



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+0456601+ | +015115+ A +000X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N°158/20

# CANCER DU SEIN NON MÉTASTATIQUE : DONNÉES DE SURVIE GLOBALE

(à propos de 1010 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/11/2020

PAR

Mme. ZINEB BENYAHIA

Née le 14 Septembre 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer du sein – Non métastatique – Survie Globale – Facteurs pronostiques

JURY

- M. BANANI ABDELAZIZ ..... PRÉSIDENT  
Professeur de Gynécologie obstétrique
- Mme. BENBRAHIM ZINEB ..... RAPPORTEUR  
Professeur agrégé d'oncologie médicale
- M. NAWFEL MELLAS..... }  
Professeur agrégé d'oncologie médicale
- Mme. SAMIRA EL FAKIR ..... } JUGES  
Professeur agrégé d'épidémiologie clinique
- Mme. EL FATEMI HINDE..... }  
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

# PLAN

LISTE DES ILLUSTRATIONS .....	6
LISTE DES FIGURES .....	6
LISTE DES TABLEAUX .....	7
I. INTRODUCTION.....	8
II. GENERALITES .....	11
A. RAPPEL ANATOMIQUE .....	11
B. RAPPEL HISTOLOGIQUE .....	15
III. MATERIELS ET METHODES.....	17
A. TYPE DE L'ETUDE .....	17
B. CRITERES D'INCLUSION .....	17
C. CRITERES D'EXCLUSION .....	17
D. RECUEIL DES DONNEES .....	17
E. ANALYSE STATISTIQUE .....	21
F. CONSIDERATIONS ETHIQUES .....	21
IV. RESULTATS .....	22
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	22
1. Fréquence .....	22
2. Age .....	23
3. Antécédents de cancers familiaux .....	23
4. Comorbidités .....	23
5. Statut ménopausique .....	24
6. Geste et parité .....	24
7. Allaitement .....	25
8. Contraception orale .....	25
B. DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES .....	25
1. Caractéristiques cliniques .....	25
a. Localisation de la tumeur .....	25
b. Taille tumorale et signes d'envahissement local .....	26
c. Atteinte ganglionnaire clinique .....	26
2. Données paracliniques à visée diagnostique .....	27
a. Mammographie .....	27
b. IRM mammaire .....	27
c. Preuve histologique .....	27

3. Bilan d'extension .....	27
a. Bilan d'extension clinique .....	27
b. Examen d'imagerie .....	28
4. Classification TNM et stadification .....	28
a. Classification TNM clinique .....	28
b. Stadification .....	29
5. Bilan préthérapeutique .....	29
C. ANATOMOPATHOLOGIE .....	30
1. Etude histologique .....	30
2. Etude Immuno-histochimique .....	32
3. Classification moléculaire .....	33
D. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	34
1. Traitement chirurgical .....	34
2. Chimiothérapie .....	34
3. Radiothérapie.....	35
4. Hormonothérapie .....	35
5. Thérapie ciblée .....	36
E. FACTEURS PRONOSTIQUES ET SURVIE .....	37
1. Survie Sans Rechute .....	37
2. Survie globale .....	38
3. Facteurs pronostiques .....	39
V. DISCUSSION .....	41
A. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DU SEIN NON METASTATIQUES .....	41
1. L'incidence.....	41
2. l'Age .....	41
3. Facteurs de risque gynéco obstétricaux .....	42
B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES .....	44
1. Délai de consultation .....	44
2. Examen clinique .....	44
C. ETUDE PARACLINIQUE .....	47
1. Radiologie .....	47
a. Mammographie et échographie mammaire .....	47
b. IRM mammaire .....	48
2. Etude anatomopathologique .....	48
a. Moyens de diagnostic anatomopathologique .....	49

b. Résultats histologiques.....	49
c. Résultats immuno–histochimiques .....	54
d. Classification moléculaire .....	57
3. Bilan d’extension et bilan préthérapeutique .....	63
D. STADIFICATION.....	65
E. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DE REPONSE.....	70
1. Age.....	70
2. Taille tumorale.....	70
3. Envahissement ganglionnaire .....	70
4. Grade histopronostique .....	71
5. Emboles vasculaires .....	71
6. Carcinome in situ .....	71
7. Récepteurs hormonaux .....	72
8. L’Her2.....	72
9. Ki67 .....	72
10. Signatures moléculaires.....	73
F. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	74
1. Buts .....	74
2. Moyens thérapeutiques .....	74
2.1. Traitement locorégional .....	74
a. La chirurgie .....	74
b. Radiothérapie .....	77
2.2. Traitement systémique .....	78
a. Chimiothérapie.....	78
b. Thérapies ciblées.....	81
c. Hormonothérapie.....	85
2.3. Soins de support .....	89
a. Prise en charge des vomissements induits par la chimiothérapie .....	89
b. L’utilisation des facteurs de croissance granulocytaires (GCSF).....	91
c. Prise en charge de la douleur .....	92
d. Prise en charge du lymphœdème .....	93
e. Utilisation des biphosphonates .....	93
f. Prise en charge psychologique .....	94
3. Indications .....	95
a. Les indications du traitement néoadjuvant .....	95
b. Indications de traitement adjuvant .....	99

---

G. SURVEILLANCE .....	103
H. PRONOSTIC.....	104
I. PREVENTION ET DEPISTAGE.....	105
VI. CONCLUSION .....	108
RÉSUMÉS.....	109
RÉFÉRENCES.....	113

## Liste des illustrations:

### Liste des figures:

**Figure1** : Fréquence du cancer du sein non métastatique dans notre série.

**Figure2** : évolution du nombre de cas de cancers du sein non métastatique en fonction des années.

**Figure3** : Répartition des patientes ménopausées dans notre série.

**Figure4** : Répartition de la parité et geste.

**Figure5** : Localisation des tumeurs dans la population étudiée.

**Figure6** : Répartition des différentes classifications moléculaires.

**Figure7** : Répartition des patientes selon le T de la classification TNM.

**Figure8**: Répartition des différents types histologiques.

**Figure9** : Répartition des différentes classes moléculaires.

**Figure10** : Cancer du sein type luminal A sous microscope.

**Figure11** : Cancer du sein type luminal B Her2 négatif sous microscope.

**Figure12** : Cancer du sein Her2 positif sous microscope.

**Figure13** : Cancer du sein triple négatif sous microscope.

**Figure14** : Différents mécanismes d'action des molécules de chimiothérapie.

**Figure15** : Mécanismes d'action du TDM1.

**Figure16** : Mécanismes d'action des molécules d'hormonothérapies utilisées dans le cancer du sein.

**Liste des tableaux :**

**Tableau1** : Pourcentage de la population jeune dans notre série.

**Tableau2** : Résultats de la mammographie dans la population étudiée.

**Tableau3** : Répartition des patientes selon le N de la classification TNM.

**Tableau4** : Répartition des patientes selon la classification AJCC.

**Tableau5** : Répartition des patientes selon le grade SBR.

**Tableau 6** : Répartition des patientes selon la classification Chevallier.

**Tableau 7** : Expression du marqueur de prolifération tumorale.

**Tableau 8** : Score d'Allred.



## I. INTRODUCTION

Le cancer du sein est le 1er cancer chez la femme, il représente 24,2% de tous les cancers féminins avec 2.088.849 nouveaux cas diagnostiqués en 2018 selon la dernière actualisation de la base de données GLOBOCAN du Centre International de Recherche sur le Cancer. Le cancer du sein représente aussi la 4ème cause de décès par cancer (626679 décès en 2018). (1)

Au Maroc, le cancer du sein constitue également un véritable problème de santé publique. Avec une incidence estimée à 47 nouveaux cas pour 100 000 femmes par an, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent et représente 35,8% de l'ensemble des cancers diagnostiqués chez la femme selon le registre du Grand Casablanca. (2) Comparée aux autres pays, l'incidence du cancer du sein au Maroc reste nettement inférieure aux incidences observées en Occident; elle est de 130,8 pour 100000 aux Etats Unis (3).

La distribution du cancer du sein au Maroc montre que 64,9% des cas sont diagnostiqués à un stade précoce (stades I-IIA). Les stades localement avancés (IIB-III) représentent 23,8% (4). L'ensemble de ces 2 entités, cancers précoces et localement avancés, définit le cancer du sein non métastatique qui fera l'objet de notre population à l'étude dans ce travail.

Malgré les avancées importantes en matière de diagnostic précoce, la fréquence des cancers du sein non métastatiques au Maroc est légèrement inférieure à celle rapportée dans les séries occidentales (88,7% au Maroc versus 94% aux Etats Unis) (4,2). En l'occurrence, le pronostic du cancer du sein dans notre population serait probablement affecté.

Outre le stade, d'autres facteurs modifient le pronostic du cancer du sein à savoir l'âge jeune, le type histologique, le grade histologique de Scarff, Bloom et Richardson

(SBR). La détermination et l'exploration d'autres facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse aux traitements basés sur l'expression des récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et de la protéine HER2/neu favorisent une sélection des patientes en vue du meilleur choix thérapeutique. La détermination des sous-types moléculaires basée sur le statut RE/RP/ HER2 est ainsi incontournable à la prise en charge thérapeutique.

Partant de la seule chirurgie, le traitement du cancer du sein s'est enrichi des nouvelles techniques de chirurgie et de radiothérapie et de l'apport du traitement systémique péri-opératoire (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapie ciblée). Ces avancées ont conduit à une baisse de la mortalité qui avoisine 36 % selon les séries occidentales comparativement aux survies des années 90 (5). Cette survie est actuellement extrêmement variables d'un pays à l'autre, allant de 80% ou plus en Amérique du Nord, en Suède et au Japon à près de 60% dans les pays à revenu intermédiaire, et à moins de 40% dans les pays à faible revenu. Cependant et jusqu'à présent, aucune étude de survie du cancer du sein n'a été réalisée sur une base de population marocaine.

La présente étude a comme objectif principal de déterminer la survie globale médiane des cancers du sein non métastatique pris en charge au sein du CHU Hassan II de Fès.

Les objectifs secondaires de cette étude sont les suivants:

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et les aspects thérapeutiques de la population prise en charge
- Rapporter la survie sans maladie médiane de cette population
- Confirmer la corrélation entre la survie globale et d'autres paramètres pronostiques préalablement connus notamment l'âge, la classification moléculaire et la stadification.

## **II. Généralités :**

### **A. Rappel anatomique :**

Les seins comprennent du tissu glandulaire, des tissus fibreux et adipeux situés entre les lobes et lobules glandulaires, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que des nerfs.

- **La peau et la plaque aréolo-mamelonnaire :**

Le revêtement cutané est épais en périphérie et s'amincit au voisinage de l'aréole. Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les orifices d'abouchement des canaux galactophores sont disposés de façon circonférentielle. L'aréole est un disque cutané, de 15 à 30 mm de diamètre plus ou moins pigmenté. Sa surface est irrégulière, on y observe de petites saillies (12 à 20) les tubercules de Morgagni : ce sont des glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses (les tubercules de Montgomery). La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Le mamelon et l'aréole forment une unité, la plaque aréolo mamelonnaire (6).

- **La glande mammaire :**

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde, aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules Et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles. L'unité de base est l'acinus ou alvéole. L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. Chaque acinus se draine par un canal intralobulaire ou alvéolaire (canal de troisième ordre). Les acini et les canaux intralobulaires forment un lobule qui se draine par un canal interlobulaire (canal galactophore de deuxième ordre). Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore de

premier ordre. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon (6).

- **Le tissu adipeux et conjonctif:** Etroitement liée au tissu glandulaire, la quantité de tissu adipeux est en grande partie responsable du volume des seins, lequel n'a aucun effet sur la production et la qualité du lait. On distingue deux couches graisseuses :
  - ◆ La couche antérieure pré glandulaire qui n'existe pas au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire. Elle est cloisonnée par des travées conjonctives.
  - ◆ La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif. L'ensemble peau-glandegraisse glisse sur le grand pectoral (6).
- **Les moyens de fixation du sein:** Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper) (6).
- **Vascularisation artérielle et veineuse du sein:**
  - L'irrigation artérielle du sein est assurée par :
    - ◆ Des rameaux mammaires médiaux en provenance des rameaux perforants et des rameaux intercostaux antérieurs, branches de l'artère thoracique interne (mammaire interne), elle-même originaire de l'artère subclavière.
    - ◆ Les artères thoraciques latérales (mammaire externe) et thoraco-acromiale (acromio-thoracique), branches de l'artère axillaire.

- ◆ Les artères intercostales postérieures des deuxième, troisième et quatrième espaces, branches de l'aorte thoracique (5). La distribution s'effectue par :
  - ◆ Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.
  - ◆ Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.
- La vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon et radiaire vers la périphérie.

Le drainage veineux du sein est principalement dirigé vers la veine axillaire, mais aussi partiellement vers les veines thoraciques internes (mammaires internes).

Le réseau veineux assure un drainage :

- médian vers les veines thoraciques internes,
- latéral vers la veine axillaire,
- postérieur vers les veines intercostales.

Le réseau superficiel péri-aréolaire et pérिमamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible. Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes (6).

Le drainage lymphatique du sein peut jouer un rôle dans la propagation de métastases de cellules cancéreuses. Au départ du mamelon, de l'aréole et des lobules glandulaires, la lymphe aboutit dans un plexus lymphatique subaréolaire, à partir duquel elle peut emprunter les trajets suivants :

- La majeure partie de la lymphe (plus de 75%), surtout celle qui provient des quadrants latéraux, est drainé vers le lymphocentre axillaire et en premier lieu vers les nœuds pectoraux ou antérieurs (chaîne mammaire externe).

- Les autres collecteurs lymphatiques, en particulier ceux qui drainent les quadrants médiaux, rejoignent les nœuds parasternaux (chaîne mammaire interne) ou même le sein hétérolatéral.

La lymphe en provenance des quadrants inférieurs est collectée profondément vers les nœuds lymphatiques diaphragmatiques inférieurs (abdominaux).

A l'exception de ceux du mamelon et l'aréole, les lymphatiques cutanées du sein rejoignent les nœuds lymphatiques axillaires, cervicaux profonds inférieurs et infraclaviculaires.

La lymphe en provenance des nœuds lymphatiques axillaires est drainée vers les nœuds infra- et supraclaviculaires et ensuite vers le tronc lymphatique subclavier, où aboutit également la lymphe du membre supérieur. Les collecteurs des nœuds parasternaux rejoignent le tronc broncho- médiastinal qui draine aussi la lymphe des viscères thoraciques.

Classiquement, ils se rassemblent avec le tronc lymphatique jugulaire, qui draine la tête et le cou, pour former du côté droit un très court conduit lymphatique droit, tandis que du côté gauche, ils se terminent dans le conduit thoracique

- Innervation :

Les nerfs du sein proviennent des rameaux (perforants) cutanés antérieurs et latéraux du quatrième et sixième nerf intercostal. Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles. L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité. (24)

## **B. Rappel histologique :**

La glande mammaire est une glande exocrine plurilobée et lobulée, acineuse de type agminé.

Elle présente à décrire: des formations glandulaires et des formations conjonctives .

### **1. Formations glandulaires :**

#### **a. Les acinis mammaires :**

Ces derniers présentent une lumière, Ils sont limités par une membrane continue et leur l'épithélium (cubique simple) comporte 2 types cellulaires : Les cellules principales et Les cellules myoépithéliales :

- Les cellules principales apparaissent au microscope optique (MO) sous forme cubiques ou cylindriques, selon leur état de fonction, agencées en une seule couche autour d'une lumière, cytoplasme basophile, riche en inclusions diverses.
- Les cellules myoépithéliales sont situées entre la membrane basale et la cellule acineuse glandulaire et apparaissent au MO Après imprégnation argentique, isolées ou regroupées en amas, elles sont étoilées, rameuse, avec de nombreux prolongements, elles forment un véritable réseau contractil péri-acineux.

#### **b. les canaux excréteurs :**

Les acini débouchent dans des canaux excréteurs, dont la lumière est bordée de cellules cubiques, basses, reposant sur une membrane basale (même structure que l'acini mammaire).

Chaque canal intra-lobulaire, avec ses éléments sécréteurs et son tissu de soutien définit un lobule mammaire, et se jette dans un canal inter-lobulaire, lui-même drainé par un canal collecteur.



La partie terminale du canal collecteur ou canal galactophore est revêtu d'un épithélium cutané, il s'ouvre au niveau du mamelon par un orifice: Le pore galactophore.

## **2. Formations conjonctives :**

Comportent :

- a. Le tissu conjonctif intralobulaire: composé par Les acini et les canaux qui sont disposés au sein d'un stroma conjonctif renfermant des fibres de collagène fines, des fibrocytes, des capillaires sanguins et des fentes lymphatiques.
- b. Le tissu conjonctif interlobulaire: comporte des fibres de collagènes épaisses des fibrocytes, des capillaires sanguins ainsi que des cellules adipeuses en amas.

### **III. MATERIELS ET METHODES**

#### **A. Type de l'étude :**

C'est une étude rétrospective, à propos d'une série de 1010 patientes prises en charge pour cancer du sein non métastatique dans le service d'oncologie du Centre Hospitalier Universitaire Hasan II de Fès durant une période de 10 années allant du 01 janvier 2009 au 31 décembre 2018.

#### **B. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus toute patiente ayant :

- Un âge >18ans ;
- Un Cancer invasif du sein confirmé histologiquement ;
- Un Stade I à III selon la classification de l'AJCC ;
- Traitée au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

#### **C. Critères d'exclusion :**

- Sexe masculin ;
- Un traitement préalable pour un cancer du sein ou tout autre cancer ;
- La présence de métastases à distance ;
- Une rechute locorégionale.

#### **D. Recueil des données :**

Les différents paramètres à l'étude sont issus des dossiers sources des patientes ; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

Une fiche d'exploitation a été constituée comportant :

### **1. Les données démographiques et clinico-radiologiques:**

L'âge, le statut ménopausique, le statut de performance (PS) , les antécédents personnels et familiaux de cancers du sein et/ou de l'ovaire, la durée de l'évolution de la symptomatologie actuelle, la localisation et la bilatéralité selon l'examen clinique et la mammographie

### **2. Les caractéristiques anatomopathologiques et moléculaires :**

Le moyen d'obtention de la preuve histologique.

Les données anatomopathologiques à savoir :

- Le type histologique (carcinome de type non spécifique (NOS), carcinome lobulaire infiltrant (CLI) ou autres)
- Le grade de Scarf Bloom Richardson (SBR)
- La présence d'emboles vasculaires
- La présence de carcinome intra-canaux associée.

Les données immunohistochimiques (IHC): notamment l'expression des récepteurs hormonaux (RH), de la protéine Her2 et du marqueur de la prolifération tumorale Ki 67.

- Les tumeurs sont considérées RH positif si le marquage est supérieur à 1% pour l'un des deux récepteurs oestrogéniques (RE) ou progestéroniques (RP).
- La surexpression de l'HER2 est définie par un score 3 sur l'IHC ou un score de 2 sur l'étude IHC avec confirmation de l'amplification à la technique d'Hybridation In Situ.
- L'expression du Ki 67 est considérée élevée lorsque le Ki 67 est supérieur à 20 %, un Ki 67 inférieur à 10% est considéré très bas tandis qu'un Ki67 entre 10 et 20% est considéré intermédiaire.

Les différents cas ont été classés selon la classification moléculaire du cancer du sein selon le consensus de la conférence de Saint Gallen 2017; en Luminal A, Luminal B Her2 -, Luminal B Her2+, Her2+ non Luminal, et les cancers triples négatifs.

### **3. Bilan d'extension et préthérapeutique**

Le taux de CA 15-3 avant le début de la chimiothérapie a été noté.

Le bilan d'extension de la population à l'étude a permis d'éliminer les critères d'exclusion de cette étude. Il s'est basé sur :

- Une radiographie pulmonaire et une échographie abdomino-pelvienne pour les cancers du sein précoces
- Un Scanner TAP et une scintigraphie osseuse pour les stades plus avancés

### **4. Stadification**

La stadification s'est basée sur la classification TNM et la stadification de l'AJCC.

### **5. Prise en charge thérapeutique:**

Nous avons relevé les différents types de traitement reçus ainsi que la séquence thérapeutique selon laquelle ils étaient administrés. Ainsi nous avons identifié les différents moyens thérapeutiques

#### **La chirurgie :**

- Traitement conservateur
- Traitement radical

#### **La chimiothérapie :**

Le type de chimiothérapie reçue : néo-adjuvante, adjuvante, péri-opératoire

Le protocole de chimiothérapie reçu :

- Association d'anthracyclines et de cyclophosphamide
- Taxanes : Paclitaxel ou docétaxel toutes les 3 semaines ou Paclitaxel hebdomadaire
- Capécitabine

- Sels de platine

Le nombre de cures reçues

Les complications post chimiothérapie

**Les thérapies ciblées anti- Her2 :**

Trastuzumab, Pertuzumab, TDM 1

**L'Hormonothérapie reçue :**

- Tamoxifène
- Anti-aromatases
- Association à la castration médicale

**La radiothérapie :**

Le protocole reçu de radiothérapie

- Normofractionnée
- Hypofractionnée

L'association éventuelle à la chimiothérapie concomittente

**Les soins de support :** notamment les agents modulateurs de l'os

## **6. Les résultats thérapeutiques et pronostic:**

La réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante est évaluée sur la pièce opératoire selon la classification de Chevalier (Annexe).

Les patientes perdues de vue ont été contactées par téléphone pour déterminer le statut de la survie

**La médiane de suivi** est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets décédés) par rapport à la date du diagnostic.

**La Survie sans maladie (SSM)** est définie par la période entre la date du diagnostic et la date de la rechute ou de la progression.

La survie globale (SG) correspond à la période entre la date du diagnostic et la date du décès qu'elle que soit sa cause.

### **E. Analyse statistique :**

L'analyse statistique est faite par le logiciel épi-info version 3.5.2011

**Analyse descriptive:** mesure des fréquences, calcul de médiane, de moyenne, écart type et des intervalles de confiance à 95% (IC 95%).

