو بدون العلاج الموجه، عادة عملية جراحية نوع استئصال الثدي مع تشريح الإبطين العلاج الإشعاعي و / أو العلاج الهرموني كلما كانت مستقبلات الهرمونات موجبة حاولنا من خلال هذا العمل، لتوضيح الوبائية وتحديد ملامح المناعي، تقييم الاستجابة العلاجية، وتحديد العوامل النذير من سرطان الثدي المتقدمة محليا، وأخيرا مقارنة نتائج العمل مع نتائج البلاد الدول العربية والغربية من خلال دراسة استيعابية من 172 حالة من 1 يناير 2015 إلى 30 ديسمبر 2017، بمصلحة أمراض النساء والتوليد 2 المستشفى الحسن الثاني بفاس. كان متوسط عمر المرضى في الدراسة 51 سنة (25-80). وكانت النتائج المتعلقة بالعوامل الهرمونية على النحو التالي: عدم الولادة في 26.2٪، وكان متوسط سن الحمل الأول 23 سنة (15-38)، سن اليأس بين 46 و 55 سنة ومتوسط مدة الرضاعة الطبيعية 8 أشهر. ومع ذلك، شكلت وسائل منع الحمل هرمون البروجسترون - بروجستيرون لمدة 33.1 ٪. تم الإبلاغ عن تاريخ شخصي لسرطان الثدي في 6.4 ٪ من الحالات، في حين تم الإبلاغ عن تاريخ عائلي من سرطان النساء في 4.7 ٪. سريريا، كان متوسط الوقت للتشاور في وقت متأخر (11.6 شهرا) وتم الاكتشاف من قبل المريض نفسه العقيدات + / - التغيرات الجلدية (مع أو بدون علامات أخرى) كان متوسط حجم الورم عند التشخيص 8.23 سم. تم العثور على اعتلال العقد اللمفية الإبطية في (65.6 ٪) وكان 47 مريضا التمديد النقيلي في وقت التشخيص. على المستوى النسيجي، وكان نوع النسيجي المهيمن الغازية سرطان الأبقنة (84.3 ٪)، مع ارتفاع درجة (II) SBR و III 54.7٪: 28.6 ٪، يرافقه الصمات الأوعية الدموية في 20، 2 ٪ علاجيا، تلقى 80 ٪ من المرضى العلاج الكيميائي تم إجراء العلاج الجراحي في 82.5 ٪ من المرضى. كانت جراحة جذرية في 90.8 ٪ من الحالات وجراحة تطهير في 13 حالة. تم تقديم العلاج الإشعاعي في معظم المرضى، وكان للعلاج الكيميائي المساعد + / - العلاج الهرموني بعض المؤشرات في بعض المرضى.

# ANNEXES

## Annexe 01 :

Classification des anomalies mammographiques de BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) de l'ACR (American College of Radiology) Adaptée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en janvier 2010.

ACR	Anomalies mammographiques	Interprétation et Attitude
ACR 0	-C'est une classification d'attente qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'il permet une classification définitive	Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie
ACR 1	Aucune anomalie : mammographie normale	
ACR 2	-Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste) -Ganglion intramammaire (opacité ovales à centre clair) -Opacité(s) ronde(s) correspondant à un (des) kyste(s) typique(s) en échographie	Il existe des anomalies bénignes identifiables ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire

	<p>-Image(s) de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)</p> <p>-Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture</p> <p>-Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, cytotéatonécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc...)</p> <p>-Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques</p> <p>-Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses.</p>	
ACR 3	<p>-Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé</p> <p>-Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcification amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome</p> <p>-Opacité(s) bien circonscrite(s),</p>	<p>Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée.</p> <p>Dans certaines circonstances une biopsie peut être envisagée.</p>

	<p>ronde(s) ou ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidienne(s) en échographie, ou pour lesquelles l'échographie n'est pas réalisée</p> <p>-Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse</p>	
ACR 4	<p>-Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales</p> <p>-Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses</p> <p>-Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses</p> <p>-Image(s) spiculée(s) sans centre dense</p> <p>-Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s), aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume</p> <p>-Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable</p>	<p>Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte, qui fait poser l'indication d'une vérification histologique</p>

	<p>-Asymétrie(s) ou hyperdensité(s) localisée(s) évolutive(s) ou à limites convexes.</p>	
ACR 5	<p>-Microcalcifications vermiculaires arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées</p> <p>-Groupement (amas) de microcalcifications quelle que soit leur morphologies, dont la topographie est galactophorique</p> <p>-Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité</p> <p>-Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcification dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes</p> <p>-Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers</p> <p>-Opacités spiculées à centre dense.</p>	Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer

# **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] – Data source: Globocan 2018 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.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,
- [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]– les cancers en France, édition 2016 <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Quelques-chiffres>
- [11]– Épidémiologie de cancer du sein By Ananya Mandal, MD ;Reviewed by April Cashin-Garbutt, MA (Cantab) <https://www.news-medical.net>

- [12] – Hamdi Cherif M et al. J Cancer Res Ther 2015, 3(9):100–104
- [13]. Institut National de la Santé Publique. Registre des cancers Nord Tunisie.1999–2003. Tunis: INSP–2007; Unité de recherche en épidémiologie des cancers en Tunisie.
- [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 Ibrahim Mohammed Attaleb Mohammed El Mzibri Mariam Amrani.
- [19] –registre hospitalier des cancers : Résultats préliminaires du service d'anatomiepathologique 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 thoracoabdominal 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 épidémio-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] –Zerrou 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.
- [41] –A. Sellami, M. Hsairi, T. Boudawara, N. Achour, R. Jlidi, Incidence des cancers dans le Gouvernorat de Sfax 2000–2002 ; 2007.
- [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, Frikhaa M, Kallela F, Mezioub M, Trabelsic 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] – 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.
- [48] Kvale G, Heuch I. Menstrual factors and breast cancer risk. *Cancer*1988;62:1625–31.
- [49] Clavel–Chapelon F. Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. *Hum Reprod* 2002;17:228–32.
- [50] Hsieh C, Trichopoulos D, Katsouyanni K. 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;46:796–800.

- [51] Brinton LA, Schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6:245-54.
- [52] Kampert JB, Whittmore AS, Paffenbarger RS. Combined effect of childbearing, menstrual events and body size on age specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988;128:962-79.
- [53] Negri E, La Vecchia C, Bruzzi P. Risk factors for breast cancer: pooled results from three Italian case-control studies. *Am J Epidemiol* 1988;128:1207-15.
- [54] Marguglio N. Lower incidence of breast cancer and cancers of the reproduction system among former college athletes compared to non athletes. *Soc for gynecologic investigation meeting, Phoenix (Arizona), 1985. p. 20.*
- [55] Garland M, Hunter DJ, Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al. Menstrual cycle characteristics and history of ovulatory infertility in relation to breast cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1998;147:636-43.
- [56] MacMahon B, Cole P, Lin TM, Lowe CR, Mirra AP, Ravnihar B, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull WHO* 1970;43:209-21.
- [57] Adami HO, Bergstrom R, Lund E. Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway. *Br J Cancer* 1990;62:122-6.
- [58] Zografos GC, Panou M, Panou N. Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent review. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2004; 14: 721-740.
- [59] Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:107-15.

- [60] Colditz GA, Rosner B, Speizer F. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:365-71
- [62] Layde PM, Webster LA, Baughman AL. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *J Clin Epidemiol* 1989;42:963-73.
- [63] Ewertz M, Duffy SW, Adami HO. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597-603.
- [64] Trichopoulos D, Hsieh CC, MacMahon B. Age at any birth and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1983;31:701-4.
- [65] Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC. Reproductive history and breast cancer in a population of high fertility. Costa Rica, 1984-1985. *Int J Cancer* 1987;40:747-54.
- [66] Bruzzi P, Negri E, La Vecchia C. Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *Br Med J* 1988;297:1096-8.
- [67] 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;360:187-95.
- [68] Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. *Br J Cancer* 1981;43:72-6.
- [69] Harris BM, Eklund G, Meirik O, Rutqvist LE, Wiklund K. Risk of cancer of the breast after legal abortion during first trimester: a swedish register study. *Br Med J* 1989;299:1430-2.

- [70] Tavani A, La Vecchia C, Franceschi S. Abortion and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1996;65:401-5.
- [71] Melbye M, Wohlfahrt J, Jorgen H. Induced abortion and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1997;336:81-5.
- [72] Beral V, Bull D, Doll R, Peto R, Reeves G. Breast cancer and abortion: collaborative reanalysis of data from 53 epidemiological studies, including 83 000 women with breast cancer from 16 countries. *Lancet* 2004;363:1007-16.
- [73] Reeves GK, Kan SW, Key T, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Breast cancer risk in relation to abortion: Results from the EPIC study. *Int J Cancer* 2006;119:1741-5.
- [74] Parazzini F, La Vecchia C, Negri E. Menstrual and reproductive factors and breast cancer in women with family history of the disease. *Int J Cancer* 1992;51:677-81.
- [75] Andrieu N, Duffy SW, Rohan TE. Familial risk, abortion and their interactive effect on the risk of breast cancer – a combined analysis of six case-control studies. *Br J Cancer* 1995;72:744-51.
- [76] Friedman E, Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen SL, et al. Spontaneous and therapeutic abortions and the risk of breast cancer among BRCA mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006;8:R15.
- [77] Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med* 1994;331:5-9.
- [78] Key TJ, Pike MC. The role of estrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:29-43.
- [79] Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7:131-42.



- [80] Haile RW, Witte JS, Ursin G. A case control study of reproductive variables, alcohol, and smoking in premenopausal bilateral breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37:49-56.
- [81] Johannsson O, Loman N, Borg A, Olsson H. Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Lancet* 1998;352:1359-60.
- [82] Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, et al. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. *Lancet* 1999;354:1846-50.
- [83] Kotsopoulos J, Lubinski J, Lynch HT, Klijn J, Ghadirian P, Neuhausen SL, et al. Age at first birth and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2007;105:221-8.
- [84] Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C, et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005;117:988-91.
- [85] Milne RL, Osorio A, Ramon, Cajal T, Baiget M, Lasa A, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119:221-32.
- [86] Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.
- [87] Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lalloo F, et al. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2006;8:R72.

- [88]–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.
- [90] Ahlgren M, Melbye M, Wohlfahrt J, Sorensen TI. Growth patterns and the risk of breast cancer in women. *N Engl J Med* 2004;351:1619–26.
- [93] Trichopoulos D, MacMahon B. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605–13.
- [94] Petrakis NL. Breast. In: Fraumeni JF, editor. *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: WB Saunders; 1982. p. 855–70.
- [95] Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:7–16.
- [96] Tao SC, Yu MC, Ross RK. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* 1988;42:495–8.
- [97] Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, et al. Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:81–7.
- [98] Siskind V, Schofield F, Rice D. Breast cancer and breast-feeding results from an Australian case-control study. *Am J Epidemiol* 1989;130:229–36.
- [99] Yoo KY, Tajima K, Kuroishi T. Independent protective effect of lactation against breast cancer: a case-control study in Japan. *Am J Epidemiol* 1992;135:726–33
- [100] Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:405–11.

- [101] Enger SM, Ross RK, Henderson B, Bernstein L. Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 1997;76:118-27.
- [102] Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br J Cancer* 1983;47:757-62.
- [103] Brignone G, Cusimano R, Dardanoni G. A case-control study on breast cancer risk factors in a southern European population. *Int J Epidemiol* 1987;16:356-61.
- [104] Byers T, Graham S, Rzepka T. Lactation and breast cancer: evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985;121:664-74.
- [105] London SJ, Colditz GA, Stampfer MJ. Lactation and risk of breast cancer in a cohort of US women. *Am J Epidemiol* 1990;133:17-26.
- [106] Michels KB, Willet WC, Rosner BA. Prospective assessment of breast-feeding and breast cancer incidence among 89887 women. *Lancet* 1996;347:431-6.
- [107] Romieu I, Hernandez-Avila M, Lazcano E, Lopez L, Romero-Jaime R. Breast cancer and lactation history in Mexican women. *Am J Epidemiol* 1996;143:543-52.
- [108] Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, et al. Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1094-8.
- [109] Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
- [110] Brinton LA, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Daling JR, Coates RJ. Modification of oral contraceptive relationships on breast cancer risk by selected factors among younger women. *Contraception* 1997;55:197-203.

- [111] Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:65-72.
- [112] 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;50:175-84.
- [113] Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
- [114] Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami HO, Lund E. Use of oral contraceptives and breast cancer risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiol Bio-markers Prev* 2002;11:1375-81.
- [115] Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1290-302.
- [116] Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2496-502.
- [117] Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46: 2275-84.

- [118] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- [119] Women's Health Initiative (W.H.I). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- [120] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289: 3243-53.
- [121] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- [122] – 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.
- [123] – 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.
- [124] –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

- [125] – Remontet L, Buemi A Velten M Jouglà 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
- [126] – Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degenim 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.
- [127] – SERIN ESCON .Diagnostic et bilan pretherapeutique du cancer du sein. Revue du praticien, (Paris) ; 1998 [www.laconferencehippocrate.com](http://www.laconferencehippocrate.com)
- [128] – DHAYENI B ; thèse cancer du sein traitement conservateur expérience du service de gynécologie HMI Med V Rabat p56 ; 2009
- [129] – 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
- [130] – M. ESPIÉ1, A. DE ROQUANCOURT2 , B. TOURNANT1, F. PERRET1 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
- [131] – 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.
- [132] Gump FE. Lobular carcinoma in situ: pathology and treatment. *J Cell Biochem* 1993;17G:53–8.