**Etude analytique:** Tests statistiques de comparaison de fréquences ou de moyennes ont été utilisés à savoir le test de Chi 2 et le test de Fisher. La survie globale et la survie sans maladie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier. Le test du log-rank a été utilisé pour examiner la signification des différences de survie entre les distributions groupes. L'analyse des différents facteurs pronostiques indépendants a été réalisée de façon uni puis multi-variée selon le modèle de Cox.

En règle générale, une valeur de  $p < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative pour toutes les analyses.

### **F. Considérations éthiques**

Le recueil des données a été effectué dans le cadre du respect de l'anonymat des patientes et de la confidentialité de leurs informations

## IV. RESULTATS :

### A. Données épidémiologiques :

#### 1. Fréquence :

Dans notre étude, 1010 cas de cancer du sein non métastatique ont été colligés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan 2 de Fès, cette population représente 77% de l'ensemble des cancers du sein colligés lors de la même période.

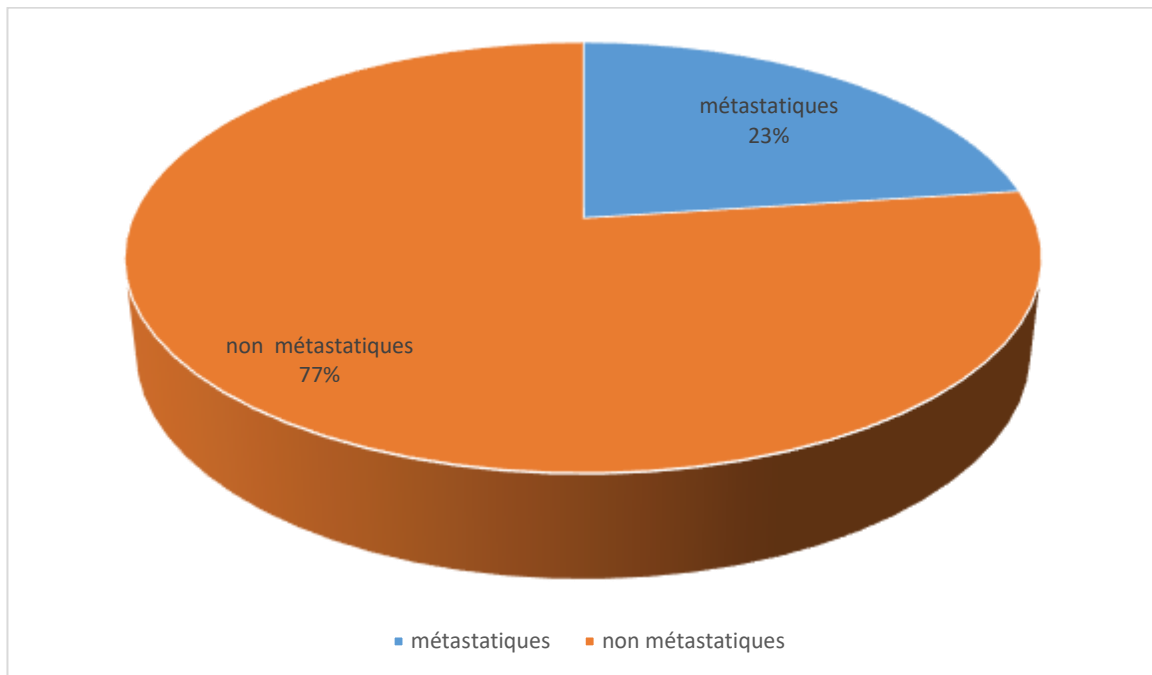
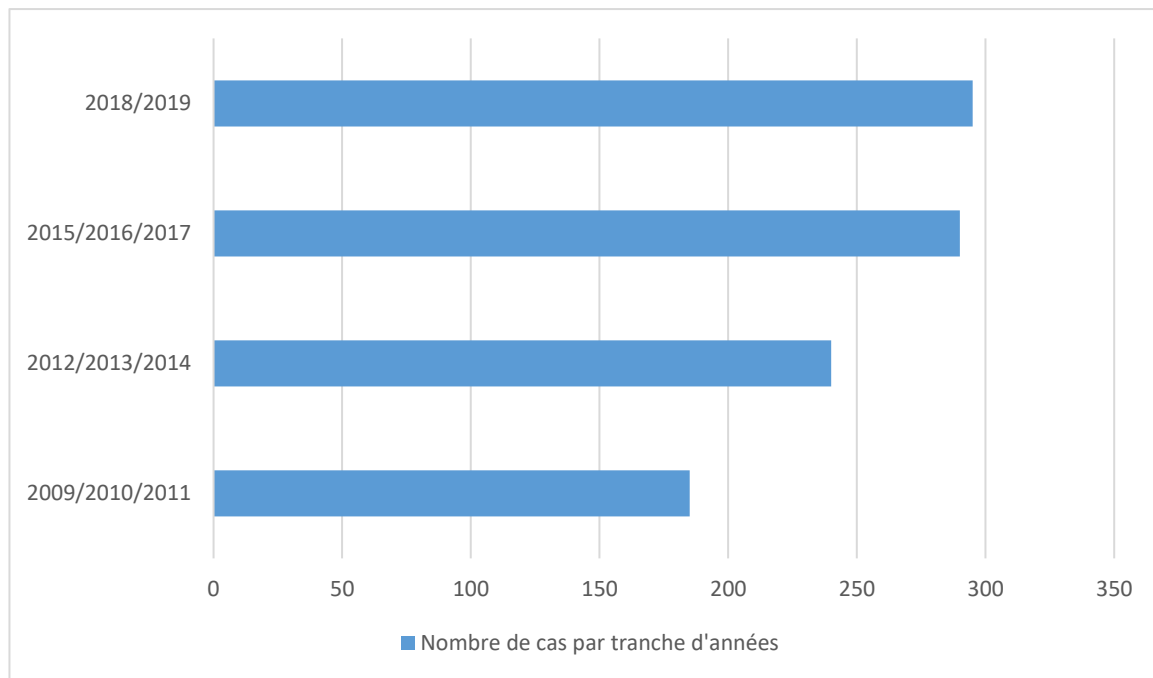


Figure1 : Fréquence du cancer du sein non métastatique dans notre série.



**Figure2 : Evolution du nombre de cas de cancers du sein non métastatiques en fonction des années.**

## **2. Age :**

L'âge moyen dans la population étudiée est de 50 ans avec un écart type de 11,23 ans et des extrêmes de 22 ans et 79 ans.

**Tableau1 : Pourcentage de la population jeune dans notre série.**

Age	<35 ans	< 40 ans	<45 ans	<50 ans
Pourcentage %	9,4%	12,37%	17,8%	18,2%

## **3. Antécédents de cancers familiaux :**

146 patientes (17,8%) ont un antécédent familial de cancer du sein du 1<sup>er</sup> degré. Aucune de ces patientes n'a eu la recherche de la mutation BRCA1 /BRCA2.

## **4. Comorbidités :**

Moins de 10% (9,4%) de nos patientes avaient des comorbidités à savoir hypertension artérielle diabète ou pathologie thyroïdienne.



### 5. Statut ménopausique :

Les patientes ménopausées représentent 45,74% de toute la population.

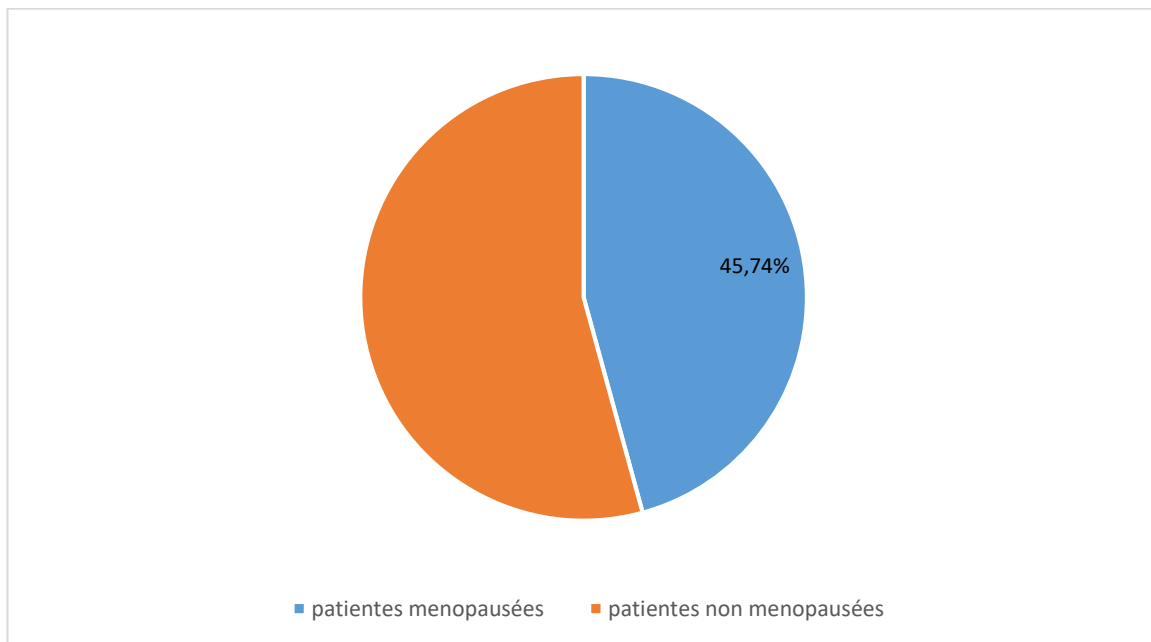


Figure3 : Répartition des patientes ménopausées dans notre série.

### 6. Geste et parité :

La population de l'étude comporte 45 % de patientes pauci pares (ayant eu moins de trois grossesses antérieures), 36,5% de patientes multipares (ayant eu plus de quatre grossesses) et 18,5% de patientes nullipares.

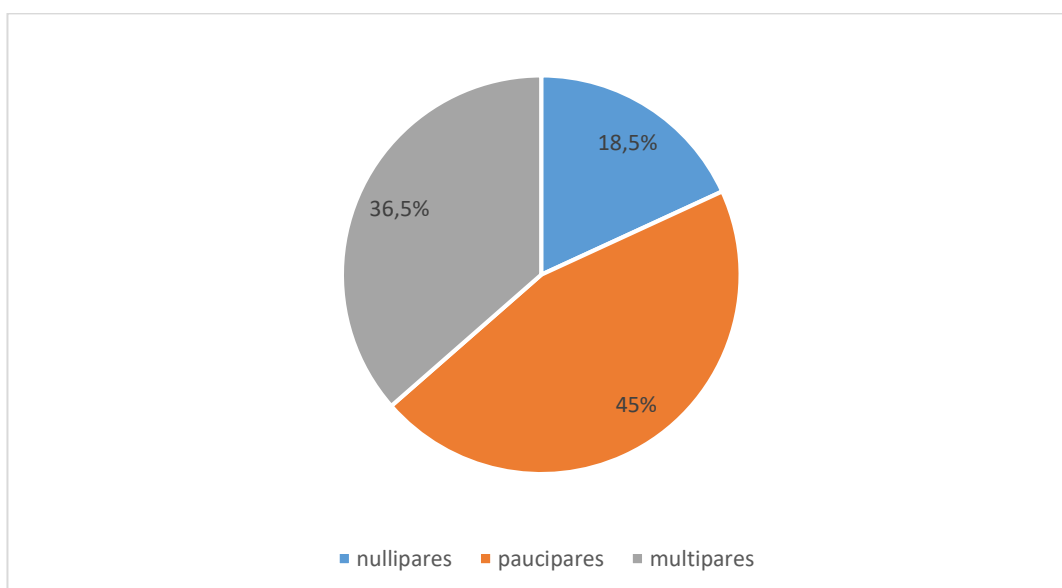


Figure 4: Répartition de la parité et geste dans la population étudiée.

### 7. Allaitement :

On retrouve parmi nos patientes 390 ayant allaité soit 47,6% de l'ensemble des cas étudiés.

### 8. Contraception orale :

23,8% des patientes ont été sous contraception orale pour une durée moyenne de 3,46 ans (41,57 mois) avec des extrêmes de 3 mois et 120 mois.

## B. Données cliniques et paracliniques :

### 1. Caractéristiques cliniques :

#### a. Localisation de la tumeur :

La majorité des patientes ont été admises suite à la découverte d'un nodule siégeant dans 50% des cas au niveau du sein droit.

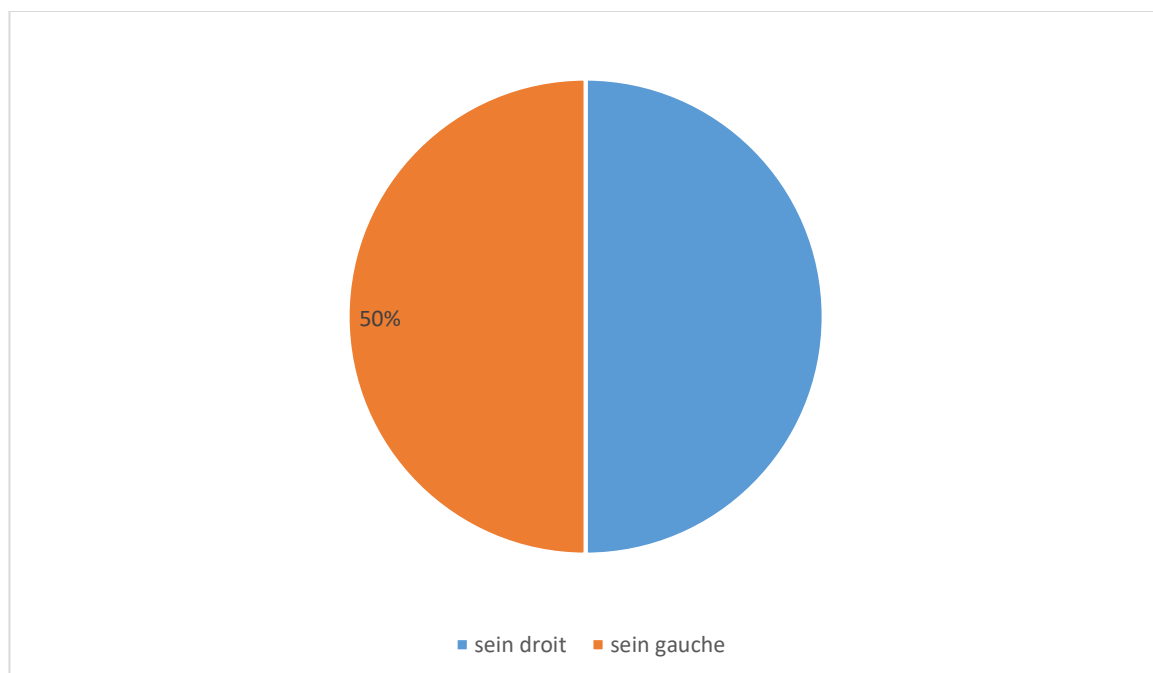
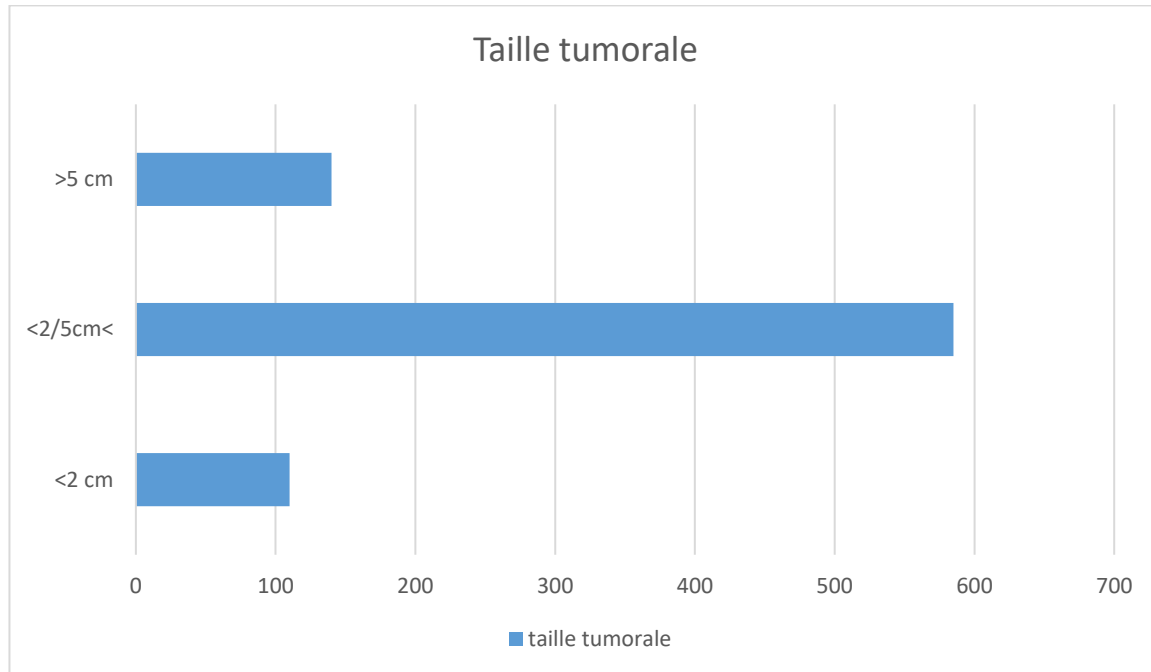


Figure5: Localisation de la tumeur

**b. Taille tumorale et signes d'envahissement local :**

Dans notre étude, la taille des tumeurs a varié entre 1 cm et 9 cm, la taille médiane étant 2,28 cm.



**Figure 6: Répartition des tumeurs selon la tranche de taille.**

Dans notre série, on retrouve l'envahissement pariétal et cutané à pourcentage égale soit 5,1% des cas.

Cet envahissement est à la fois pariétal et cutané dans près de 2,47% des cas, tandis que les signes inflammatoires sont retrouvés chez 7,42% des patientes.

**c. Atteinte ganglionnaire clinique :**

L'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires est systématique, quel que soit les résultats de l'exploration du sein. Dans notre série, cet examen n'a mis en évidence aucun envahissement ganglionnaires régional chez presque la moitié des patientes, en contrepartie, il a objectivé l'envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires chez 371 patientes, 4 à 9 ganglions axillaires chez 111 patientes environ, tandis que cet examen n'a mis en évidence l'atteinte des ganglions sus claviculaires que chez 68 patientes.

## 2. Données paracliniques à visée diagnostique :

### a. Mammographie :

La mammographie réalisée chez toutes les patientes étudiées retrouve le groupe ACR5 dans 67,6% des cas, suivi du groupe ACR4 chez 31,8% des patientes. Le groupe ACR3 est retrouvé seulement dans 0,6% des cas.

**Tableau2 : Résultats de la mammographie dans la population étudiée.**

Résultats de la mammographie	ACR3	ACR4	ACR5
Pourcentage %	0,6%	31,8%	67,6%

### b. IRM mammaire :

Dans ce travail, la réalisation d'une IRM mammaire n'a pas été recherchée lors de l'exploitation.

### c. Preuve histologique :

Le diagnostic histologique a majoritairement été posé sur une biopsie à l'exception de 46 patientes (4,55%) pour lesquelles un examen anatomopathologique extemporané a été réalisé.

## 3. Bilan d'extension :

### a. Bilan d'extension clinique :

Se basant sur l'examen clinique et permettant de classer la tumeur suivant la classification cTNM.

L'examen clinique inclut un examen des deux seins pour apprécier les caractéristiques de la tumeur (taille, siège, profondeur, revêtement cutané, mamelon, aréole) et précise l'extension pariétale sans oublier les aires ganglionnaires et l'examen de tous les appareils du corps.

**b. Examen d'imagerie :**

Dans notre série, le bilan d'extension para clinique réalisé chez nos patientes a comporté une :

Radiographie thoracique chez 69% des cas.

Echographie abdominale chez 71,2% des patientes

TDM thoraco abdomino pelvienne dans 37,6% des cas

Scintigraphie osseuse chez 41,8% des patientes.

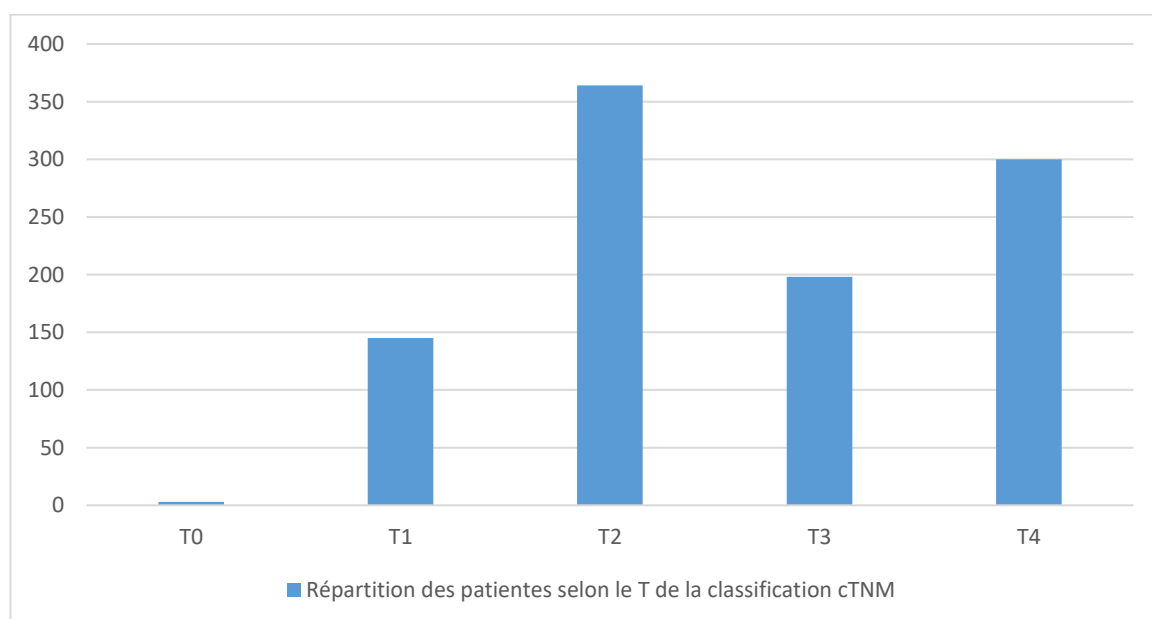
**4. Classification TNM et stadification :****a. Classification TNM clinique :**

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

**• Taille tumorale T :**

Une prédominance des formes T2 a été observée chez 364 patientes soit 36,03%, suivies des formes T4 chez 300 patientes soit 29,7%.