- [133] Rosen PP, Lieberman PH, Braun DW, Kosloff C, Adair F. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978;2:225-51.
- [134] Page DL, Kidd TE, Dupont WD, Simpson JF, Rogers LW. Lobular neoplasia of the breast: higher risk for subsequent invasive cancer predicted by more extensive disease. *Hum Pathol* 1991;22:1232-9.
- [135]- CHOMPRET A. Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire. *Le sein (Paris)* vol 15 ; (n° 1-2) 2005/ p76-92.
- [136] Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer *N Engl J Med* 2003;348:2339-47
- [137] Y.M. Kirova, A. Fourquet. Prise en charge du cancer du sein chez les femmes présentant un risque génétique ou une mutation de BRCA1 ou de BRCA2: Place du traitement conservateur avec radiothérapie *La Lettre du Sénologue* n 60 Juin 2013.
- [138] Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
- [139] - 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).
- [140] - MATHELIN.C, GAIRARD.B, BRETTE.J.P, RENAUD.R. Examen clinique du cancer du sein. *Encyclopédie Médico Chirurgicale. Gynécologie* ; 1997 ; 865 C10. 11p.
- [141] -[151] - CONROY T. Cancer du sein invasif. Question ECN n° 159 -Tumeurs du sein. Mise à jour 2007, 27p.

- [142] –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.
- [143] –Athma P, Rappaport R, Swift M. Molecular genotyping shows that ataxiatelangiectasia heterozygotes are predisposed to breast cancer. Cancer Genet Cytogenet 1996; 2: 130–4.
- [144] – Malkin D (1994) p53 and the Li–Fraumeni syndrome. Biochim Biophys Acta 1198: 197 213
- [145] – 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]
- [146] – 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.
- [147] – Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. Breast, 2001; 10: 399–404.
- [148] – MATHELIN C., GAIRARD B., BRETTE J.P, RENAUD R. Examen clinique du cancer du sein EMC, gynécologie 1997 : 1, 4, 5,7et 8.
- [149] – H. Charaka a, M. Khali a, F. Elaabassi b, S. Elfakir b, M. Zidouh c, C. Nejari 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
- [150] – DELM/MS – guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus, 2011 ; 81p.



- [151] BRETTE J.P., MATHELIN C., GAIRARD B., BELLOCQ J.P. Cancer du sein, Elsevier Masson 2007
- [152] WWW.INVS.SANTE.FR.
- [153] – Fondation Lalla Salma PRÉVENTION ET TRAITEMENT DES CANCERS  
[http://www.contrelecancer.ma/fr/detection\\_precoce\\_action](http://www.contrelecancer.ma/fr/detection_precoce_action)
- [154] –LAAMOURI B. Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- [155] – Amel Landolsi, et al. Causes du Retard diagnostic du cancer du sein chez la femme tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. La tunisie Medicale 2010 ; Vol 88 (n 012) : 894–897 ;
- [156] – 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 Medicale 2009; 87: 417 – 425.
- [157] – 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
- [158] –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 .
- [159] – 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

- [160] – 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.
- [161] – Grunfeld EA, Ramirez AJ, Hunter MS and Richards MA: Women's knowledge and beliefs regarding breast cancer. *Br J Cancer* 2002, 86:1373–1378.
- [162] – Landolsi A, Gahbiche S et al. Causes du Retard diagnostic du cancer du sein chez la femme Tunisienne : Série de 160 patientes au centre Tunisien. *La Tunisie Médicale* 2010 ; 88 (n°012) : 894 – 897
- [163] – 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>
- [164] – Wittekind C, Henson DE, Hutter RV, Sobin LH, editors. TNM supplement. A commentary on uniform use, 2nd edition. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- [165] – 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.
- [166] – 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.
- [167] – 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)
- [168] – CABBAROT. E. Histoire naturelle des cancers du sein. *Encycl. Med. Chir.* (Elsevier, Paris) Gynécologie; 865-A –10, 2000.

- [169] – 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
- [170] – 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
- [171] – 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.
- [172] – 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.
- [174] – 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.
- [175] TARDIVON A., MALHAIRE C. Cancer du sein (I). *Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie*, Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), 2009, vol. 34–8000–A–40.
- [176] WWW.HAS-SANTE.FR. Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, 2010.
- [177] – 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.
- [178] – 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

- [179] – 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.
- [180] – 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.
- [181] – M. Boisserie-Lacroix, et al. Échographie du sein : nouvelles approches *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2006 ; 34 : 1170-1177
- [182] – Tristant H, Benmussa M, Bokobsa J, Elbaz P : Diagnostic des microcalcifications mammaires. *EMC, Gynécologie*, 810-G-30,1996 ,6p.
- [183] – M Boisserie-Lacroix et al. Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ? *J Radiol* 2004 ; 85 :2135-42
- [184] WWW.HAS-SANTE.FR. Place de l'IRM dans le bilan d'extension locorégionale préthérapeutique du cancer du sein. Rapport d'évaluation technologique, 2010.
- [185] BRETTE J.P., MATHELIN C., GAIRARD B., BELLOCQ J.P. *Cancer du sein*, Elsevier Masson 2007.
- [186] – 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)
- [187].WWW.CANCER-SEIN.NET.
- [188] MAKKE S.L.: Facteurs histopronostiques de récurrence des tumeurs phyllodes du sein : une étude rétrospective à propos de 120 cas. Thèse de Doctorat en médecine, Faculté de Médecine Nancy 2008.

- [189] [WWW.ONCOLOR.ORG](http://WWW.ONCOLOR.ORG).
- [190] LES MACROBIOPSIES VACORA 10 GAUGE SOUS IRM : EXPERIENCE PRELIMINAIRE  
RPlantade Nice – France
- [191] – World Health Organization. International Agency for Research on Cancer.GLOBOCAN 2008 (IARC) Section of Cancer Information .26/1/2012.
- [192] – 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
- [193] – Azria, C. et al.Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art Cancer/Radiothérapie 2004 ; 8 (3) : 188-96.
- [194] – 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<sup>a</sup> 2015 Elsevier Inc.
- [195] – Penault-Llorca F. et coll, Ann pathol. 2002;22:150-157.
- [197] Molecular portraits of human breast tumours. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. 6797, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, California 94305, USA. : s.n., 17 Aug 2000, Nature., Vol. 406, pp. 747-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963602>.

- [198] Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, Deng S, Johnsen H, Pesich R, Geisler S, Demeter J, Perou CM, Lønning PE, Brown PO, Børresen-Dale AL, Botstein D. 14, Department of Genetics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA 94305, USA. : s.n., 8 Jul 2003, Proc Natl Acad Sci U S A. , Vol. 100, pp. 8418–23. Epub 2003 Jun 26..
- [199]. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Blackwell KL, Cardoso MJ, Cufer T, El Saghir N, Fallowfield L, Fenech D, Francis P, Gelmon K, Giordano SH, Gligorov J, Goldhirsch A., Lisbon, Portugal : s.n., Oct 2014, Annals of Oncology, pp. 1871–88. Epub 2014 Sep 18
- [200] – 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
- [201] – 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.
- [202] – 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 umpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. J Clin Oncol 2002; 20:4141–4149.
- [203] – www.oncolor.org ESMO 2002
- [204] – Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaelli C et al. Indication for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow-up. Breast Cancer Res Treat 1996;37:121–65.

- [205] – 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.
- [206] – Ciatto S, Pacini P, Azzini V et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1998;61:1038–40.
- [207] – 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
- [208] – Al-Husaini H, Amir E, Fitzgerald B, Wrighty F. Prevalence of Overt Metastases in Locally Advanced Breast. *Cancer Clin Oncol* 2008; 20: 340–4
- [209] – 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.
- [210] Lerebours F, Bieche I, Lidereau R. Update on inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7(2):52—8.
- [211] Alberini JL, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer* 2009;115(21):5038—47.
- [212] Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Vercellino L, Hamy AS, Delord M, et al. The yield of 18FDG-PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med* 2011;52(10):1526—34.
- [213] Dershaw DD, Moore MP, Liberman L, Deutch BM. Inflammatory breast carcinoma: mammographic findings. *Radiology* 1994;190(3):831—4.

- [214] Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology* 2002;223(3):829—38.
- [215] Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1296—316.
- [216] EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE: ROLE DU RADIOLOGUE J Chopier, C Salem, N Perrot C Bornier, C Marsault 1 PLACE DU TEP-SCANNER DANS LE BILAN D'EXTENSION ET LE SUIVI LMabilie Sarcelles - France
- [217]. Krak NC, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31 Suppl 1 : S103-11.
- [218]. Moneer M, et al. preliminary report. *Breast* 2001; 10(3) : 220-4.
- [219] Send to *Curr Treat Options Oncol.* 2014 Mar;15(1):86-98. doi: 10.1007/s11864-013-0266-0. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? Rapoport BL1, Demetriou GS, Moodley SD, Benn CA. (pubmed)
- [220]. 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.
- [221]. SMITH GA, HENDERSON IC. High dose chemotherapy (HDC) with Autologous bone marrow transplantation (ABMT) for the treatment of breastcancer : the jury is still out. Important advances in oncology 1995. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1995.
- [222]. SMITH I, LIPTON L. Preoperative /neoadjuvant medical therapy for early breast cancer. *Lancet oncol* 2001 ;2 : 561-70.