On retrouve en 3ème position la forme T3 chez 198 patientes soit 19,6%, tandis que les formes T1 et T0 ne représentent respectivement que 14,35% et 0,29%.



**Figure7 : Répartition des patientes selon le T de la classification cTNM.**

- **Adénopathies N :**

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a permis d'objectiver que les formes N0 étaient de loin les plus fréquentes avec un pourcentage de 45,74%, suivies des formes N1 chez 36,53% des patientes, puis N2 chez 11% des cas, et enfin la forme N3 qui n'était présente que chez 6,73% des cas étudiés.

**Tableau3 : Répartition des patientes selon le N de la classification cTNM.**

N0	N1	N2	N3
45,74%	36,53%	11%	6,73%

**b. Stadification :**

Le stade prédominant dans notre étude correspond au stade IIA de la stadification AJCC avec un pourcentage de 35,74%, suivi du stade IIB qui représente 27,81% de l'ensemble des cas.

Le reste des stades sont répartis comme suit :

**Tableau4 : Répartition des patientes selon la classification de l'AJCC.**

Stade	0	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
%	0,45	9,45	35,74	27,81	17,38	2,22%	6,95

**5. Bilan préthérapeutique :**

**CA 15.3 :** Le taux du marqueur tumoral CA 15.3 a été recherché avant le début de la chimiothérapie. Une valeur supérieure à 37 n'a été objectivée que chez 1,4% des patientes.

Toutes les patientes ont eu un **bilan biologique complet et un examen cardio-vasculaire** à la recherche d'une contre-indication thérapeutique

## C. Anatomopathologie :

### 1. Etude histologique

#### ❖ Sous type histologique:

Sur le plan histologique le CCI (NOS) était prédominant et représente 87,32% tandis que le CLI ne compte que 10,5% des patientes.

Le reste des tumeurs est représenté par : 7 cas d'adénocarcinomes, 4 cas de carcinomes métaplasiques, 4 cas de maladie de Paget, 3 cas de cancers mucineux, 3 cas de cancers papillaires et 1 cas de tumeur phyllode.

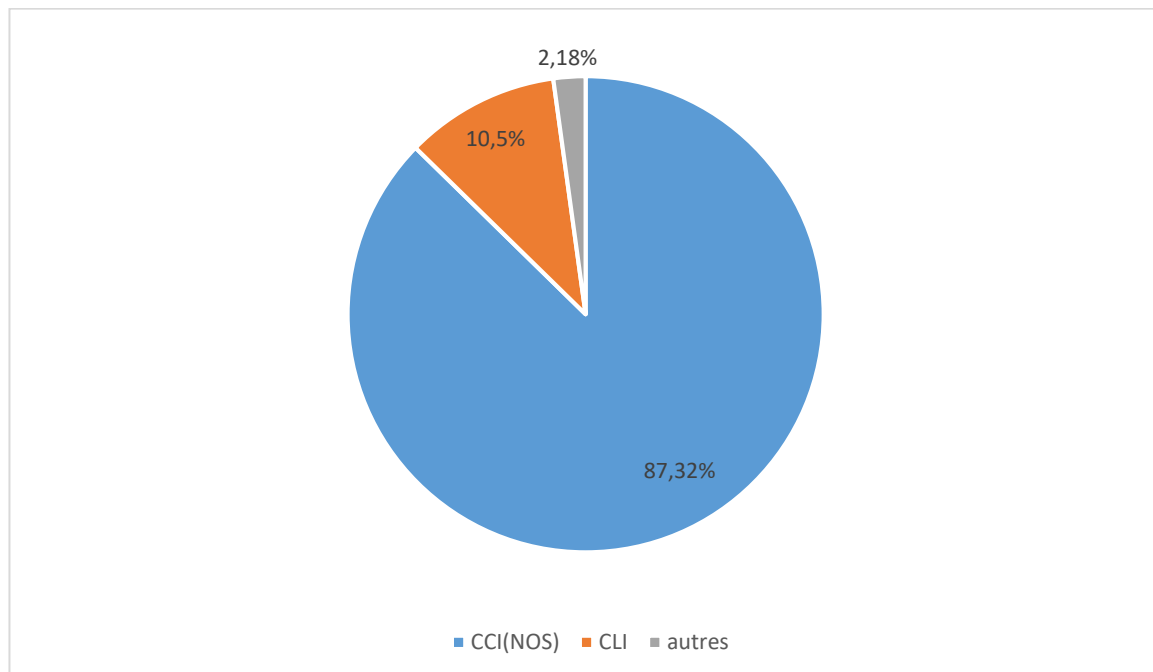


Figure 8 : Répartitions des différents types histologiques.

❖ **Grade histologique SBR :**

La majorité des tumeurs de cette série était de grade SBR élevé avec 53,16% pour le grade 2 et 35,67% pour le grade 3, tandis que les tumeurs bien différenciées ne représentaient que 11,17% des cas.

**Tableau5: Répartition des patientes selon le grade SBR.**

Tumeurs bien différenciées (SBR1)	Tumeurs moyennement différenciées (SBR2)	Tumeurs peu différenciées ou indifférenciées (SBR3)
11,17%	53,16%	35,67%

❖ **Carcinome in situ :**

La présence d'un carcinome in situ a été objectivée dans 28,4% des cas étudiés.

❖ **Emboles vasculaires :**

Les emboles vasculaires péri-tumoraux étaient présents dans 20,6% des cas.

❖ **Nombres de ganglions prélevés et nombres de ganglions positifs :**

Le curage ganglionnaire, réalisé dans la majorité des cas, a permis de prélever en moyenne 14 ganglions avec des extrêmes de 0 à 28 ganglions.

Le nombre de ganglions positifs parmi ceux prélevés est en moyenne 5 avec des extrêmes allant de 1 ganglion à 12 ganglions.

❖ **Réponse histologique à la chimiothérapie :**

Il existe plusieurs classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie notamment la classification de Chevallier qui permet de déterminer la réponse complète histopathologique (pCR).

Dans notre série, le grade 1 de Chevallier (rémission complète) a été retrouvé uniquement dans 12,38% des cas, tandis que le grade le plus fréquent est le grade 3 avec un pourcentage de 58,5%.



**Tableau6 : Répartition des patientes selon la classification de Chevallier.**

Grade Chevallier	Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4
Pourcentage %	12,38%	7,87%	58,5%	21.25%

Dans notre série, la réponse histopathologique complète n'a été retrouvée que dans 15% des cas.

## 2. Etude Immuno-histochimique

### ❖ Récepteurs hormonaux :

Dans notre étude, 72,5% des patientes expriment l'un des deux récepteurs hormonaux. Les récepteurs aux œstrogènes sont exprimés dans 65,1% des cas et ceux à la progestérone sont positifs dans 53,2%. Tandis que 27,5% des cas sont négatifs aussi bien pour les récepteurs aux œstrogènes qu'aux récepteurs à la progestérone.

### ❖ Expression de la protéine Her2 par IHC et/ou Fish :

L'Her2 est positif chez 157 patientes ce qui représente 15,54% de l'ensemble des cas.

### ❖ Marqueur de prolifération ki67 :

Ce marqueur immunohistochimique a été recherché chez 45,64% des patientes (soit 461 patientes) chez ces patientes :

- Les tumeurs ayant un index de prolifération élevé supérieur à 20% représentent 61,6 %
- La proportion des tumeurs à index intermédiaire (entre 10% et 20%) est de 23,42 %.
- Les tumeurs à index faible inférieur à 10% représentent 14,98 %.

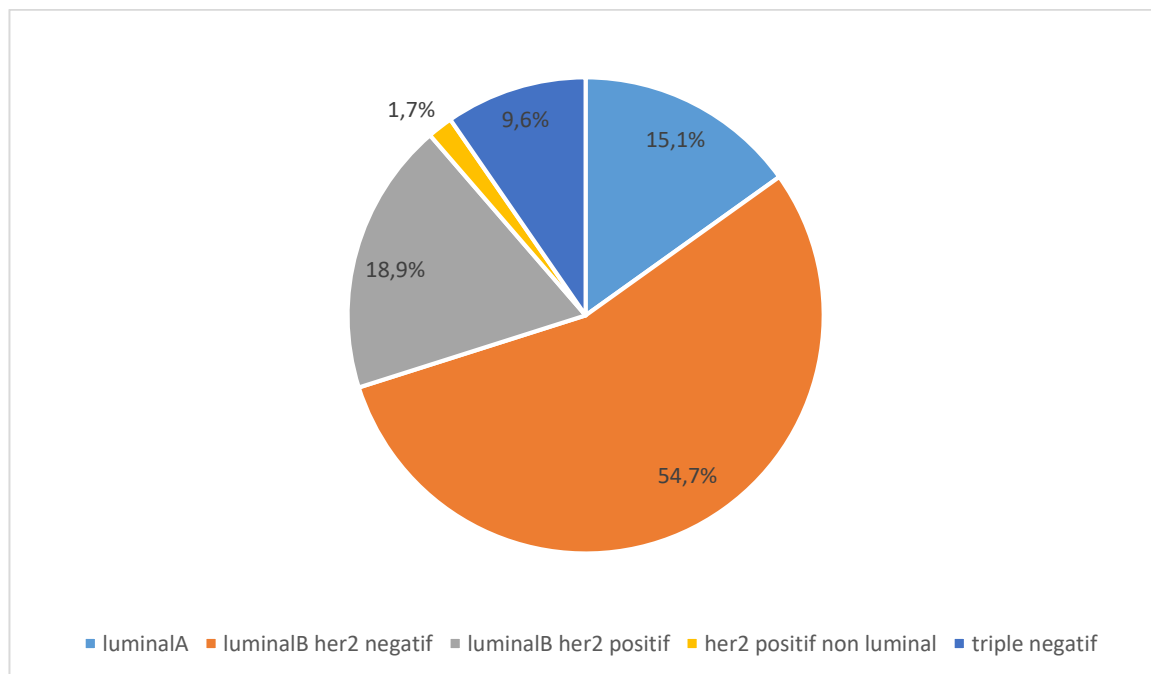
**Tableau 7: Expression du marqueur de prolifération tumorale dans notre série.**

Marqueur de prolifération KI67	Ki67 faible	Ki67 intermédiaire	Ki67 élevé
Pourcentage%	14,98%	23,42%	61,6%

### 3. Classification moléculaire :

Le cancer Luminal B her2 négatif est le sous type moléculaire le plus fréquent avec un pourcentage de 54,7%, suivi du cancer Luminal B her2 positif qui représente 18,9% des cas.

Les tumeurs classées Luminal A représentent 15,1% suivi des cancer triple négatifs (9,6 %), tandis que les tumeurs non luminal her2 positif ne sont présentes qu'à 1,7%.



**Figure9 : Répartition des différentes classes moléculaires dans la population étudiée.**

## D. Prise en charge thérapeutique :

### 1. Traitement chirurgical :

Dans notre série 87,2% des patientes ont subi une intervention chirurgicale dont 71,8% ayant eu un traitement chirurgical radical consistant en une mastectomie totale avec curage des ganglions axillaires, et 15,4 % seulement ayant eu une chirurgie conservatrice.

### 2. Chimiothérapie:

Une chimiothérapie a été administrée chez 91,4% des patientes de l'étude dont :

- 27,7% reçue en situation néo-adjuvante.
- 71,9% reçu en situation adjuvante.
- 0,4% reçu en concomittence avec une radiothérapie

La médiane du nombre de cures reçues est de 6 cures avec des extrêmes de 1 cure et 12 cures.

Les protocoles de chimiothérapie reçus sont représentés dans le tableau suivant :

	Drogue	Protocole	Doses	Modalités d'administration
<b>Anthracyclines</b>	Adriamycine	AC60	Adriamycine: 60mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide: 600mg/m <sup>2</sup>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
	Epirubicine	FEC100	5FU 500mg/m <sup>2</sup> Epirubicine 100mg/m <sup>2</sup> Cyclophosphamide 500mg/m <sup>2</sup>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
<b>Taxanes</b>	Docétaxel	Docétaxel	100mg/m <sup>2</sup>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux
	Paclitaxel	Paclitaxel	80mg/m <sup>2</sup>	Toutes les semaines En Intraveineux
		Paclitaxel	175mg/m <sup>2</sup>	Toutes les 3 semaines En Intraveineux

La toxicité de la chimiothérapie a été rapportée seulement chez 36 % des patientes répartie comme suit :

- 41,7% de toxicité hématologique
- 15,6% de toxicité gastro-intestinale
- 15,1% de toxicité hépatique
- 21,3% de toxicité cutanée
- 6,3% de toxicité cardiaque

### **3. Radiothérapie:**

Dans notre série 82% des patientes ont été traitées par une radiothérapie externe adjuvante dont :

- 52,2% en radiothérapie hypofractionnée (42,5 Gy en 16 fractions)
- 47,8% en radiothérapie normofractionnée (50 Gy en 25 fractions)

Cependant, 0,4% de la population de l'étude ont reçu une radiothérapie concomittente à la chimiothérapie pour non réponse à une chimiothérapie néoadjuvante.

### **4. Hormonothérapie :**

Le traitement hormonal a été administré pour les phénotypes luminaux représentant ainsi 76,2% des patientes dont :

- 67,4% ont reçu tamoxifène
- 32,6% ont reçu un anti-aromatase non stéroïdien (Létrozole ou anastrozole) ou stéroïdien (exémestane).

Très peu de patientes de notre série (0,5% ont reçu une castration médicale associée au tamoxifène ou aux anti-aromatases)

### 5. Thérapie ciblée :

La majorité des patientes ayant un cancer du sein surexprimant l'Her2 ont reçu une thérapie ciblée anti Her2 (88,8%) dont :

- 100% ont reçu le trastuzumab en sous cutané à la dose de 600mg ou en intraveineux à la dose de 8mg/kg en dose de charge puis 6mg/kg en doses d'entretien
- 3% ont reçu un double blocage (Trastuzumab et Pertuzumab 840mg en dose de charge puis 420mg en doses d'entretien)

Toutes les patientes n'ayant pas reçu un traitement anti her2 ont été diagnostiquées avant la généralisation d'utilisation de l'Her2 au Maroc (patientes traitées avant l'année 2010).

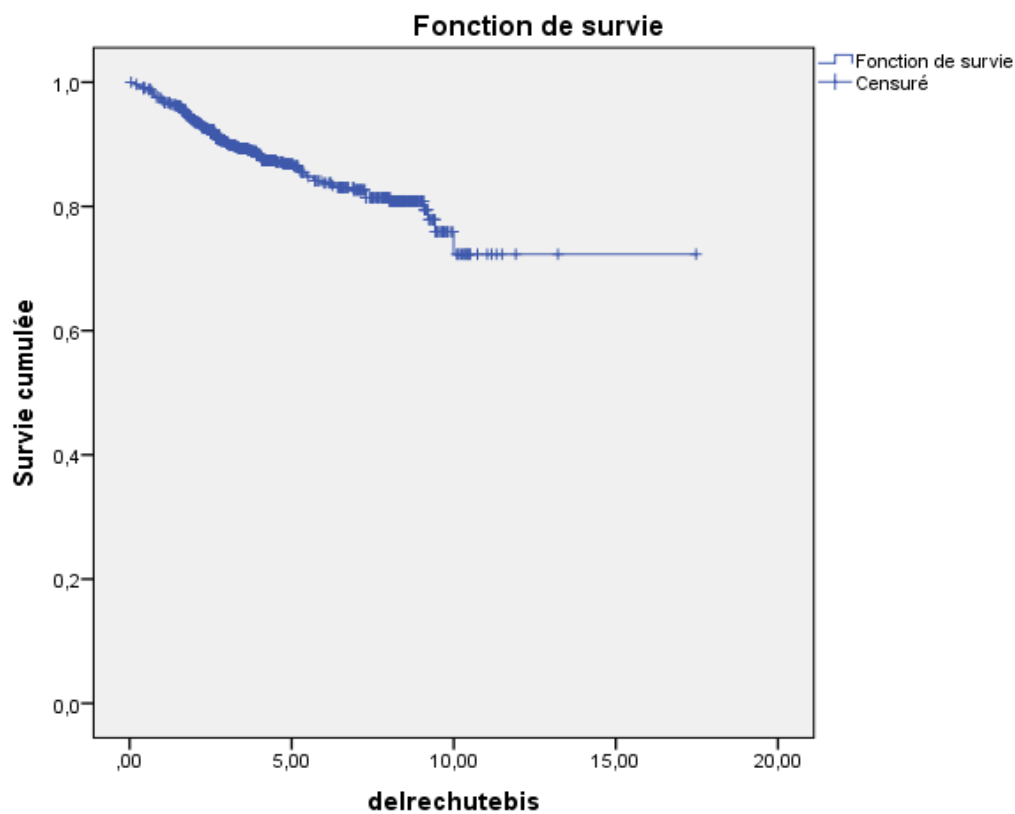
## E. Facteurs pronostiques et Survie :

### 1. Survie Sans Rechute

Les données de survie sans rechute ont été analysées chez 858 patientes (85%) tandis que 15% ont été perdues de vue.

109 évènements de rechute ont eu lieu ce qui correspond à un taux de rechute de 12,7% et un taux de survie sans rechute de 87,3%

La SSR médiane n'est pas atteinte (données de survie sans rechute non encore matures)

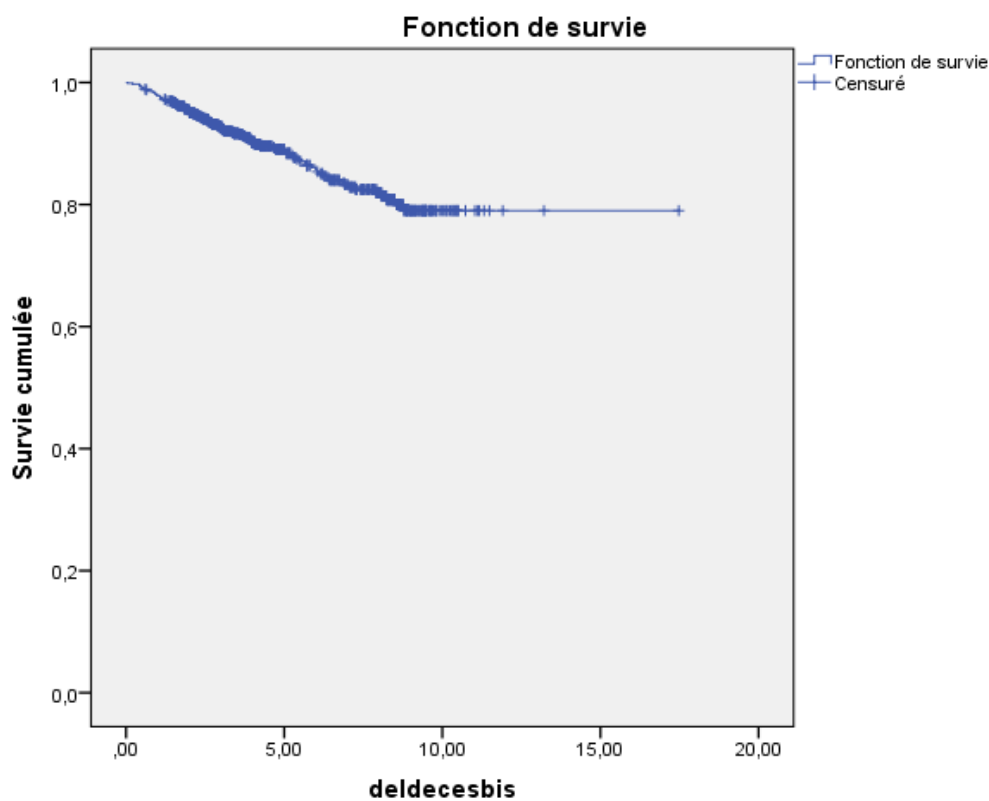


## 2. Survie globale

Les données de survie ont été analysées chez 830 patientes (82,2%) tandis que 17,8% ont été perdues de vue.

96 évènements de décès ont eu lieu ce qui correspond à un taux de décès de 11,6% et un taux de survie globale de 88,4%.

La survie globale médiane n'est pas atteinte (données de survie globale non encore matures).



### 3. Facteurs pronostiques

Les taux de décès en fonction des facteurs pronostiques et la significativité statistique des résultats sont représentés sur le tableau ci-dessous.

Numériquement, nous remarquons un taux plus élevé de décès chez les patientes ayant un stade localement avancé cliniquement, un grade élevé de SBR (II et III vs I) , des RH négatifs, une surexpression de l'Her2 , un KI 67 élevé, une classification moléculaire de type triple négatif ou Her2 + non luminal, ainsi que chez les patientes ayant des tailles histologiques élevées (pT3/pT4 vs pT2/pT1 ) ou un envahissement ganglionnaire (pN1-3 vs N0).

Une tendance à la significativité statistique a été observée pour le Ki 67 élevé, le pT et pN.