- [223]. CALS L, TCHIKNAVORIAN X, BEEDASSY B. Facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie néo adjuvante : un modèle mal utilisé. *Oncologie*(2004) 6 :158-163
- [224] Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-94.
- [225] Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006;24:1940-9.
- [226] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85.
- [227] Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999;10:47-52
- [228] Van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Therasse P, van De Velde CJ. Impact of locoregional treatment on the early-stage breast cancer patients: a retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2003;39:2192-9
- [229] Pritchard KI, Messersmith H, Elavathil L, Trudeau M, O'Malley F, Dhesy-Thind B. HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:736-44.

- [230] Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M, Mauriac L, Campone M, Tubiana-Hulin M et al. Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol* 2007;8:1071-8.
- [231]. 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.
- [232]. 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
- [233] Therasse P, Mauriac L, Welnicka-Jaskiewicz M, Bruning P, Cufer T, Bonnefoi H et al. Final results of a randomized phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with a dose-intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: an EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 2003;21:843-50
- [234]. 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.
- [235]. 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.

- [236]. 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.
- [237]. 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.

- [238]. 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.
- [239]. 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.
- [240]. 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.
- [241]. 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
- [242]. 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
- [243]. 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.
- [244]. 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

- [245]. 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.
- [246]. 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.
- [247]. 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
- [248]. 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.
- [249]. 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.
- [250]. 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.
- [251]. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A et al. Doxorubicin and paclitaxel versus 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.

- [252]. 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 .
- [253]. 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
- [254]. 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.
- [255]. 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.
- [256]. 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.
- [256] 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;21:4165–74.

- [257] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008;26:778-85
- [258] 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* 2002;20:1456-66.
- [259] Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schutte M, Hilfrich J, Blohmer JU 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.
- [260] Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S et al. Evaluating the efficacy of capecitabine given concomitantly or in sequence to epirubicin/cyclophosphamide-docetaxel as neoadjuvant treatment for primary breast cancer. First efficacy analysis of the GBG/AGO intergroup study « Geparquatro». Presented at the 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 13-16. *Breast Cancer Res Treat* 2007.
- [261] Roché H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71
- [262]. 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.

- [263] Kaufmann M, von MG, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 2007;18:1927–34.
- [264] Galow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von MG et al. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 2008;26:814–9.
- [265] Von Minckwitz G, Blohmer JU, Vogel C et al. Comparison of neoadjuvant 6 vs 8 cycles of docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide (TAC) in patients early responding to TACx2: the GEPARTRIO study. *J Clin Oncol* 2006;24,18S
- [266] Amar S, Moreno–Aspitia A, Perez EA. Issues and controversies in the treatment of HER2 positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109: 1–7.
- [267] Hortobagyi GN. Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1734–6.
- [268] Lacroix–Triki M, Mathoulin–Pelissier S, Ghnassia JP, Macgrogan G, Vincent–Salomon A, Brouste V et al. High inter–observer agreement in immunohistochemical evaluation of HER 2/neu expression in breast cancer: a multicentre GEPFICS study. *Eur J Cancer* 2006;42:2946–53.
- [269] Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118–45.



- [270] Dawood S, Gonzalez–Angulo AM, Peintinger F, Broglio K, Symmans WF, Kau SW et al. Efficacy and safety of neoadjuvant trastuzumab combined with paclitaxel and epirubicin: a retrospective review of the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2007;110:1195–200.
- [271] Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, Lester SC, Nunes RA, Kaelin CM et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46–53.
- [272] Coudert BP, Largillier R, Arnould L, Chollet P, Campone M, Coeffic D et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor–2–overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)–1 trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2678–84
- [273] Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching P, Huober J, Tesch H et al. Neoadjuvant treatment of HER2 overexpressing primary breast cancer with trastuzumab given concomitantly with epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel ± capecitabine. First analysis of efficacy and safety of GBG/AGO multicenter intergroup–study « GeparQuatro ». *Eur J Cancer* 2008;6[7]:47.
- [274] Wedam SB, Low JA, Yang SX, Chow CK, Choyke P, Danforth D et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:769–77
- [275] Send to *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Mar;15(1):86–98. doi: 10.1007/s11864–013–0266–0. When and how do I use neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? Rapoport BL1, Demetriou GS, Moodley SD, Benn CA. (pubmed)

- [276] – Mitnick JS, Gianutsos R, Pollack AH, Susman M., Baskin BL, Ko WD et al. Tubular carcinoma of the breast : sensitivity of diagnostic techniques and correlation with histopathology. *Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 319–23.
- [277] – 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.
- [278] – 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
- [279] L.Vénat-Bouvet, M.Desfougères, Y.Aubard, et al; Évaluation par IRM de la réponse à la chimiothérapie d'induction dans les cancers du sein ; *Bull Cancer* 2004 ; 91 (9) :721–8.
- [280] Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224–37.
- [281] Mamounas EP, Fisher B. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2001; 28:389–99.
- [282] Bobin JY, Zinzindohoue C, Faure-Virelizier C, et al. La chirurgie conservatrice des cancers du sein T2 > 3 cm, T3N0M0 après chimiothérapie d'induction. *Bull Cancer* 2001; 88: 175–80.
- [283] Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, et al. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72:145–52.

- [284] Partridge SC, Gibbs J, Ying L, et al. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2002;179: 1193–9.
- [285] Tardivon A, Ollivier L, El Khoury C, Thibault F. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *European Radiology* 2006; 16: 2549–58.
- [286] Boetes C, Mus RD, Holland R, et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995 ; 197 : 743–7.
- [287] Buthiau D, Rixe O, Nizri D, Piette JC, Khayat D. Cancer du sein : rôle de l'IRM dans le suivi des cas traités. *Bull Acad Natl Med* 1995; 179:693–705 Discussion: 705–6.
- [288] Abraham DC, Jones RC, Cheek JH, et al. Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of locally advanced breast cancer by magnetic resonance imaging. *Cancer* 1996; 78: 91–100.
- [289] Gilles R, Guinebretière JM, Toussaint C, et al. Locally advanced breast cancer: contrast-enhanced-subtraction MR imaging of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1994 ; 191 : 633–8.
- [290] A Morvan , B de Korvin, C Bouriel, et al; Cancer du sein traité par chimiothérapie néoadjuvante : évaluation du reliquat tumoral par l'IRM mammaire ; *J Radiol* 2010;91:693–9.
- [291] Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, et al. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 297–306.

- [292] Belli P, Costantini M, Malaspina C, et al. MRI accuracy in residual disease evaluation in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* 2006; 61: 946–53.
- [293] Merchant TE, Obertop H, de Graaf PW. Advantages of magnetic resonance imaging in breast surgery treatment planning. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25: 257–64.
- [294] Kinkel K, Hylton NM. Challenges to interpretation of breast MRI. *JMRI* 2001;13: 821–9.
- [295] Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1275–82.
- [296] Wasser K, Sinn HP, Fink C et al. Accuracy of tumor size measurement in breast cancer using MRI is influenced by histological regression induced by neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002;13: 1213–23.
- [297] Chen JH, Feig BA, Hsiang JB, et al. Impact of MRI–evaluated neoadjuvant chemotherapy response on change of surgical recommendation in breast cancer. *Ann Surg* 2009; 249:448–54.
- [298] Cheung YC, Chen SC, Su MY, et al. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78: 51–8.
- [299] Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. *Eur Radiol* 2008;18:1307–18.
- [300] Bhattacharyya M, Ryan D, Carpenter R, et al. Using MRI to plan breast–conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2008;98: 289–93.

- [301] Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, et al. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MRI in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2004;14:1371–9.
- [302] Bahri S, Chen J, Mehta RS, et al. Residual breast cancer diagnosed by MRI in patients receiving neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1619–28.
- [303] Thibault F, Nos C, Meunier M, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183:1159–68.
- [304] Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrastenhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology* 2006; 239: 361–74.
- [305] Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response to neoadjuvant chemotherapy and recurrencefree survival. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1774–81.
- [306] Rieber A, Zeitler H, Rosenthal H, et al. MRI of breast cancer : influence of chemotherapy on sensitivity. *Br J Radiol* 1997; 70: 452–8.
- [307] Rieber A, Brambs HJ, Gabelmann A, et al. Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Eur Radiol* 2002 ; 12 : 1711–9.
- [308]. 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.

- [309]. Poole G, Thigpen J, Vance R, Barber W. Management of women who present with T4 breast cancer. *Am Surg* 2004;70:662–7.
- [310]. Ben youssef HM, Saadeddine A, Murshid E et al. the surgical outcome of new adjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. ASCO meeting 2010;abstract 145.
- [311]. 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.
- [312]. 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.
- [313]. 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.
- [314]. 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.
- [315]. 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.
- [316]. 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.