Facteur pronostique	Catégorie	Taux de décès	Valeur du p
<b>Ménopause</b>	Non ménopausée	52,6%	0,5
	Ménopausée	47,4%	
<b>Grade SBR</b>	I	11,1%	1
	II	53,3%	
	III	35,6%	
<b>RH</b>	Positifs	35,2%	0,454
	Négatifs	64,8%	
<b>Her2</b>	Positif	79%	0,325
	Négatif	21%	
<b>Ki 67</b>	faible	0	0,099
	intermédiaire	35,7%	
	élevé	64,3%	



<b>Classification moléculaire</b>	Triple négatif	27,8%	0,535
	Her2 +	41,7%	
	Luminal B Her2+	15,6%	
	Luminal B	13,9%	
	Luminal A	11,1%	
<b>Stades</b>	Précoces	41%	0,228
	Localement avancé	59%	
<b>pT</b>	3-4	46,3%	0,099
	2	22%	
	1	14,6%	
	0	17,1%	
<b>pN</b>	3	46,3%	0,099
	2	22%	
	1	14,6%	
	0	17,1%	

## **V. DISCUSSION :**

### **A. Épidémiologie des cancers du sein non métastatiques :**

#### **1. L'incidence :**

L'incidence du cancer du sein est en augmentation continue dans le monde entier. Ainsi, 2,1 millions de cas de cancer du sein ont été diagnostiqués en 2018, représentant près d'un quart des cas de cancer chez les femmes dans le monde (8).

Dans notre étude nous avons constaté une augmentation du nombre de cas au fil des années : de 185 en 2009–2011 à 295 en 2018 à 2019. Ceci rejoint les données du registre du cancer de Rabat où le taux standardisé sur la population marocaine a augmenté de 44,5/100000 en 2009–2010 à 47,8/100000 en 2011–2012.

Cette augmentation est liée à la généralisation du diagnostic précoce par mammographie, la transition épidémiologique et le vieillissement de la population Marocaine.

#### **2. L'Age :**

Selon les données internationales, l'âge moyen du cancer du sein se situe autour de 50 ans. Au Maroc, d'après les données du registre du grand Casablanca, la moyenne d'âge est de 49,5 ans (9) rejoignant parfaitement la médiane d'âge de la population étudiée dans notre série.

Une particularité constatée dans notre population est la fréquence élevée de la population jeune atteinte de cancer du sein. En effet, 9,4% de notre population était âgée de moins de 35% alors que cette tranche d'âge ne représente que 5% de l'ensemble des patientes atteintes de cancer du sein selon des données internationales (10).

### **3. Facteurs de risque gynéco obstétricaux :**

#### **a. Parité :**

La parité diminue le risque de cancer du sein.

L'âge à la première grossesse menée à terme est connu pour être fortement lié au risque de cancer du sein tel que : plus la première grossesse est tardive plus le risque de cancer du sein augmente avec une estimation à 3% par année supplémentaire.

Aussi, la plupart des études montrent un effet protecteur de la parité élevée (12).

Dans la population étudiée, la parité a été précisée chez la majorité des patientes avec une prédominance de la pauci-parité, en contrepartie l'âge de la première grossesse n'a pas été mentionné.

#### **b. L'allaitement au sein :**

Concernant l'allaitement, les données de 47 études, incluant 50302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96973 femmes sans maladie, ont mis en évidence le rôle protecteur de l'allaitement dans le cancer du sein et ce quel que soit l'âge, l'ethnie, le statut ménopausique ou encore l'âge à la première grossesse. Ce risque diminuerait de 4,3% tous les 12 mois supplémentaires d'allaitement (13)

Malgré l'effet protecteur de l'allaitement il a été noté dans cette série chez 390 patientes soit 47,6% de l'ensemble des cas. Cependant, nous n'avons pas de données sur la durée de l'allaitement.

#### **c. Contraception orale :**

Le lien entre la prise de contraception orale et la survenue du cancer du sein et jusqu'à nos jours sujet de controverse.

Cependant, ce lien paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme âgée où aucune élévation du risque n'a été rapportée. (14)

Une étude portant sur une population de femmes jeunes a montré que la contraception orale augmente le risque de cancer du sein mais cette augmentation est liée à un type précis d'oestroprogestatifs (triphasiques). (15)

En contrepartie, une autre étude à propos de 4575 cas de cancer du sein et 4682 femmes témoins a démontré un risque relatif de 1 pour les femmes en cours d'utilisation des contraceptifs oraux et 0,9 pour celles l'ayant déjà utilisé. (16)

Dans notre série, 23,8% des patientes ont été sous contraception orale pour une durée moyenne de 3,46 ans, cependant nous n'avons pas de traces dans les dossiers à propos de l'utilisation ou non de la contraception orale au moment du diagnostic de la maladie.

#### **d. Ménopause :**

La ménopause tardive constitue un risque de cancer du sein, ce risque augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause et ce, suite à une sécrétion plus longue d'œstrogènes. (17)

Dans notre série, le pourcentage des patientes ménopausées au moment du diagnostic est de 45,74%.

## **B. Caractéristiques cliniques :**

### **1. Délai de consultation :**

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la date de première consultation varie d'un pays à l'autre. En effet, ce délai est encore tardif dans les pays en voie de développement par manque d'accès aux structures sanitaires. (18)

Dans les études tunisiennes de BenAhmed (19) et Khanfir(20), ce délai est respectivement de 6,5 mois et 5 mois.

Quant à nos patientes, ce délai varie entre 1 mois et 24 mois avec une moyenne de 8,5 mois ce qui est légèrement supérieur aux délais retrouvés dans les études tunisiennes.

### **2. Examen clinique :**

L'examen clinique comporte huit éléments à rechercher chez chaque patiente : la taille de la tumeur mesurée en millimètre, la topographie, la mobilité par rapport aux plans superficiels et profonds, l'examen du revêtement cutané, un examen du mamelon et de l'aréole à la recherche d'une rétraction d'une galactorrhée ou d'une ulcération, les signes inflammatoires, l'examen des aires ganglionnaires et pour finir l'examen du sein controlatéral.

#### **a. Topographie de la tumeur :**

La localisation prédominante des cancers du sein est variable selon les études.

Ainsi, la localisation de la tumeur est dans 60,3% des cas au niveau du sein gauche, 37,9% des cas au niveau du sein droit, et elle est bilatérale dans 1,7% selon l'étude française de Persand. (22)

Ces pourcentages sont différents dans l'étude marocaine de Znati K (23) avec 40,54% de localisation au niveau du sein gauche, 58% au niveau du sein droit et 1% au niveau des deux seins.

Chez nos patientes, le siège de la tumeur concerne les côtés droits et gauches de façon égale avec 50% pour chaque côté.

**b. Taille de la tumeur :**

Dans notre échantillon, la taille tumorale moyenne au moment du diagnostic est de 2,28 cm avec des extrêmes allant de 1 à 9cm.

Cette moyenne ayant baissé entre les années 2010 et 2018 passant de 4,1 cm à 3,3 cm ce qui est probablement en rapport avec les progrès concernant le diagnostic précoce du cancer du sein, de la sensibilisation ainsi que de la médiatisation et l'attention portée pour le cancer du sein au Maroc et dans le monde.

La taille tumorale est un paramètre qui varie dans les différentes études maghrébines notamment celle de Znati K (23) chez qui la taille moyenne est de 3,9 cm. Selon les auteurs tunisiens BenAhmed et Khanfir (19, 20) la taille moyenne était respectivement de 4,9 cm et 5,2 cm, et donc supérieure à la moyenne de taille retrouvée dans notre série. Cependant il convient de préciser que, ces présentes études sont publiées en 2006, et que la taille actuelle de la tumeur au moment de diagnostic a probablement connu une amélioration dans les populations respectives.

**c. Signes inflammatoires :**

Le diagnostic des formes inflammatoires, qui constituent les formes de cancer du sein les plus agressives, est basé selon l'UICC sur les critères cliniques suivants :

- L'installation rapide d'un œdème,
- Un érythème diffus,
- Un aspect en peau d'orange,
- Une induration et chaleur.

La fréquence des formes inflammatoires est de 28% pour Persand [22]. En revanche, cette fréquence ne dépasse pas les 4% dans la série anglaise de MORGAN [41].

Dans notre série, le pourcentage des cancers inflammatoires est de 7,12% ce qui est proche du taux des formes inflammatoires dans la série de MORGAN.

Cependant, il est à noter que le nombre des formes inflammatoires dans la population étudiée a connu une baisse entre les années 2010 et 2018 passant de 30 cas diagnostiqués en 2010 à seulement 6 cas diagnostiqués en 2018 ce qui s'explique par les progrès du diagnostic précoce et la sensibilisation au cancer du sein.

**d. Etat ganglionnaire :**

La recherche clinique d'adénopathies axillaires et sus claviculaires est un élément très important, mais autant ce diagnostic 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.

Le taux des adénopathies cliniques dans notre série était de 54,33% ce qui concorde avec celui retrouvé dans la série marocaine de Tajeddine [28] et qui est de 56%.

## C. Etude paraclinique :

### 1. Radiologie :

#### a. Mammographie et échographie mammaire :

La **mammographie** est l'examen d'imagerie de référence car elle a une excellente performance dans le diagnostic aussi bien des tumeurs infra cliniques que celles palpables.

Cependant, la densité mammaire élevée chez la femme jeune rend difficile la différenciation entre un tissu normal et un tissu tumoral, cet examen a donc été considéré comme étant relativement insatisfaisant pour le diagnostic du cancer du sein chez la femme jeune (24).

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 Bi rads de l'ACR.

Dans notre série on note que 67,6% des patientes classées ACR5 et 31,8% classées ACR4.

L'**échographie mammaire** est un examen de deuxième intention dont l'importance en pathologie mammaire est considérable en tant que complément de la clinique et de la mammographie. Une échographie mammaire peut être effectuée :

- A la suite d'une mammographie lorsque celle-ci a mis en évidence une anomalie. Dans ce cas, l'échographie permet au radiologue d'analyser plus finement cette anomalie.
- Lorsque la densité des seins ne permet pas d'obtenir une mammographie de qualité. C'est le cas chez certaines femmes jeunes.
- Chez les femmes enceintes pour qui les rayons X utilisés pour la mammographie sont contre indiqués.



- Pour guider la biopsie.

### **b. IRM mammaire**

Elle est utile en complément d'un bilan conventionnel ne permettant pas de conclure et ne doit pas se substituer à une indication de biopsie d'une lésion ACR 4 ou 5.

Selon les recommandations de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO), Une IRM du sein n'est pas systématiquement recommandée, mais doit être envisagée en cas de:

- cancer du sein familial associé à des mutations BRCA.
- cancers lobulaires.
- seins denses.
- suspicion de multifocalité / multicentricité.
- écarts importants entre l'imagerie conventionnelle et l'examen clinique.
- avant un traitement systémique néoadjuvant, et pour évaluer la réponse à ce traitement.
- lorsque les résultats de l'imagerie conventionnelle ne sont pas concluants (62)

Dans notre étude, elle a été réalisée chez <1 % des patientes lorsque le primitif mammaire n'a pas été identifié ou dans quelques situations lorsqu'un traitement conservateur a été envisagé

## **2. Etude anatomopathologique :**

L'étude anatomopathologique est indispensable pour la confirmation du diagnostic de cancer, elle est également indispensable avant tout traitement et permet de réaliser le grading histo pronostique SBR ainsi que l'analyse des récepteurs hormonaux et de l'Her2 sur la pièce prélevée.

Les prélèvements réalisés pour l'examen anatomopathologique sont de deux types : cytologique ou histologiques.

**a. Moyens de diagnostic anatomopathologique :**

Cytologie : cet examen se fait par cytoponction à l'aiguille fine de la lésion ce qui permet une analyse cellulaire.

Le taux des lésions palpables malignes diagnostiqués par cytologie est de 90% avec un taux de faux négatifs à 5% et un taux de faux positifs à 0,3% (25).

Cependant, malgré la facilité et le coût moindre de cet examen, il ne permet pas d'affirmer le caractère in situ ou infiltrant d'une prolifération maligne (26).

Histologie : c'est l'examen qui permet le diagnostic de certitude et peut se faire par macro ou microbiopsie.

Il existe également des indications à réaliser un examen extemporané notamment pour fournir un diagnostic histologique rapide de la tumeur afin de réaliser ou non un curage axillaire en cas de nature néoplasique. (27)

Cependant, depuis quelques années, des techniques récentes de prélèvements mammaires assistées par stéréotaxies ont émergé et permettent d'éviter un grand nombre de biopsies chirurgicales classiques et ont ainsi modifié les stratégies adoptées pour les cancers infra cliniques issus du dépistage (26). La détermination définitive des caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques se fait sur la pièce de résection chirurgicale.

**b. Résultats histologiques :****1. Types histologiques :**

Les tumeurs épithéliales infiltrantes représentent 98% de l'ensemble des cancers du sein, les deux types histologiques les plus fréquents sont le cancer canalaire infiltrant type NOS et le cancer lobulaire infiltrant.

Dans la littérature, le pourcentage de carcinome type NOS varie entre 80% et 92,3%.

Nos résultats concordent parfaitement avec ceux de ces séries, sachant que le carcinome de type NOS a été retrouvé chez 87,32% de nos patientes.

En contrepartie, le CLI ne représente que 15% des carcinomes infiltrant du sein et survient à un âge légèrement plus élevé par rapport à celui du carcinome type NOS.

Dans notre série, où on retrouve majoritairement un âge jeune chez les patientes, on note une fréquence de 10,5% de CLI ce qui est inférieur à celui retrouvé dans la littérature.

## **2. Taille tumorale histologique**

La taille histologique correspond au plus grand diamètre de la tumeur mesurée macroscopiquement ou microscopiquement grâce à un double décimètre.

## **3. Envahissement ganglionnaire :**

L'envahissement des ganglions axillaires s'évalue par l'analyse microscopique des ganglions sentinelles et des ganglions du curage axillaire.

La taille des métastases ganglionnaires permet de les classer en cellules tumorales isolées, micrométastases et macrométastases.

L'atteinte ganglionnaire est directement liée à la taille de la tumeur en cas de lésion invasive. En cas de tumeur de moins de 1 cm de diamètre, la fréquence de l'atteinte ganglionnaire n'excède pas 10 à 15% et l'envahissement concerne en règle générale un seul ganglion et jusqu'à trois exceptionnellement(46).

## **4. Grade histopronostique :**

Le grade histologique d'Elston et Ellis [4] s'établit en tenant compte de trois facteurs : la différenciation tubuloglandulaire à partir de laquelle on établit un score de 1 à 3 en fonction de la proportion de structures glandulaires ou polyadénoïdes au sein de la prolifération tumorale :

- score 1 : bien différencié (> 75 % de la surface tumorale),
- score 2 : moyennement différencié (10-75 % de la surface tumorale),

- score 3 : peu différencié (moins de 10 % de la surface tumorale) ;
- le pléomorphisme nucléaire, apprécié sur la population cellulaire prédominante :
  - score 1 : noyaux à la fois réguliers entre eux et dont la taille est inférieure à deux fois la taille des noyaux des cellules normales,
  - score 3 : noyaux réguliers entre eux mais dont la taille est supérieure à trois fois celle des noyaux des cellules normales ou irrégulières avec une variation de taille allant d'une à trois fois celle des noyaux des cellules normales,
  - score 2 : tout ce qui ne relève pas des scores 1 et 3 ;
- le compte mitotique qui est établi en comptant le nombre de mitoses retrouvées sur dix champs microscopiques au grossissement 400. En fonction du nombre de mitoses et du diamètre du champ microscopique, un score est attribué de 1 à 3.

La somme des trois scores varie de 3 à 9 et permet d'attribuer le grade d'Elston et Ellis :

- grade 1 : pour une somme allant de 3 à 5 ;
- grade 2 : pour une somme allant de 6 à 7 ;
- grade 3 : pour une somme allant de 8 à 9.

Globalement, il y a environ 20 % de tumeurs de grade 1, 35-50 % de tumeurs de grade 2, 35-50 % de tumeurs de grade 3.

Dans notre série, le grade III est prédominant avec un pourcentage de 41,1%.

### **5. Emboles vasculaires :**

Ce sont les cellules cancéreuses qui se sont propagées à partir de la tumeur du sein jusqu'aux vaisseaux lymphatiques ou aux vaisseaux sanguins du tissu mammaire qui entoure la tumeur.

Dans la littérature, notamment selon FLEURIER [33], la fréquence des embolies vasculaires est de 29%, tandis qu'elle est de 26,6% dans la série marocaine de BAKKALI [34]. Dans notre série, les embolies vasculaires étaient présents dans 20,6% des cas.

## **6. Carcinome in situ**

Les carcinomes canaux in situ (CCIS, carcinomes intracanaux, Ductal carcinoma in situ, DCIS) sont des cancers du sein dont la croissance se limite à la lumière du système canalaire, sans franchissement de la paroi du canal.

Le Cis peut être classé en se basant sur le grade nucléaire : haut, intermédiaire, bas.6

## **7. Marges d'exérèse**

La mesure des marges se fait sur coupe histologique, en déterminant la distance minimale séparant les lésions de carcinome infiltrant et/ou de carcinome in situ des berges chirurgicales, sur la pièce opératoire et sur les recoupes chirurgicales orientées adressées à part.

Lorsque le carcinome infiltrant n'est pas au contact de l'encre utilisée pour repérer les berges d'exérèse, l'exérèse est considérée comme R0. Dans le cas contraire l'exérèse est considérée comme R1 infiltrant.

## **8. Réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante**

Pour apprécier la réponse histologique post-thérapeutique, il faut repérer la tumeur résiduelle ou le lit tumoral sur la pièce opératoire.

La réponse pathologique complète se définit, après échantillonnage approprié de la pièce opératoire, comme l'absence de tout carcinome infiltrant résiduel, que ce soit au site de la tumeur primaire ou au niveau des ganglions du creux axillaire.

Le score de réponse histologique le plus utilisé actuellement est le score RCB (Residual Cancer Burden) de Symmans et al., allant de 0 à 3. Le score RCB 0 correspond à une bonne réponse sous traitement néo-adjuvant. Ce score s'établit en se basant sur

les données suivantes :

- la taille (mm) en deux dimensions de la tumeur primaire résiduelle. Il s'agit de la distance microscopique séparant les amas carcinomateux les plus distants;
- la cellularité tumorale globale, incluant le carcinome infiltrant et le carcinome in situ (en pourcentage de surface tumorale) ;
- la proportion de cancer qui est du carcinome in situ ;
- le nombre de ganglions lymphatiques métastatiques ;
- le diamètre (mm) de la plus grande métastase ganglionnaire.

D'autres classifications existent notamment : La classification de Satallof et de Chevallier qui étudient la réponse sur le sein et les ganglions lymphatiques.

<b>Classification de Chevallier (1993b)</b>	<p><b>Classe1</b> : disparition tumorale complète macro et microscopique dans le sein et l'aisselle.</p> <p><b>Classe2</b> : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire.</p> <p><b>Classe3</b> : carcinome invasif avec altération stromale.</p> <p><b>Classe4</b> : absence d'altérations de cellules tumorales.</p>
<b>Classification de Sataloff (1995)</b>	<p style="text-align: center;"><b>Réponse sur le sein :</b></p> <p><b>TA</b> : effet thérapeutique total</p> <p><b>TB</b> : effet thérapeutique supérieur a50%</p> <p><b>TC</b> : moins de 50% d'effet thérapeutique</p> <p><b>TD</b> : pas d'effet thérapeutique.</p> <p style="text-align: center;"><b>Réponse ganglionnaire :</b></p> <p><b>NA</b> : effet thérapeutique évident, pas de métastases</p> <p><b>NB</b> : pas d'effet thérapeutique, pas de métastases</p> <p><b>NC</b> : aspects d'effet thérapeutique, mais présence de métastases</p> <p><b>ND</b> : pas d'effet thérapeutique, métastases viables.</p>

Dans notre pratique, la réponse histologique est rapportée selon les classifications de Satallof et Chevalier. Cependant, dans l'occurrence seule la pCR a été rapportée, seul élément à avoir un impact thérapeutique après traitement néo-adjuvant du cancer du sein Her2+ ou triple négatif.

### c. Résultats immuno-histochimiques

#### 1. Récepteurs hormonaux :

Ce sont des facteurs de transcription nucléaire via des sites de liaisons spécifiques au niveau de l'ADN. Les tumeurs au sein dont les récepteurs hormonaux sont positifs (RH+), sont dites « lumineales », sont plus susceptibles de réagir à l'hormonothérapie. Les tumeurs dont les récepteurs sont positifs à l'œstrogène (RE+) et à la progestérone (RP+) sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les récepteurs hormonaux sont négatifs (RH-).

L'évaluation de ces récepteurs par immunohistochimie est maintenant le standard et remplace le dosage biochimique. 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 1% de cellules marquées.

L'intensité de noyaux marqués est appréciée par immunohistochimie en utilisant le score d'Allred obtenu en ajoutant la note de l'intensité du marquage (0 à 3) à celle du pourcentage de cellules marquées (1 à 5).

**Le score d'Allred :**

Proportion score	% positive cells	Intensity score	Intensity of positivity
0	0	0	None
1	<1%	1	Weak
2	1% to 10%	2	Intermediate
3	11% to 33%	3	strong
4	34% to 66%		

Dans la littérature, notamment dans la série de FLEURIER (33) et de Znati K [23], les récepteurs hormonaux étaient tous les deux positifs dans respectivement 52% et 76,81% des cas . Les résultats de ce travail concordent parfaitement avec ces données

**2. La surexpression du gène Her2 :**

HER2 appartient à la famille des récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance epidermal growth factor receptor (EGFR). HER2 ne possède pas de site de liaison propre pour les facteurs de croissance, mais il est le partenaire privilégié d'hétérodimérisation des autres récepteurs de la même famille (HER1, HER3, HER4) lorsque ceux-ci sont activés. HER2 possède des sites tyrosine kinase au niveau de son domaine intracytoplasmique qui sont activés par phosphorylation lors de la formation d'hétérodimères HER2/HER1, HER2/HER3, HER2/HER4. L'activation de HER2 entraîne une activation des voies de signalisation intracytoplasmiques, PI3K favorisant la survie et MAPK favorisant la prolifération cellulaire. Dans 10 à 15 % des cancers du sein, le gène codant pour HER2 situé sur le chromosome 17 en 17q21-22 est amplifié. Cette amplification se traduit par une surexpression de la protéine HER2 et a un effet oncogénique.



On peut détecter la surexpression protéique par immunohistochimie et l'amplification génique par hybridation in situ.

L'**immunohistochimie (IHC)** évalue le pourcentage des cellules tumorales marquées et l'intensité de ce marquage.

L'**hybridation in situ en fluorescence (FISH)** évalue le nombre de copies du gène HER2 présentes dans les cellules cancéreuses.

Si les résultats de l'IHC ne sont pas clairs, on peut avoir recours à la FISH pour obtenir un résultat plus sûr.

Les critères de détermination du statut Her2 sont listés sur le tableau suivant

Statut Her2 positif :	<p><b>IHC3 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marquage membranaire complet intense de plus de 10% des cellules tumorales.</li> <li>• Le nombre de copies du gène Her2 est supérieur ou égal à 6.</li> <li>• Le nombre de copies du gène Her2 est &gt;4 et &lt;6 avec un rapport Her2 /CEP17 &gt;2</li> </ul>
Statut Her2 équivoque :	<p><b>IHC 2 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marquage membranaire complet d'intensité modérée de plus de 10% des cellules tumorales.</li> <li>• Marquage membranaire complet intense &lt;10% des cellules tumorales.</li> <li>• Marquage incomplet basolatéral visible aux grossissements 4 ou 5, de plus de 10% des cellules tumorales.</li> </ul> <p><b>Fish équivoque :</b> Le nombre de copies du gène Her2 est &gt;4 et &lt;6 avec un rapport Her2/CEP17 &lt;2.</p>
Statut Her2 négatif :	<p><b>IHC1 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marquage membranaire d'intensité faible, non perceptibles aux grossissements 4 ou 5, de plus de 10% des cellules tumorales.</li> </ul> <p><b>IHC0 :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de marquage ou marquage membranaire d'intensité faible ou modérée &lt;10% des cellules.</li> </ul> <p><b>Fish négative :</b> Le nombre de copies du gène Her2 &lt;4.</p>

Dans la littérature, environ 20% à 25% des patientes atteintes de cancer du sein présentent une surexpression du récepteur HER2 positif (42). Dans notre série, on retrouve une surexpression de l'oncoprotéine Her2 chez 15,54% de l'ensemble des cas ce qui concorde avec les données de la littérature.

### 3. ki67 :

Il s'agit d'un anticorps spécifique d'un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération (cellules en phase G1, S, M, G2) et absent des cellules quiescentes. Une corrélation entre le Ki 67 et la phase S est forte.

Il est détecté en immunohistochimie et immunofluorescence. L'index de marquage par le Ki-67 représente le pourcentage de noyaux colorés par l'anticorps Ki-67. Un index Ki-67 élevé indique que les cellules cancéreuses se divisent rapidement

On parle d'un index de prolifération (IP) élevé devant un ki67 supérieur à 20%, intermédiaire pour un IP compris entre 10% et 20% , et faible si l'IP est inférieure à 10%.

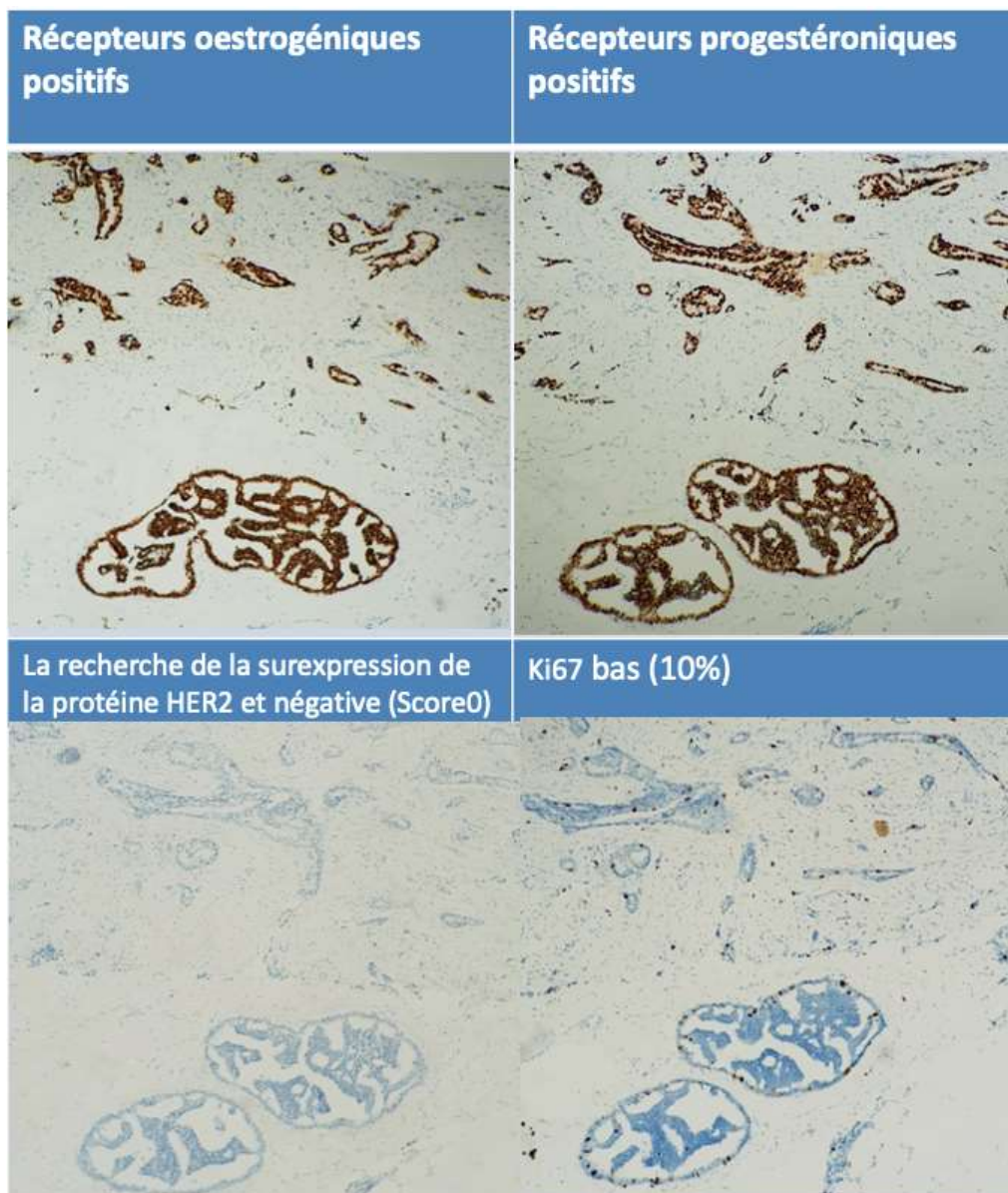
Dans notre série, la proportion des tumeurs à haute prolifération était de 23,9%.

### d. Classification moléculaire

Quatre principales classes moléculaires de cancer du sein sont distinguées: luminal A, luminal B, HER2 enrichi (HER2+) et basal-like. Ces groupes présentent des caractéristiques différentes en termes d'incidence, de présentation clinique, de pronostic et de réponse au traitement.

**Les tumeurs lumineales A** correspondent schématiquement aux cancers du sein exprimant fortement les RH, ayant un grade faible avec une évolution lente :

- RE positifs
- RP positifs > 20%
- Her2 négatif
- Ki 67 < 20%



**Figure10 : Cancer de sein de type luminal A (image microscopique prise au service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès)**

Les tumeurs lumineuses B correspondent à des cancers de sein exprimant les RH mais plus faiblement que les lumineux A et ayant un grade plus élevé. Parmi les tumeurs lumineuses B, il faut distinguer les tumeurs HER2+ des tumeurs HER2 - sur un plan pronostique et thérapeutique

**Les tumeurs lumineales B Her2 négatif :**

- RE positifs
- RP positifs < 20% ou Ki 67 > 20%
- Her2 négatif

**Les tumeurs lumineales B Her2 positif:**

- RE positifs
- Quelque soit les RP et Ki 67
- Her2 positif

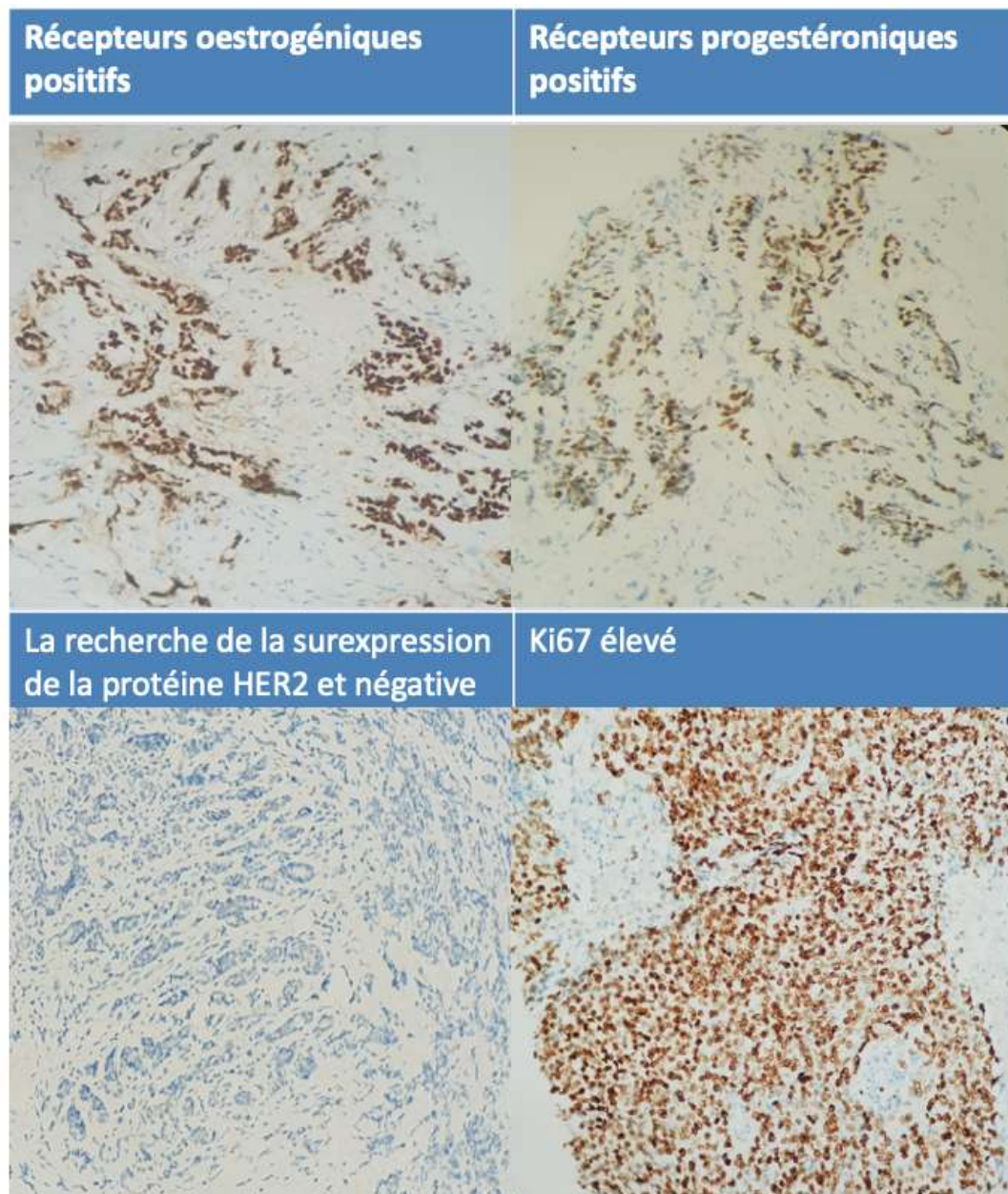


Figure 11 : Cancer de sein de type luminal B Her2 négatif (image microscopique prise au service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès)

**Les tumeurs HER2+** non lumineales (RH négatifs) correspondent à des tumeurs amplifiant et exprimant fortement le gène HER2 et d'autres gènes dépendants de HER2

- RH négatifs
- Her 2 positif
- Quelque soit le Ki 67

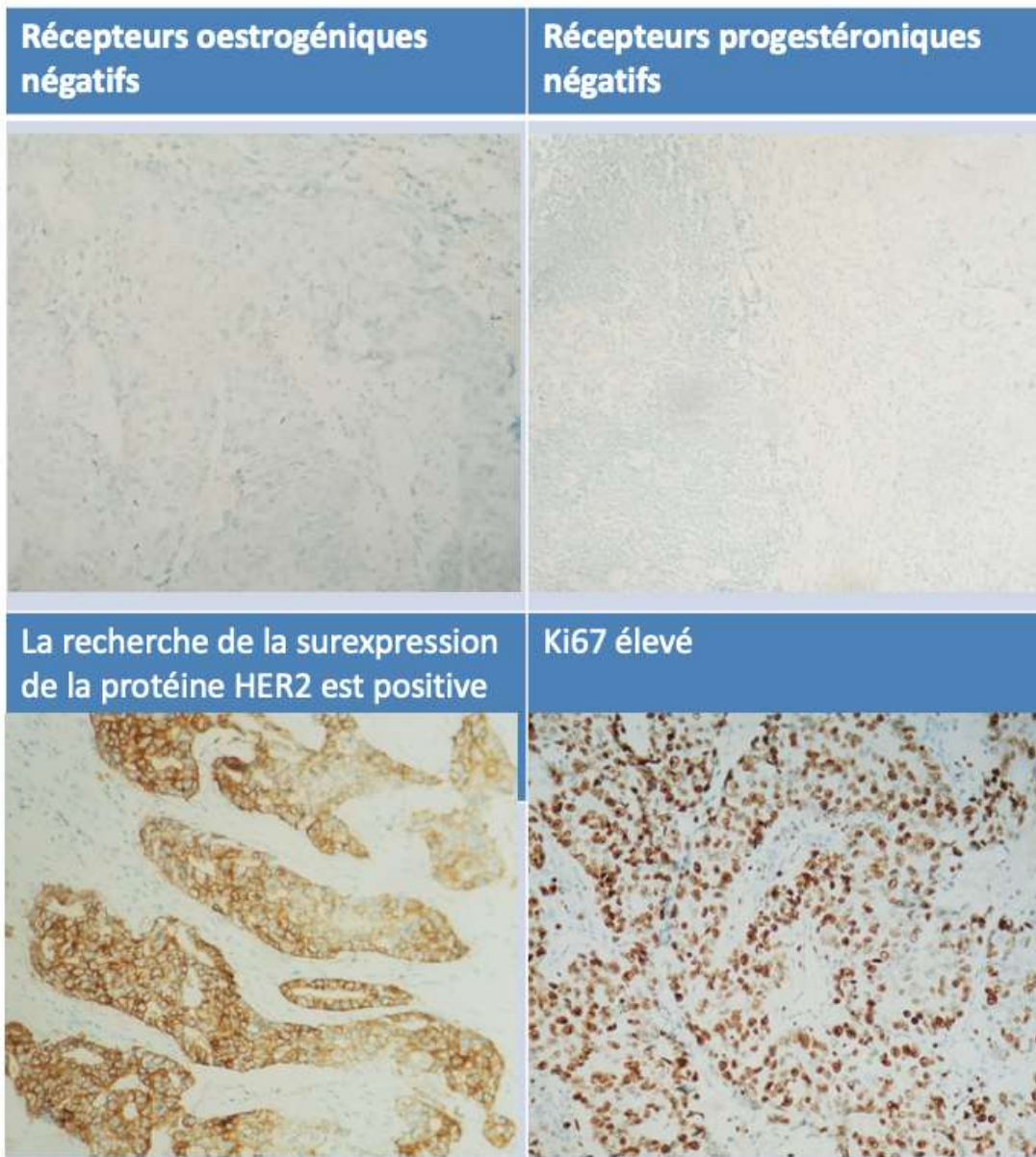


Figure12 : Cancer de sein de type Her2 positif (image microscopique prise au service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès)

**Enfin, les tumeurs basallike** correspondent le plus souvent aux cancers de sein dits « triple négatif » (RO < 1 %, RP < 1 % et HER2 négatif, non surexprimé et/ou amplifié), de haut grade.

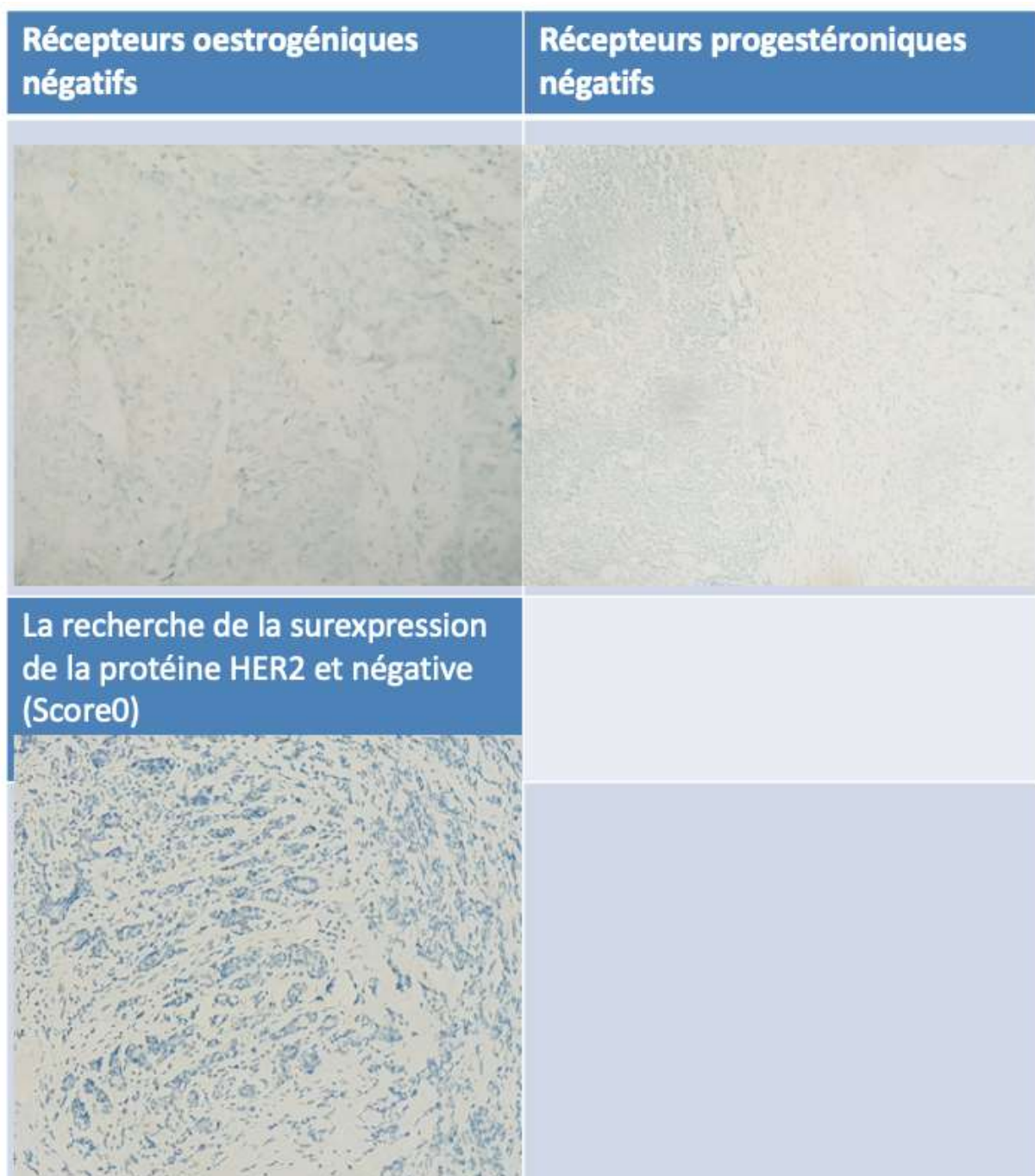


Figure13 : Cancer de sein de type triple négatif (image microscopique prise au service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès)

### 3. Bilan d'extension et bilan préthérapeutique :

Il faut savoir distinguer entre le 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.

Selon les recommandations récentes de l'ESMO concernant le bilan d'extension dans le cancer du sein précoce, les métastases asymptomatiques à distance sont rares et la plupart des patientes ne bénéficient donc pas de tests de laboratoire exhaustifs (dont les marqueurs tumoraux [30]) ou encore d'examens radiologiques poussés. Le bilan sanguin minimal (hémogramme complet, tests de la fonction hépatique et rénale, niveaux de phosphatase alcaline et de calcium) est recommandé avant toute chirurgie et thérapie systémique (néo) adjuvante.

Une tomodensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et une scintigraphie osseuse peuvent être envisagées pour les patients avec:

- ganglions axillaires cliniquement positifs;
- grosses tumeurs (T3);
- biologie agressive; et
- symptômes ou valeurs de laboratoire suggérant la présence de métastases.

Concernant l'imagerie cérébrale, elle ne doit pas être effectuée systématiquement chez les patientes asymptomatiques. (30)

Le pet scan peut être utile au bilan d'extension lorsque les méthodes d'imagerie conventionnelles ne sont pas concluantes, il peut également être indiqué chez les patientes à haut risques bien qu'il soit moins sensible dans le CLI et les tumeurs de bas grades. Les preuves actuelles ne soutiennent pas l'utilisation du pet scan dans le stade



de la maladie locorégionale en raison de sa sensibilité limitée par rapport à l'imagerie du gold standard [44].

Dans notre étude, le bilan d'extension a comporté une scintigraphie osseuse devant la présence de signes d'appel cliniques, une radiographie thoracique et une échographie abdominale chez la majorité des patientes.

Tandis que la TDM thoraco abdomino pelvienne n'a été réalisée que chez 37,6% des patientes avec souvent un retard dépassant parfois le début de la chimiothérapie.