- [317]. 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.
- [318]. 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.
- [319]. 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.
- [320]. 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.
- [321]. 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.
- [322]. 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
- [323]. 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
- [324]. S. Agrawal, S. Chatterjee, I. Ghosh, R. Ahmed. RESULTS OF BREAST CONSERVING SURGERY IN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER FOLLOWING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY. *Abstracts / 50 (2014) e1-e74*

- [325]. 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.
- [326]. 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
- [327]. 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
- [328]. <http://www.em-consulte.com/article/152226/article/mastectomies-avecconservation-de-letui-cutane-com>
- [329]. 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.*
- [330]. 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.
- [331] – Zucali R, Kenda R. Small size T4 breast cancer. Natural history and prognosis. *Tumori* 1981;67: 225–30
- [332] – Güth W, Huang DJ, Schötzau A, Dirnhof 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.



- [334] – 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.
- [335] – 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.
- [336] – 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.
- [337] – DURAND M. Evaluation des facteurs pronostiques du cancer du sein. *Bull. Cancer*, 1984, 71(4): 331–335.
- [338] – 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
- [339] – 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.
- [340]. 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.
- [341]. 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.

- [342]. 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.
- [343]. 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.
- [344]. MEEK AG, PARK TL, WEISS TA, BETHUNEWA. Effect of delayed radiation therapy on local control in breast conservation therapy. *Radiology* 1996;3:615–9.
- [345]. 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.
- [346]. 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.
- [347]. 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.
- [348]. 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.
- [349]. 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.

- [350]. 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.
- [351]. 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.
- [352]. 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.
- [353]. 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.
- [354]. 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.
- [355]. 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.
- [356]. 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.

- [357]. 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.
- [358]. Adams S, Chakravarthy B, Donach M et al. preoperative concurrent paclitaxel radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with fiveyear overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:723–32.
- [359]. 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.
- [360]. 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
- [361]. 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.
- [362]. 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.
- [363]. 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.
- [364]. 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.

- [365]. O Le Floch. Le traitement conservateur des cancers du sein localement avancés par irradiation exclusive. Bull Cancer/Radiorherapie (1995) 82, 168-172 .
- [366]. 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.
- [367]. 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.
- [368]. 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
- [369]. 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.
- [370]. 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.
- [371]. 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.

- [372]. 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.
- [373]. Specht J, Gralow J. neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. Semin Radiat Oncol 2009;19:222-8.
- [374]. Manuel de prise en charge du cancer du sein, à l'usage des personnels médicaux, Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière - Direction de la Prévention, Algérie, 2015
- [375]. Société Canadienne du Cancer, Hormonothérapie pour le cancer du sein, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancerinformation/cancer-type/breast/treatment/hormonal-therapy/?region=on> (consulté le 27/04/2016)
- [376]. Société Canadienne du Cancer, Hormonothérapie pour le cancer du sein, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancerinformation/cancer-type/breast/treatment/hormonal-therapy/?region=on> (consulté le 27/04/2016)
- [377]. ALLIOUA Fakia, DELLAL Khaldia, Pr. Oudai, Cancer du Sein, Mémoire de fin d'études, CHU Khelil Amrane, Béjaia, Faculté de Médecine de Béjaia, 2014, p71, 31 pages
- [378]. ALLIOUA Fakia, DELLAL Khaldia, Pr. Oudai, Cancer du Sein, Mémoire de fin d'études, CHU Khelil Amrane, Béjaia, Faculté de Médecine de Béjaia, 2014, p71, 131 pages, 131 pages
- [379]. Société Canadienne du Cancer, Hormonothérapie pour le cancer du sein, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancerinformation/cancer-type/breast/treatment/hormonal-therapy/?region=on> (consulté le 27/04/2016)

- [380]. Société Canadienne du Cancer, Hormonothérapie pour le cancer du sein, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancerinformation/cancer-type/breast/treatment/hormonal-therapy/?region=on> (consulté le 27/04/2016)
- [381]. Société Canadienne du Cancer, Hormonothérapie pour le cancer du sein, <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancerinformation/cancer-type/breast/treatment/hormonal-therapy/?region=on> (consulté le 27/04/2016), <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/treatment/hormonal-therapy/?region=on> (consulté le 27/04/2016).
- [382]. 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>.  
<sup>1</sup>MedicalOncology, Hassan II University Hospital, Fez, 14th St.Gallen  
International BreastCancer Conference / The Breast 24S1 (2015) S87–S150
- [383]. 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
- [384]. 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.
- [385]. 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.