Le **CA 15-3** est un marqueur tumoral sérique associé aux tumeurs mammaires humaines dont le rôle réside essentiellement en matière de surveillance. Sa sensibilité est variable en fonction du site métastatique. 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 (43).

Vue que notre étude porte sur le cancer du sein non métastatique, le taux de positivité du CA 15-3 dans notre série était faible avec un pourcentage de 1,4%.

Notons que chez les patientes prévues pour un traitement systémique (néo) adjuvant avec anthracyclines et / ou trastuzumab, l'évaluation de la **fonction cardiaque** par échographie cardiaque est essentielle.

## **D. Stadification**

Les tumeurs mammaires sont classées selon le système TNM. Dans ce système, la description de l'extension anatomique de la maladie repose sur trois critères:

- T : l'extension de la tumeur primitive (de T0 à T4).
- oN : l'absence ou la présence et l'extension des localisations ganglionnaires lymphatiques régionales (de N0 à N3).
- M : l'absence ou la présence de métastases à distance (de M0 ou M1).

Cette **classification clinique préthérapeutique**, désignée par le sigle TNM (ou cTNM) s'appuie sur les constatations faites avant le traitement. Ces constatations sont essentiellement le résultat de l'examen clinique.

La **classification histopathologique** est une classification post-opératoire désignée par le sigle pTNM. Cette classification est utilisée pour guider le choix du traitement adjuvant et fournir des données supplémentaires pour estimer le pronostic et fournir des données de survie. Elle s'appuie sur les constatations faites avant le traitement, complétées ou modifiées par les observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgicale et de l'examen histopathologique.

La combinaison des trois paramètres T, N, M permet d'établir le **stade** d'évolution du cancer étudié. On parle alors de classification par stade UICC. La classification des cas de cancer par groupe est pratiquée depuis que l'on s'est aperçu que les taux de survie étaient plus élevés dans les cas où la maladie était localisée que dans les cas où elle s'était étendue au-delà de l'organe atteint à l'origine.

**Classification TNM cancer du sein 2018 (8<sup>ème</sup> édition)****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 :  $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$  dans sa plus grande dimension
- T1b :  $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension
- T1c :  $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$  dans sa plus grande dimension

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

**T3** : tumeur  $> 5$  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

## **Ganglions lymphatiques régionaux**

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées .

**N0(i-)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC) . **N0(i+)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) .

**N0(mol-)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction) .

**N0(mol+)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

**N1a** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires .

**N1b** : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique .

**N1c** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire .

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm .

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux .

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires .

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique .

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

### **Métastases à distance (M)**

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance .

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

**Classification par stade UICC**

0 : Tis N0 M0

I : T1 N0 M0

IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC : Tous T N3 M0

IV : Tous T Tous N M1

## **E. Facteurs pronostiques et prédictifs de réponse :**

### **1. Age**

L'âge est un facteur pronostique. La femme est jeune jusqu'à 35 ans mais dans de nombreuses études un seuil à 40 ans est souvent considéré. Les femmes jeunes ont des caractéristiques tumorales différentes avec plus de tumeurs de grade 3, plus d'emboles, moins de surexpression des récepteurs hormonaux, et plus de surexpression de c-erbB2. Les femmes jeunes ont un taux de rechute locale plus important et la survie globale est moins bonne pour les patientes de moins de 35 ans.

### **2. Taille tumorale**

La taille est étroitement corrélée au risque d'envahissement des ganglions axillaires. Plus la tumeur est de grande taille, plus le nombre de ganglions axillaires métastatiques est élevé ainsi que le risque métastatique à distance et de décès lié au cancer.

En revanche, ces relations entre taille et risque d'envahissement ganglionnaire et risque de décès à distance ne sont pas retrouvées pour les tumeurs triple-négatives, les tumeurs basales et les tumeurs survenant chez les patientes porteuses de mutations constitutionnelles de BRCA1. La relation est également moins claire pour les tumeurs RE négatives surexprimant HER2.

### **3. Envahissement ganglionnaire :**

Le facteur pronostique le plus important du cancer du sein est la présence du cancer dans les ganglions axillaires. Un cancer du sein qui s'est propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions positifs) engendre un risque de récurrence plus élevé et un pronostic moins favorable qu'un cancer du sein qui ne s'est pas propagé aux ganglions lymphatiques (ganglions négatifs). Le cancer du sein peut aussi se propager aux ganglions mammaires internes sans avoir atteint les ganglions axillaires. Dans ce cas-là, le risque de récurrence est élevé même si les ganglions axillaires sont négatifs. Le

nombre de ganglions lymphatiques positifs est également un facteur pronostique important. Plus le nombre de ganglions positifs est élevé, plus le risque de récurrence l'est aussi. Le risque de récurrence est le plus élevé lorsque 4 ganglions ou plus sont positifs.

L'envahissement ganglionnaire est donc un élément important qui interfère dans la survie. D'après plusieurs études, la survie sans rechute ainsi que la survie globale sont inversement proportionnelles au nombre de ganglions atteints, tel qu'un seuil au delà de 3N positifs est lié à un mauvais pronostic. 30

#### **4. Grade histopronostique :**

Le grade du cancer du sein affecte le pronostic. Une tumeur de bas grade se développe souvent plus lentement et est moins susceptible de se propager qu'une tumeur de haut grade.

Les études montrent que le risque métastatique et la survie sont fortement déterminés par le grade, plus le grade est élevé, plus le pronostic est mauvais. Ainsi, le grade histopronostique constitue un facteur pronostic indépendant en matière de cancer du sein et influence significativement la survie globale 31 .

#### **5. Emboles vasculaires**

Les emboles vasculaires sont un facteur reconnu de mauvais pronostic dans les conférences de consensus. Pour les stades I, la survie sans rechute à 20 ans est de 62% s'il existe des emboles contre 78 % en l'absence de ceux-ci.

#### **6. Carcinome in situ**

Un haut grade nucléaire du Cis et la présence de nécrose ont été associés à un risque plus élevé de récurrence locale après traitement conservateur, récurrence qui se fait sous forme de cancer invasif dans 40 à 50% des cas.



## 7. Récepteurs hormonaux :

Les études montrent que la positivité des récepteurs à l'œstrogènes (RE) et surtout à la progestérone (RP) est un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs [35]. 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+. La valeur pronostique des récepteurs de progestérone RP a été moins étudiée mais dans plusieurs études, la survie à 5ans est meilleure pour les tumeurs qui expriment ce récepteur. 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 2récepteurs. Ils constituent également des facteurs prédictifs de la réponse aux traitements hormonaux adjuvants [36] .

## 8. L'Her2

Le statut HER2 est un autre facteur pronostique auquel on peut aussi avoir recours pour prévoir la réaction d'une tumeur à certains traitements. Une tumeur qui surexprime HER2 (tumeur HER2 positive) a tendance à être de grade plus élevé et plus susceptible de se propager qu'une tumeur qui ne surexprime pas la HER2.

Sa présence semble indiquer une certaine résistance à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie [37].

## 9. Ki67 :

C'est un marqueur de la prolifération tumorale. Un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic [38]

Classification moléculaire

## **10. Signatures moléculaires**

Oncotype DX® quantifie l'expression de 21 gènes dont 16 gènes cibles par reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) sur du tissu tumoral fixé et inclus en paraffine. Les 16 gènes incluent principalement des gènes associés à la prolifération, à l'expression d'HER2, récepteurs aux estrogènes (RP) et à la progestérone (RP). Le test donne une valeur de recurrence score (RS) qui correspond à un niveau de risque de rechute pour chaque tumeur analysée classée en risque bas, intermédiaire, ou haut.

Dans le groupe à RS élevé, le traitement par chimiothérapie augmente la survie sans métastases à distance à dix ans de 60 % à 88 %. Ce bénéfice est nettement moins clair dans le groupe à RS intermédiaire (survie sans métastases à distance à dix ans de 89,1 % versus 90,9 % et dans le groupe à RS faible (survie sans métastase à dix ans de 95,6 % versus 96,8 %). Ce test permettrait donc de réserver la chimiothérapie à une catégorie de patientes à haut risque de récurrence ou à risque intermédiaire avec un niveau de preuve intermédiaire.

D'autres signatures génomiques existent notamment : mammaprint et endopredict.

## **F. Prise en charge thérapeutique :**

La stratégie de prise en charge du cancer du sein est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extension de la maladie et des facteurs pronostiques et prédictifs de réponse au traitement de la tumeur.

La décision des modalités du traitement est une décision collégiale multidisciplinaire, associant plusieurs spécialistes. Ainsi sont décidées la séquence thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie ou hormonothérapie premières) et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement) lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire [45].

Le traitement du cancer du sein non métastatique comporte un traitement locorégional qui a pour but de contrôler la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage, ainsi qu'un traitement général pour traiter une éventuelle dissémination infra clinique à distance.

### **1. Buts :**

- Eradiquer la tumeur
- Réduire le risque de rechute.
- Augmenter la survie sans récurrence et la survie globale.
- Obtenir le contrôle de la maladie avec le moins de complications possibles

### **2. Moyens thérapeutiques :**

#### **2.1. Traitement locorégional :**

##### **a. La chirurgie :**

La chirurgie est la pierre angulaire pour obtenir le contrôle local du cancer du sein.

=> Chirurgie de la tumeur mammaire

- Mastectomie totale :

Trois types de mastectomie sont actuellement réalisés : la mastectomie totale, la mastectomie avec conservation de l'étui cutané et la mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire. Le but de ces trois techniques est de réaliser l'ablation du maximum de tissu glandulaire, sachant que l'origine embryologique du sein et les variations inter-individus ne permettent pas de définir de limites anatomiques chirurgicales par rapport aux structures voisines qui assureraient l'exhaustivité de cette exérèse glandulaire. La mastectomie a été le traitement de référence jusque dans les années 1950. L'intervention de Halsted, en 1898 (mastectomie radicale élargie), réalisait une ablation des deux muscles pectoraux et un évidement axillaire. Elle est actuellement abandonnée. Patey, quant à lui, a décrit en 1948 la mastectomie conservant le grand pectoral mais réséquant le petit pectoral pour permettre un curage de trois étages. C'est Madden en 1972, qui proposa la mastectomie telle qu'elle est pratiquée actuellement, c'est-à-dire conservant les deux muscles pectoraux et réalisant un curage axillaire des deux premiers étages de Berg ou lieu de trois (46).

- Tumorectomie ou segmentectomie :

Depuis les années 1970, ce traitement est devenu le traitement de référence. L'exérèse est réalisée au large de la tumeur en préservant un résultat esthétique correct. Certaines zones ne permettent pas d'exérèse « au large » comme par exemple le sillon sous-mammaire, le prolongement axillaire ou l'extrémité tout interne du sein. Il faut distinguer, les exérèses chirurgicales des lésions non palpables (segmentectomie) qui nécessitent un repérage radiologique préopératoire et les tumorectomies des lésions palpables généralement inférieurs ou égales à 2 cm.

Dans notre série 71,8% des patientes ont eu un traitement chirurgical radical consistant en une mastectomie totale 15,4 % seulement ont eu une chirurgie

conservatrice. La réalisation du traitement conservateur devient plus répandue de nos jours relativement aux années passées grâce à l'accès à l'IRM mammaire et à la chimiothérapie néo-adjuvante.

=> Chirurgie axillaire

- Le curage ganglionnaire :

C'est la technique la plus ancienne pour l'évaluation des ganglions axillaires, le curage consiste en l'ablation monobloc de toute l'atmosphère graisseuse comblant la cavité de l'aisselle, les ganglions contenus dans cette graisse étant séparés ensuite ex vivo par le pathologiste. Actuellement, le curage axillaire correspond à l'ablation du premier et de la moitié inférieure du deuxième étage de berg

Ce curage a un objectif curatif en faisant l'exérèse de métastases ganglionnaires palpables ou infracliniques susceptibles d'interférer sur le taux de rechute locale et la survie globale et, un objectif pronostique en définissant l'état métastatique ou non des ganglions axillaires.

- Ganglion sentinelle

La technique du ganglion sentinelle, développée initialement dans le traitement chirurgical du mélanome a pris sa place dans celui du cancer du sein, car aujourd'hui 70 à 80 % des patientes opérées pour un cancer du sein n'ont pas d'infiltration axillaire métastatique. Le ou les ganglions sentinelles correspondent aux premiers relais ganglionnaires drainant un cancer invasif. Dans les cancers du sein, l'atteinte ganglionnaire se fait préférentiellement vers le creux axillaire et progressivement du bas vers le haut de l'aisselle. Cette technique permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent, en cas d'envahissement ganglionnaire. Elle est aujourd'hui réservée aux tumeurs infiltrantes T1 et T2/ N0 (46,48,49).

Le marquage préopératoire des GS fait appel à deux techniques complémentaires: une technique radio-isotopique au technétium 99 m (Tc) et une technique colorimétrique au bleu patenté. Dans la majorité des cas, les deux méthodes conjointes, radio-isotopique et colorimétrique, suffisent à identifier et repérer les GS en peropératoire. Cependant dans certains cas, aucun GS ne peut être mis en évidence. D'autres techniques ont émergé et sont en cours d'évaluation comme le vert d'indocyanine qui présente un taux d'identification de plus de 99% selon une série récemment publiée[138] , et la technique d'identification par le fer magnétique à l'aide d'une sonde spécifique «Sentimag» [63].

En l'espace de quelques années, la technique du ganglion sentinelle (GS) dans le cancer du sein a passé le cap de sa crédibilité en démontrant sur l'ensemble des séries publiées un taux de détection excellent, toujours supérieur à 90 % et souvent vers 95–98 % avec même parfois 100 % [64, 65].

Dans cette série, toutes les patientes ont eu un curage ganglionnaire axillaire. La technique du ganglion sentinelle n'est pas d'utilisation répandue dans notre centre.

#### **b. Radiothérapie :**

La radiothérapie consiste à délivrer des rayons de haute énergie dans le but de détruire les cellules cancéreuses. Elle occupe une place importante dans le traitement loco-régional du cancer du sein, elle réduit le risque de récurrence locale et régionale.

La radiothérapie doit être débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie. Un traitement par radiothérapie nécessite plusieurs séances. Généralement, la patiente a une séance par jour, sur une durée de quatre à cinq jours, et ce, durant plusieurs semaines. Cette organisation peut être modifiée selon son état général et la région à traiter (70).

Selon les auteurs anglais et américains, les doses utilisées pour l'irradiation locale et/ou régionale sont de 45–50 Gy en 25–28 fractions de 1,8–2,0 Gy (103/104).

L'ESMO recommande des hypofractionnements modérés (15–16 fractions) de 3 Gy/fraction.

L'effet secondaire précoce le plus fréquent de la radiothérapie est l'érythème cutané. Une œsophagite et des nausées et vomissements peuvent également survenir durant la période de traitement.

La fibrose cutanée, la raideur peuvent s'installer secondairement. Le risque cardiaque est clairement associé à l'utilisation d'anciennes techniques d'irradiation et est réduit en utilisant de nouvelles techniques. Par ailleurs, la radiothérapie est un facteur de risque de survenue de cancers secondaires (sarcomes), cependant ce risque reste faible. (105/106).

## **2.2. Traitement systémique :**

### **a. Chimiothérapie :**

#### **⇒ Généralités :**

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux administré par voie orale ou injectable et qui utilise une ou plusieurs molécules anti-tumorales : on parle de protocole de chimiothérapie. La chimiothérapie peut être administrée avant ou après la chirurgie. Le plus souvent, elle est prescrite en situation adjuvante, c'est-à-dire après l'opération, pour limiter le risque de récurrence. Cette indication dépend d'un certain nombre de facteurs qui permettent de prédire le risque de récurrence de la maladie (facteurs pronostiques) : nombre de ganglions envahis, stade d'évolution de la tumeur, âge de la patiente...

#### **⇒ Molécules utilisées dans le cancer du sein (hors situation métastatique)**

### **Les anthracyclines : Doxorubicine, Epirubicine :**

Les anthracyclines sont des agents intercalants. Leur structure plane leur permet de s'insérer entre les deux brins d'ADN empêchant alors la progression de l'ADN polymérase. Ceci inhibe alors la réplication et la transcription. Elles vont également

entraîner des cassures de l'ADN par formation de radicaux libres et vont inhiber les topoisomérases II. Cette famille est très toxique, avec un risque de toxicité cardiaque avec insuffisance cardiaque congestive, mais également d'alopécie réversible, de photosensibilisation ainsi que de mucites et stomatites.

### **Les taxanes : Docétaxel, Paclitaxel**

Les taxanes bloquent la division cellulaire en désorganisant le fuseau par un impact sur les microtubules. En effet, ils vont se fixer au niveau de ces derniers et vont inhiber leur dépolymérisation. Cela va alors entraîner une rigidification des cellules bloquées en métaphase. Ce sont des produits relativement toxiques et leurs principaux effets indésirables sont des neuropathies périphériques, une alopécie réversible ainsi que des accidents allergiques dû aux excipients (65).

### **5-Fluorouracile 5-FU ®**

Le 5-Fluorouracile est un anti-métabolite, analogue des bases pyrimidiques. Le 5-FU va s'incorporer dans l'ARN à la place de l'uracile générant alors un ARN frauduleux. Cela va alors entraîner lors de la synthèse protéique, des erreurs de lecture du code génétique. D'autre part, le désoxy-5-fu-mono-phosphate, analogue de l'acide folique, 78 inhibe la DHFR et la thymidylate synthétase, entraînant alors une inhibition de la synthèse de thymidine et d'ADN. Cette molécule est responsable d'un nombre important d'effets indésirables à type de diarrhées, de toxicités cardiaque et cutanée importantes avec le syndrome « main-pied » ainsi que de photosensibilisation, mucites et stomatites (65).

### **Agents alkylants : Cyclophosphamide, Carboplatine**

Ces molécules sont composées de groupements alkyles électrophiles qui vont former des liaisons covalentes (alkylation) avec l'ADN. Il y aura alors inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN ainsi que formation de radicaux libres provoquant alors des cassures des brins d'ADN. Les effets indésirables de ces



molécules sont surtout une toxicité hématologique, toxicité vésicale (cyclophosphamide) par formation d'acroléine qui peut entraîner une cystite microbienne (hématurie). Il peut également y avoir des troubles digestifs et cutanés (réactions allergiques et alopécie).

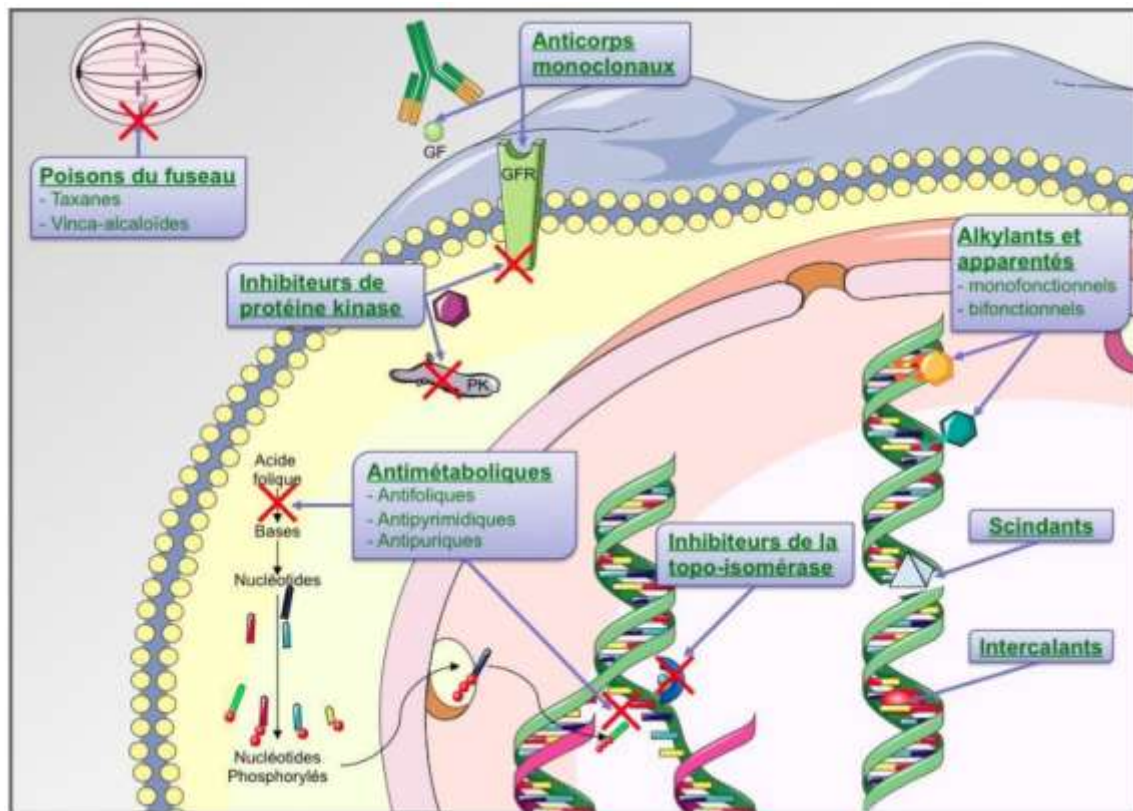


Figure 14: Différents mécanismes d'action des molécules de chimiothérapie

⇒ Protocoles de chimiothérapie

Protocoles à base d'anthracyclines :

Protocoles à base de Taxanes

Une nouvelle méta-analyse publiée en 2019 par the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) sur plus de 37000 patientes de haut risque a montré que le schéma dose dense (AC ou EC tous les 15 jours) apporte un bénéfice en terme de réduction du risque de rechute et de survie globale dans les cancer de sein her2- et devient ainsi une option valide dans cette situation (85).

## Le schéma séquentiel

L'association séquentielle de taxanes et anthracyclines, a démontré un avantage significatif par rapport aux anthracyclines seuls dans plusieurs essais de phase III incluant un large effectif (allant jusqu'à 2000 patients), ceci en en SSR (survie sans rechute) et en SG (survie globale) pour les patientes présentant une atteinte ganglionnaire, et seulement en SSR si absence d'atteinte ganglionnaire (83–84).

### ■ Pour les patientes Her2 négatives :

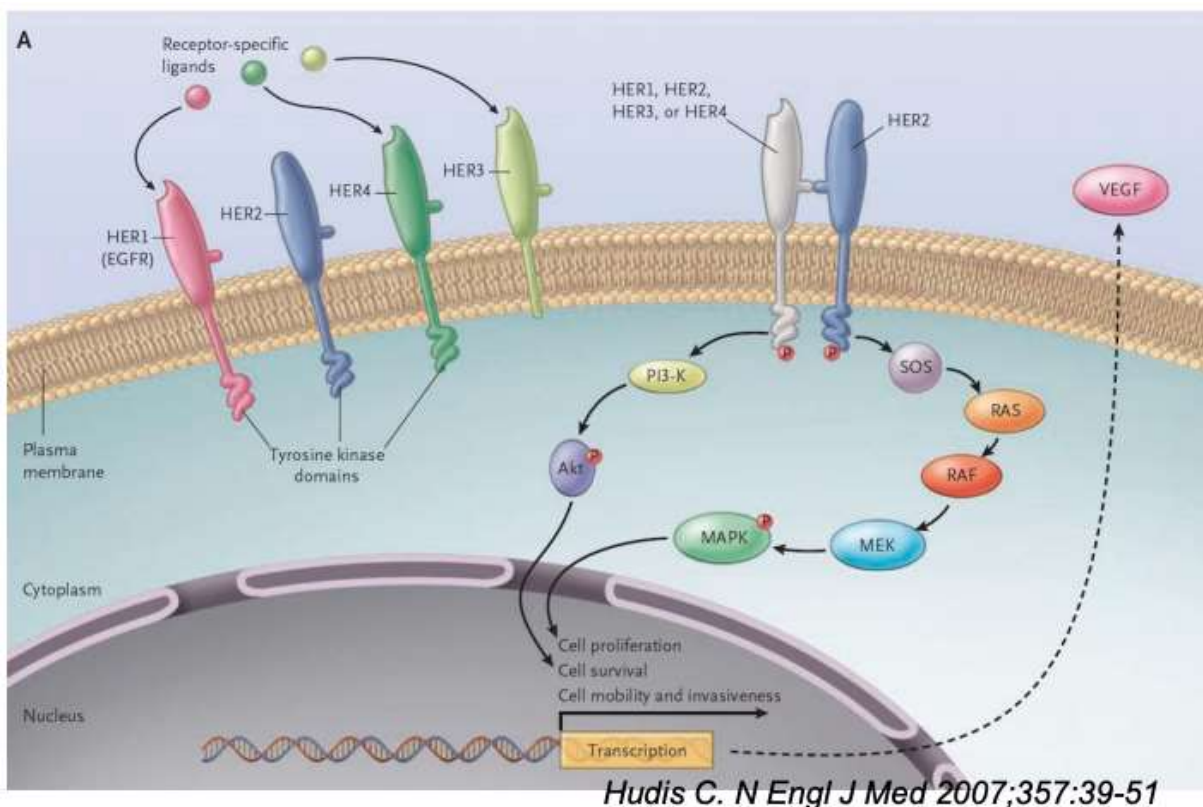
- 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m<sup>2</sup> J1, cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> J1) suivis de 3 cycles de Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> J1, tous les 21 jours.
- 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) + 12 paclitaxel hebdomadaire (80mg/m<sup>2</sup>) sans pause
- Schéma dose-dense : 4 AC 60 + GCSF toutes les 2 semaines suivis de 12 Paclitaxel hebdomadaires ( Cancer de haut risque).
- 4-6 TC (Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) : femme âgée, NO...

### b. Thérapies ciblées :

En oncologie, les thérapies ciblées sont des médicaments qui ciblent spécifiquement une protéine ou un mécanisme impliqué dans le développement de la tumeur. Ces médicaments sont donc théoriquement sans effet sur les cellules saines. De ce fait, ils engendrent moins d'effets indésirables que les chimiothérapies anti tumorales classiques (61).

Pour le cancer du sein non métastatique les Inhibiteurs de l'HER-2 sont les plus utilisés, pour rappel, le récepteur HER2 est présent à la surface des cellules normales. L'amplification et/ou la surexpression du récepteur HER2 serait une des causes de transformation cancéreuse des cellules, par un mécanisme de potentialisation de la croissance cellulaire.

La dimérisation de l'Her2 entraîne une auto-activation des résidus tyrosine du domaine C terminal. Des molécules adaptatrices possédant un domaine d'homologie Src (SH2 domaine) et un domaine de fixation à tyrosine sont à leur tour activées. Deux grandes voies de la transduction du signal sont privilégiées : la voie Ras/Raf/MAK-MEK/ERK, la voie des phospho-inositol/PI3Kinase/AKT mais aussi les voies passant par la phospholipase C et la voie STATS (PAK-JNKK-JNK). Elles vont induire la phosphorylation de facteurs de transcription, Jun, Fos, myc, cycline D1,<sup>2</sup> induisant la transcription de protéines impliquées dans les mécanismes de prolifération cellulaire, d'angiogenèse, de migration, de différenciation cellulaire ou bien encore dans la survie cellulaire



⇒ Molécules anti-Her2 utilisées dans le cancer du sein non métastatique

### Trastuzumab Herceptin®

Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur HER2. En bloquant le récepteur HER2, le trastuzumab

bloque l'un des processus de division et de développement des cellules cancéreuses. Il a par ailleurs une action de stimulation du système immunitaire afin de l'aider à détruire les cellules cancéreuses (58).

### Pertuzumab Perjeta®

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, ciblant spécifiquement la protéine HER2. Mais cet anticorps dirigé contre le sous-domaine II, un épitope du domaine extracellulaire de HER2, est différent de celui reconnu par le trastuzumab (58,61). Dans notre série 88,8% des patientes ont reçu un traitement anti her2 fait de Trastuzumab dans la majorité des cas à l'exception de 3% des patientes ayant reçu un traitement associant le Pertuzumab et le Trastuzumab.

### TDM1 Kadcylla :

Anticorps monoclonal conjugué associé à un inhibiteur de microtubules.

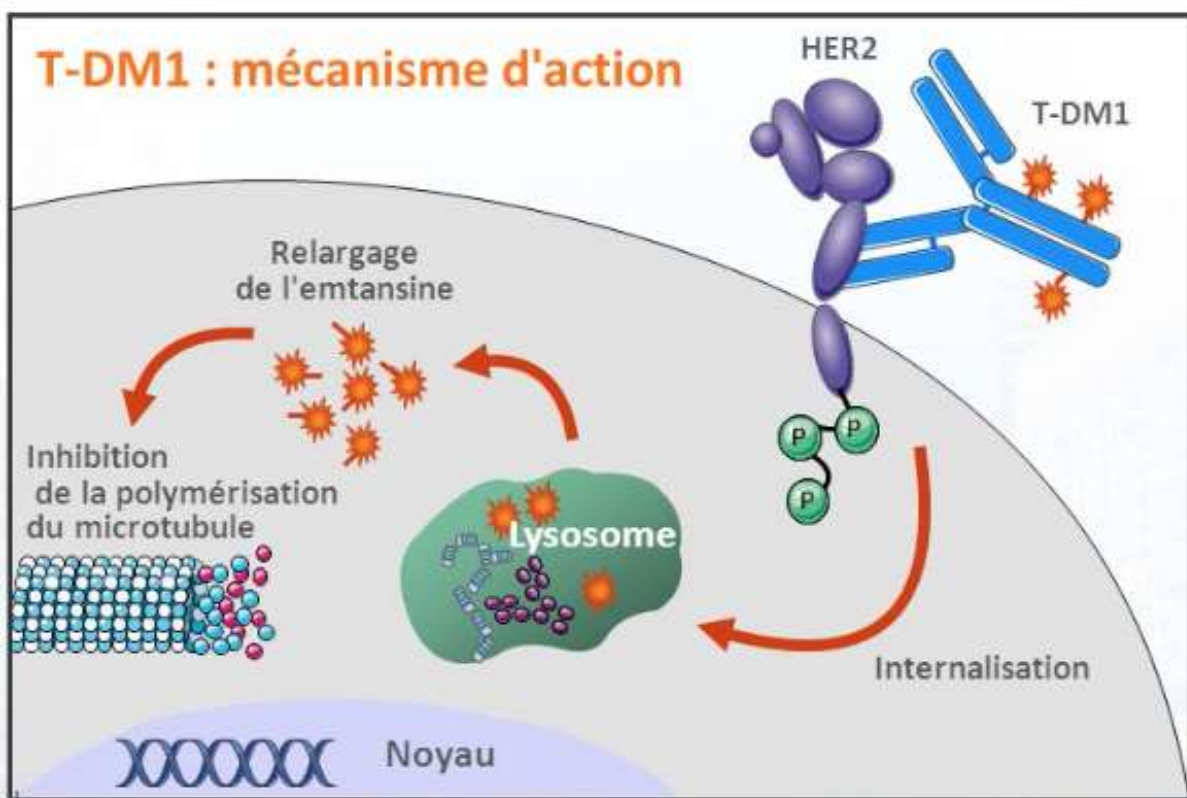


Figure15 : Mécanisme d'action du TDM1 (anti-Her2)

⇒ Protocoles d'administration des anti Her2

Trastuzumab en adjuvant : L'association du trastuzumab à la chimiothérapie adjuvante a demeuré pour longtemps le seul standard thérapeutique. Cette association réduisait le risque de rechutes et de décès de 30-50% dans les cinq grands essais de phase III publiés, regroupant plus de 13000 patientes (86,87). Ainsi toutes les patientes Her2-neu positives doivent recevoir du trastuzumab en adjuvant pendant 12 mois (18 cycles au total). Plusieurs protocoles sont disponibles, le plus utilisé est le schéma séquentiel anthracycline puis taxanes + Trastuzumab. Un schéma sans anthracyclines (TCH : docetaxel + Carboplatine + Trastuzumab) est une option valide (88).

■ Pour les patientes Her2 positives :

- 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m<sup>2</sup> J1, cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> J1) suivis de 3-4 cycles de Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> J1, tous les 21 jours. + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdf 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Docetaxel.
- 3-4 cycles de EC100 (Epirubicine 100mg/m<sup>2</sup> J1, cyclophosphamide 500mg/m<sup>2</sup> J1) suivis de 3-4 cycles de Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> J1, tous les 21 jours. + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdf 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Docetaxel.
- 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) + 12 paclitaxel hebdomadaire (80mg/m<sup>2</sup>) + Trastuzumab 8mg/kg (1er cycle) puis 6mg/kg / 21 jours +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdf 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.
- 4 AC60 (Doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup> + Cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>) + 12 paclitaxel hebdomadaire (80mg/m<sup>2</sup>) + Trastuzumab sous cutané (600 mg dose fixe) +/- Pertuzumab 840 mg (1er cycle) puis 420 mg pdf 18 cycles débutés avec le 1er cycle de Paclitaxel.
- 6 cures de Docetaxel + Cyclophosphamide + trastuzumab +/- pertuzumab puis Trastuzumab +/- pertuzumab pour 1 an au total
- Schéma Tolaney: 12 Paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m<sup>2</sup>) + Trastuzumab pendant un an.

**c. Hormonothérapie :**

L'hormonothérapie est un traitement qui peut compléter ou se substituer à la chimiothérapie. Elle a pour objectif de limiter le risque de récurrence en empêchant les cellules tumorales de recevoir les hormones œstrogènes et/ou progestérone, nécessaires à leur développement. Dans d'autres cas, elle est utilisée avant l'opération pour réduire la taille de la tumeur et permettre une chirurgie conservatrice. L'hormonothérapie n'est pas indiquée pour toutes les patientes: elle est uniquement possible lorsque la tumeur est hormonosensible, c'est-à-dire lorsque des récepteurs hormonaux ont été mis en évidence au moins au niveau de 1% des cellules tumorales. Les médicaments d'hormonothérapie bloquent la croissance des tumeurs présentant des récepteurs aux hormones œstrogènes ou à la progestérone.

⇒ Molécules d'hormonothérapie utilisées dans le cancer du sein non métastatique

**La castration ovarienne :**

La castration ovarienne a pour intérêt le blocage de la fonction des ovaires et peut être effectuée par la chirurgie (ovariectomie), par la radiothérapie, ou par l'utilisation des analogues LH/RH.

**Les anti-œstrogènes**

Tamoxifène Nolvadex ®

Le tamoxifène est un antagoniste des œstrogènes au niveau du sein mais un agoniste pour d'autres sites à l'origine d'effets annexes parfois indésirables (endomètre). En effet, le tamoxifène est un antiœstrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs, mais il possède aussi un effet œstrogénique sur plusieurs tissus tels l'endomètre et l'os et sur les lipides sanguins.

La complication redoutable de l'utilisation du tamoxifène est le risque de survenue de cancer de l'endomètre, d'où l'intérêt d'une surveillance annuelle par échographie pelvienne

### Les inhibiteurs de l'aromatase

Chez la femme ménopausée, la principale source d'œstrogènes provient de l'action d'une enzyme, l'aromatase, sur les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androstènedione et la testostérone) qu'elle transforme en estrone et estradiol.

On distingue 2 types d'inhibiteurs de l'aromatase :

Inhibiteurs stéroïdiens : Exémestane

Les principaux effets indésirables rencontrés lors de la prise des anti-aromatases sont bouffées de chaleur, fatigue, nausées et vomissements, constipation, œdèmes périphériques, éruption cutanée ainsi que des arthralgies et qu'un risque accru d'ostéoporose (102).

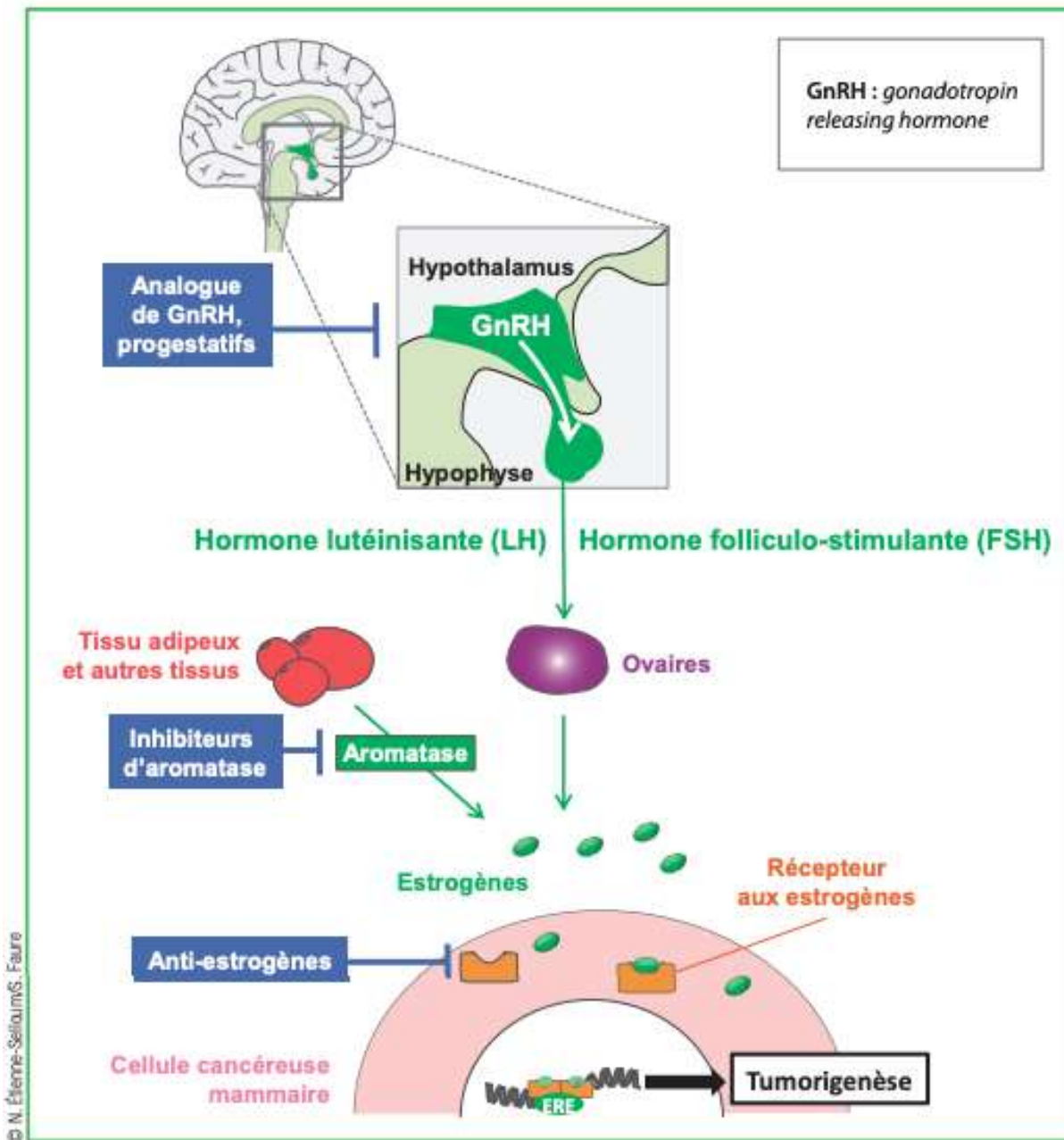


Figure16 : mécanismes d'action des molécules d'hormonothérapie utilisées dans le cancer du sein



⇒ Protocoles d'hormonothérapie

Pour les patientes non ménopausées le traitement standard était le **tamoxifène seul** (89). La méta-analyse de Richard Peto à oxford concernant le traitement hormonal par tamoxifène en adjuvant, montre que ce dernier améliore les taux bruts de survie sans rechute de  $11,8\% \pm 1,3$  et de survie générale de  $7,9\% \pm 1,3$ . Il était recommandé d'utiliser le tamoxifène pendant une durée de 5 ans minimum (90). L'effet est significativement supérieur en cas de traitement d'une durée de 10 ans par rapport à un traitement de 5 ans (56).

Les **anti-aromatases** pendant 5 ans sont le standard thérapeutique pour les femmes ménopausées étant donné que ce traitement améliore la survie sans récurrence par rapport au tamoxifène chez ces patientes.

L'association d'une castration médicale par analogues de la LH-RH au **tamoxifène ou aux anti-aromatases**, chez les patientes jeunes ayant des facteurs de mauvais pronostic, augmente la survie sans récurrence dans les études SOFT et TEXT (91), cette association est de plus en plus utilisée. La durée optimale de cette castration est entre 2 à 5 ans. Il est préférable de faire des injections mensuelles.

**■ Hormonothérapie pour toutes les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs:****○ Femmes non ménopausées :**

- Tamoxifène.
- Analogue de la LH-RH + tamoxifène
- Analogue de la LH-RH + anti-aromatases

**○ Femmes ménopausées :**

- Anti-aromatases: Létrozole, Anastrozole ou Exemestane.
- Tamoxifène si CI aux anti-aromatases

Après 5 ans d'hormonothérapie, le dossier doit être discuté en RCP pour voir le bénéfice/risque d'une prolongation de l'hormonothérapie soit par :

- 5 ans de Tamoxifène
- 5 ans par des Anti-aromatases

Dans notre série 67,4% des patientes ont reçu le tamoxifène et 32,6% ont reçu un traitement par anti-aromatase non stéroïdien (Létrozole ou anastrozole) ou stéroïdien (exémestane).

**2.3. Soins de support :****a. Prise en charge des vomissements induits par la chimiothérapie :**

Les nausées/vomissements sont des effets secondaires très fréquents en oncologie médicale. Leur incidence, leur sévérité et leur durée dépendra de facteurs en rapport avec la drogue de Chimiothérapie utilisée ou en rapport avec le patient lui-même (sexe féminin, âge jeune..).

Selon la conférence de consensus de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) et les dernières recommandations du National Comprehensive Cancer Network les drogues de chimiothérapie ont été classées en 4 grandes catégories en fonction de leur potentiel émétogène intrinsèque en l'absence d'une prophylaxie efficace :

Très faiblement émétisant (risque < 10%), faiblement émétisant (risque entre 10 et 30%), moyennement émétisant (risque entre > 30 to 90%) et hautement émétisant (risque > 90%).

Les moyens thérapeutiques sont nombreux notamment les antagonistes des récepteurs 5 HT3 à la sérotonine de première (ondansétron) et de 2ème génération (palonosétron), les antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 (Aprepitant et Fosaprépitant), le NEPA associant le netupitant au palonosétron, les corticoïdes ainsi que d'autres classes d'anti-émétiques et les benzodiazépines.

Les recommandations sont variables en fonction du potentiel émétogène de la chimiothérapie.

- La Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO) proposent :

#### **Chimiothérapie hautement émétisante :**

En cas de chimiothérapie associant le Cisplatine avec une autre drogue hautement émétisante : il est fortement recommandé d'associer un anti 5 ht3, un anti NK1, la dexaméthasone et l'olanzapine à J1. La dexaméthasone et l'olanzapine devraient être continuées jusqu'au J4.

En cas de chimiothérapie associant les Anthracyclines et le cyclophosphamide : il est recommandé d'associer un anti 5 ht3 , un anti NK1 , la dexaméthasone, et l'olanzapine au J1. L'olanzapine devrait être continuée jusqu'à J4.

#### **Chimiothérapie moyennement émétisante :**

En cas de chimiothérapie à base de carboplatine : il est recommandé d'associer un anti 5 HT3 , un anti NK1 et la dexaméthasone au J1

Pour les autres chimiothérapies moyennement émétisantes il est possible de se contenter de l'association d'un anti 5 HT3 et de la dexaméthasone.

La dexaméthasone peut être continuée jusqu'au J3 dans les chimiothérapies responsables de vomissement retardés

### **Chimiothérapie faiblement émétisante**

Il est recommandé d'utiliser l'anti 5HT3 ou la dexaméthasone : aucune prophylaxie n'est recommandée

Pour les nausées/vomissements anticipés, le meilleur traitement est une bonne prémédication lors de la première cure pour éviter la survenue de N/V aigus ou retardés. Une fois installés, on peut avoir recours aux benzodiazépines avant et pendant la chimiothérapie.

#### **b. L'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires (GCSF):**

Les GCSF sont indiqués en cas de neutropénie fébrile en présence d'un sepsis, d'une pneumonie infectieuse, d'une infection fongique, d'un taux de PNN inférieur à 100/mm<sup>3</sup>, d'une neutropénie durant plus de 10j ainsi que dans les neutropénies fébriles récurrentes

En prophylaxie primaire, l'administration des GCSF est indiquée après chimiothérapie du cancer du sein en cas de :

- un âge supérieur à 65 ans,
- une forte dose-intensité,
- un indice de performance altéré,
- un dysfonctionnement rénal (clairance de créatinine < 50ml/min) ou hépatique (bilirubine > 20 mg/l),
- un envahissement médullaire par la tumeur,

En prophylaxie secondaire, l'utilisation des facteurs de croissance est indiquée après la survenue d'une neutropénie fébrile ou d'un épisode d'aplasie prolongée (lors d'une cure précédente). Dans ces cas, l'utilisation des facteurs de croissance permet de respecter l'intervalle inter-cure ainsi que l'utilisation de la chimiothérapie à des doses curatives sans réduction.(96)

Sont disponibles au Maroc les GCSF suivants : Filgrastim, Lénograstim et Pegfilgrastim.

**c. Prise en charge de la douleur**

Il existe deux types de douleurs : les douleurs nociceptives (liées à des lésions tissulaires) et les douleurs neuropathiques (conséquence de lésions nerveuses parfois minimes).

L'évaluation de l'intensité de la douleur est indispensable pour adapter le traitement et évaluer son efficacité. Le moyen d'auto-évaluation le plus utilisé et le plus fiable pour l'évaluation de la douleur aiguë aux urgences est l'échelle visuelle analogique (EVA) et l'échelle numérique (EN).(97)

En plus des moyens non médicamenteux (radiothérapie, immobilisation...), les moyens médicamenteux reposent sur les analgésiques qui sont classés par l'OMS en trois paliers :

- Le palier 1 comporte les antalgiques non opioïdes (Le paracétamol, l'acide acétyl salicylique, et les anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- Le palier 2 comporte les antalgiques opioïdes faibles (codéine, dihydrocodéine, tramadol).
- Le palier 3 avec des antalgiques opioïdes forts (morphine, buprénorphine, hydromorphone, oxycodone).

Généralement les douleurs nociceptives doivent être traitées par les agents appartenant à un des paliers d'analgésiques de l'échelle de l'OMS. Le choix du palier dépend de l'intensité des douleurs. Les agents du palier 3 sont indiqués pour toute douleur nociceptive très intense d'emblée (EVA > 6/10) ou insuffisamment soulagée par un antalgique de niveau inférieur. Pour les douleurs neuropathiques, le tramadol est un traitement de choix car agit sur la composante nociceptive et neuropathique. En cas d'échec il convient d'utiliser les traitements des douleurs neuropathiques

chroniques (anti-épileptiques, anti-dépresseurs).

- Pour les douleurs psychogènes, des thérapeutiques à visées psychologiques notamment une psychothérapie et /ou des psychotropes doivent être considérées (98,99).

**d. Prise en charge du lymphœdème :**

Le lymphœdème est classé en 5 stades :

- Stade 0 : infra clinique mais les lésions lymphatiques existent.
- Stade 1 : œdème débutant, disparaissant à l'élévation du membre.
- Stade 2 : œdème patent, mou, mais ne disparaissant pas complètement à l'élévation du membre.
- Stade 3 : œdème avec fibrose.
- Stade 4 : œdème induré avec troubles trophiques et engraissement.

La sévérité est précisée en : légère (moins de 20% de volume en excès), modérée (20-40%) et sévère (> 40%), mais elle tient aussi compte de l'état cutané, de la fréquence des complications infectieuses et des aspects psycho-sociaux.

Le traitement du lymphœdème repose essentiellement sur la kinésithérapie qui est un traitement physique reposant sur la physiothérapie décongestive et ayant pour objectif de : faire diminuer le volume du membre, de retrouver ou entretenir sa mobilité, et d'empêcher les complications.

**e. Utilisation des biphosphonates**

La place des biphosphonates, inhibiteurs de l'activité ostéoclastique, a été initialement démontrée dans le traitement des métastases osseuses dans un objectif d'éviter les événements osseux secondaires (compression médullaire, hypercalcémie maligne, fracture osseuse,...).

Une méta-analyse a montré une réduction significative du risque de rechute chez les patientes ménopausées recevant les biphosphonates en adjuvant (92).

A partir de là une injection semestrielle de l'acide zolédronique pendant 5 ans ou une prise quotidienne de l'acide clodrinique sont devenues une option thérapeutique en adjuvant chez :

**f. Prise en charge psychologique :**

Cette prise en charge doit s'effectuer tout au long de la maladie par le corps médical et l'équipe soignant [69]

Ce travail d'adaptation psychologique a pour but de préserver au mieux l'intégrité physique et psychologique du sujet devant la maladie.

### 3. Indications :

**TOUTE DECISION THERAPEUTIQUE DOIT ETRE PRISE EN COURS DE REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE (RCP)**

#### a. Les indications du traitement néoadjuvant : (74, 78, 81)

##### **Chimiothérapie et thérapie ciblée néo-adjuvante**

Les traitements néo-adjuvants sont indiqués dans les cas suivants :

- Les cancers du sein localement avancés ou inflammatoires (T4 et/ou N2-3) quelque soit la classe moléculaire.
- Dans les tumeurs RH+/Her2- : T2-T3 et N0-1 en vue d'une conservation mammaire et relevant d'une indication certaine de chimiothérapie (N+ prouvé ou prolifération élevée).
- Dans les tumeurs triple négatif et Her2 positif : Stade II ou III dans une stratégie pronostic et non de conservation mammaire (évaluer la pCR et proposer un traitement de rattrapage): Option préférée ESMO 2018 et saint gallen 2019 (73, 74). :

Plusieurs études + une méta-analyse ont montré une augmentation de la pCR dans les schémas avec carboplatine mais les données en terme de bénéfice en survie sans événement et en survie globale reste contradictoires (75, 76). L'ajout du carboplatine pourrait se discuter dans les TNBC surtout en cas de mutation BRCA.



Le double blocage par pertuzumab et trastuzumab est le standard en néoadjuvant depuis la publication de l'étude Neosphere qui avait montré une augmentation significative de la pCR après l'ajout du pertuzumab à un schéma à base de trastuzumab dans les tumeurs Her2+ de stade II ou III (79). L'étude Tryphaena a été publiée par la suite. Différents schémas (Avec ou sans anthracyclines) ont été utilisés en association avec le double blocage sans différence observée entre les différents protocoles. (80). En néo-adjuvant, Le trastuzumab + le pertuzumab doivent être administrés en concomitant à la chimiothérapie. Le premier cycle se fera au moment du début des taxanes. Ces deux anti-corps monoclonaux ne doivent pas être donnés en concomitant avec les anthracyclines.

#### **Hormonothérapie néo-adjuvante :**

Il n'y a aucun essai de phase III randomisé comparant une hormonothérapie néoadjuvante à une chimiothérapie néo-adjuvante ou à une chirurgie d'emblée. Cette hormonothérapie sera réservée à des patientes plutôt âgées (au minimum ménopausées), avec des tumeurs peu proliférantes, RH fortement positifs, ne relevant pas d'emblée d'un traitement chirurgical (Mastectomie ou chirurgie conservatrice) (81).

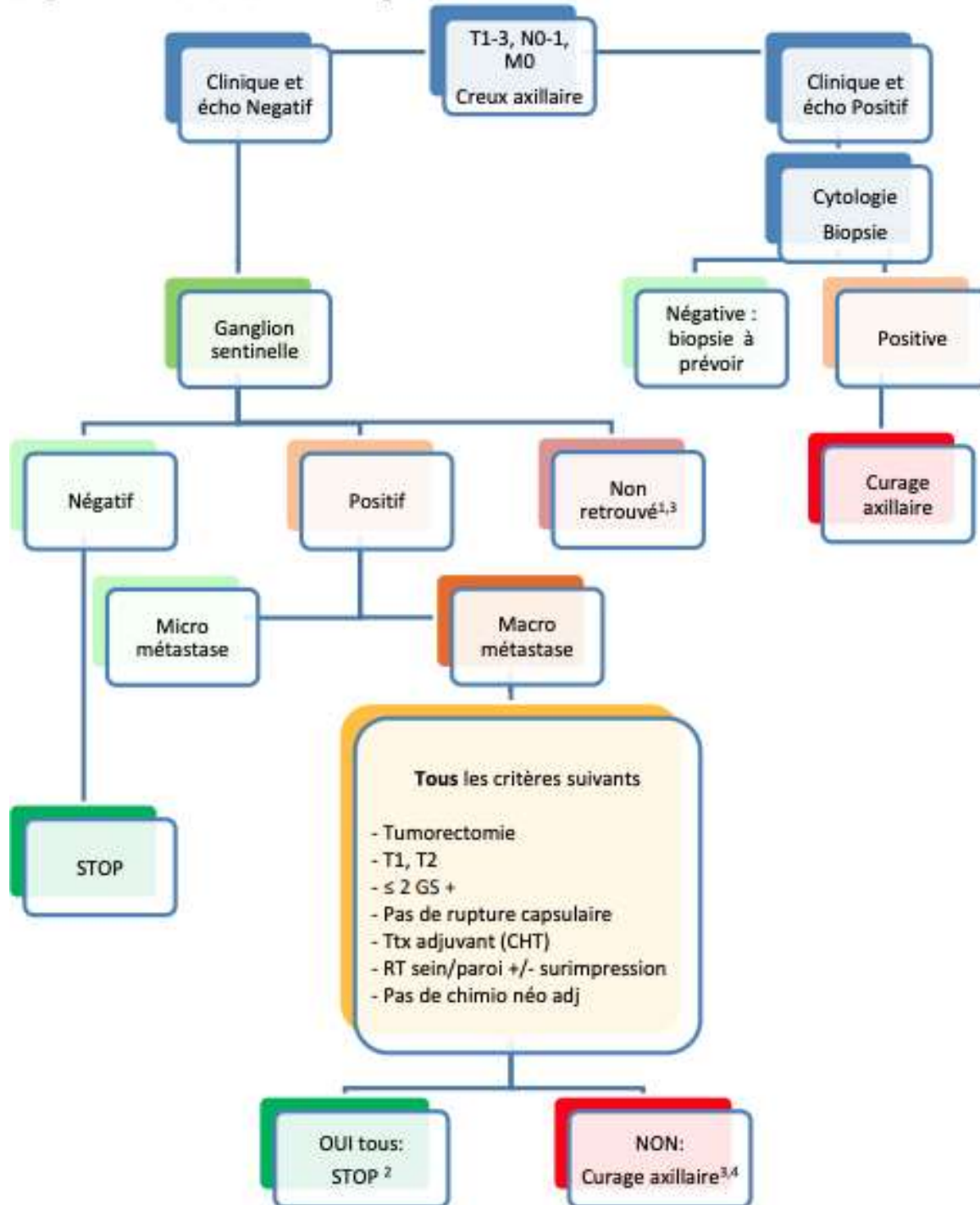
### **Indications chirurgicales**

Toute indication doit être validée en RCP préopératoire. Les indications les plus fréquentes de mastectomie radicale sont :

- Lésions pluri focales
- Rapport volume de la tumeur/volume du sein défavorable
- Néoplasie inflammatoire
- Désir de la patiente
- Prédilection génétique connue
- Les récurrences d'un cancer du sein déjà traité par un traitement conservateur + radiothérapie.

Les indications des chirurgies ganglionnaires sont représentées dans l'algorithme ci-dessous :

Ganglions : arbre de décision chirurgical



**b. Indications de traitement adjuvant :**

Les traitements médicaux adjuvants dans les cancers du sein sont indiqués en fonction des facteurs pronostiques et prédictifs (72,74,81).

Toutes les décisions doivent être prise lors de Réunions de Concertations Pluridisciplinaires

**Indications de radiothérapie adjuvante:**

- En cas de traitement conservateur (mastectomie partielle)
- En cas d'envahissement ganglionnaire macro N+
- Pour les pN- elle est proposée :
  - si T > 5 cm (pT3)
  - si envahissement musculaire ou cutané (pT4)
  - si la taille de la tumeur interne est  $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$  (pT2) et ayant au moins 1 facteur de risque supplémentaire (âge < 40 ans ou grade 3 ou présence d'emboles lymphatiques et/ou vasculaires ou tumeur triple négative)
  - pas d'indication pour les tumeurs de moins de 2 cm
  - discussion en RCP en cas de multicentricité diffuse ou en cas de surexpression d'HER2

**Indications de chimiothérapie adjuvante :****\*\* Patiente n'ayant pas eu de traitement néo-adjuvant :**

- **Les tumeurs triple négatives :**
  - Si Taille > 5mm (> pT1a) ou pN+ : Chimiothérapie
  - Si Taille < 5 mm et pN0 : la décision dépendra des autres facteurs pronostiques

– **Les tumeurs Her2 +:**

- Si Taille > 5mm (> pT1a) ou pN+ : Chimiothérapie + thérapie ciblant Her2
- Si Taille < 5 mm et pN0 : la décision dépendra des autres facteurs pronostiques

– **Les tumeurs RH+/Her2- :**

SI SBR III, T > 5 cm, > 4N+ et si signature génomique de mauvais pronostique

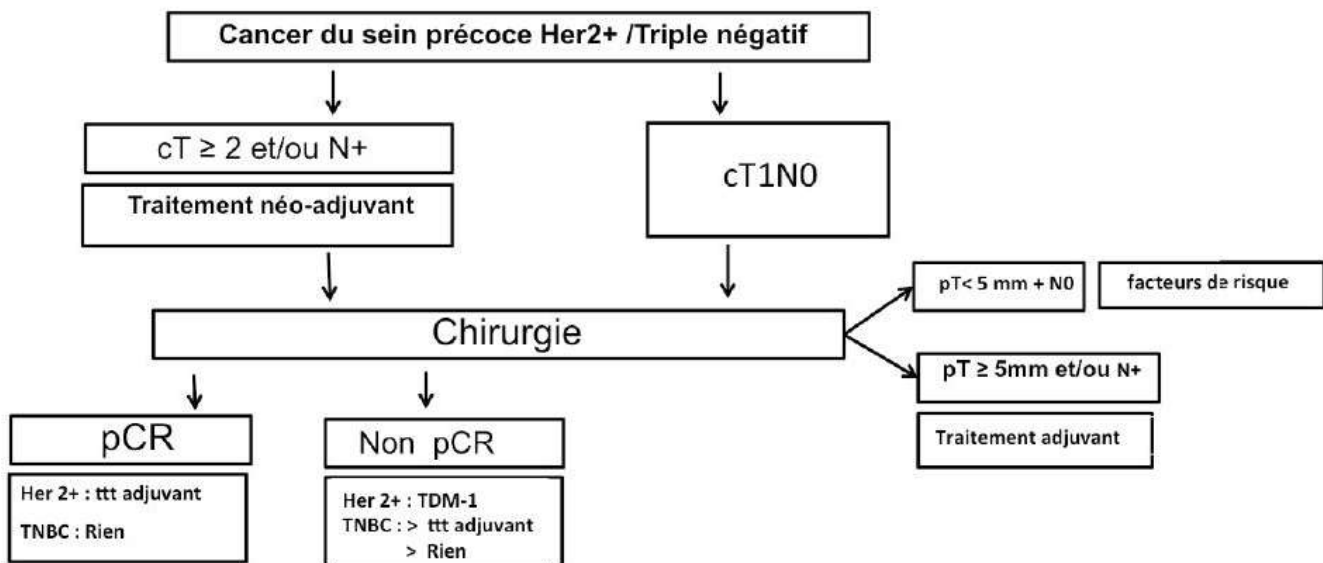
**\*\* Patientes ayant eu un traitement néo-adjuvant**

– **Les tumeurs Her2 + :**

- En cas de pCR : Le trastuzumab +/- le pertuzumab (Groupes à haut risque : RH négatifs et/ou atteintes ganglionnaires initiales) doivent être poursuivis après l'acte chirurgical, pour compléter la durée totale de 18 cycles.
- En l'absence de pCR : le TDM1 en adjuvant a montré une réduction du risque de rechute de moitié dans l'étude Katherine (11). Il est devenu le nouveau standard dans cette situation. Ce produit n'a pas encore l'AMM au Maroc dans cette indication.

– **Les tumeurs triple négatives**

Après chirurgie, la présence d'un résidu tumoral post néo-adjuvant est un facteur de mauvais pronostic. Chez cette population, l'étude CreateX a montré que 6 mois de capecitabine en adjuvant entraînait une amélioration de la SSE et de la SG. La capecitabine en adjuvant pendant 6 mois est une nouvelle option thérapeutique qui doit être discutée en RCP. Cependant, la définition de la maladie résiduelle dans les cancers triple négatifs n'est pas unanime (> ou < 1 cm avec ou sans N+) (74, 77, 78)

**Stratégie thérapeutique dans les stades localisés en 2019****Indications d'hormonothérapie adjuvante :**

Le choix du traitement hormonal va dépendre du statut ménopausique ou non de la patiente. Une patiente est considérée ménopausée si (78):

- Statut ménopausique au diagnostic
- Annexe-tomie bilatérale
- Age > 60 ans
- Age < 60 ans et Aménorrhée depuis 1 an chez une patiente n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ou de tamoxifène
- Aménorrhée post chimiothérapie; si âge < 60 ans et dosage hormonaux en faveur de la ménopause

Il faut faire attention chez les patientes de moins de 60 ans ayant une aménorrhée chimioinduite car il ya un risque de reprise de l'activité ovarienne même si les dosages hormonaux post-chimiothérapies sont en faveur d'une ménopause.

Les bisphosphonates doivent être démarré à la fin de la chimiothérapie en même temps que l'hormonothérapie chez :

- Femme ménauposée recevant un AI
- Femme non ménauposé sous analogues de la LH-RH + Tamoxifene ou AI

## **G. Surveillance :**

La surveillance a pour objectifs de déceler les récurrences locales ou à distance ou encore la survenue d'un nouveau cancer du sein contralatéral, de rechercher et prendre en charge les complications tardives liées aux traitements ainsi que d'organiser les soins de support nécessaires.

Actuellement, l'European Society of Medical Oncology (ESMO), l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), les Standard Options Recommendations (SOR) et la Haute Autorité de Santé – HAS recommandent de réaliser les examens et le rythme de surveillance suivants [67]:

### **Un examen clinique :**

Tous les 3 à 6 mois les trois premières années

Tous les 6 mois pendant 2 ans

Tous les ans par la suite

### **Une imagerie mammaire :**

6 mois après la fin de la radiothérapie externe

1 fois / an par la suite

Une consultation dans le plus court délai en cas de symptômes

**Aucun autre examen**, radiologique ou biologique, ne doit être réalisé en absence de signes cliniques.

Pour les patientes traitées par tamoxifène, **une échographie pelvienne annuelle** est nécessaire du fait du risque de cancer de l'endomètre



## **H. Pronostic**

La survie globale du cancer du sein non métastatique selon les données de la SEER est de 98,9% pour les stades localisés et 85,7% pour les stades localement avancés.

Les données de survie dans notre étude ont été analysées chez 830 patientes (82,2%) retrouvant un taux de survie globale de 88,4%, ce qui se rapproche suffisamment avec les résultats de la littérature. Cependant, ce chiffre de survie n'est qu'une estimation étant donné qu'une partie de la population de l'étude (diagnostiquée lors des années 2017-2019) a besoin de plus de temps pour confirmer l'absence de rechute ou de décès.

Les facteurs pronostiques recherchés ont été discutés préalablement lors du chapitre facteurs pronostiques.

## **I. Prévention et dépistage**

L'OMS préconise de lutter contre le cancer du sein dans le cadre de programmes complets de lutte contre le cancer au niveau national qui soient intégrés à la lutte contre les maladies non transmissibles d'une manière générale et les autres problèmes apparentés. Pour être complets, les moyens de lutte contre le cancer doivent comprendre la prévention, le dépistage précoce, le diagnostic et le traitement, la réadaptation et les soins palliatifs.

Sensibiliser davantage le grand public au problème du cancer du sein et aux mécanismes qui permettent de lutter contre celui-ci tout en préconisant des politiques et des programmes appropriés: telle est la principale stratégie de lutte contre le cancer s'appuyant sur la population

### **Prévention:**

La lutte contre certains facteurs de risque du cancer du sein sur lesquels il est possible d'agir et une prévention intégrée efficace des maladies non transmissibles favorisant une alimentation saine, l'exercice physique et la lutte contre la consommation d'alcool, le surpoids et l'obésité pourraient avoir un impact et réduire l'incidence du cancer du sein à long terme.

### **Dépistage précoce**

Bien qu'une certaine réduction des risques puisse être obtenue grâce à la prévention, les stratégies en ce sens ne peuvent permettre d'éliminer la majorité des cancers du sein qui surviennent dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire. Par conséquent, un dépistage précoce afin d'améliorer l'issue de la maladie et les chances de survie reste le principal moyen de lutter contre le cancer du sein (Anderson et al., 2008).

Il existe deux méthodes de dépistage précoce:

- le diagnostic précoce ou la reconnaissance des premiers signes et symptômes dans les populations présentant certains symptômes, afin de faciliter le diagnostic et un traitement à un stade précoce, et
- le dépistage qui est l'exécution systématique d'un test de dépistage dans une population normalement asymptomatique. Il vise à trouver les individus porteurs d'une anomalie évocatrice d'un cancer.

### **Diagnostic précoce**

Le diagnostic précoce reste une importante stratégie pour dépister la maladie aux premiers stades, en particulier dans les pays à revenu faible ou à revenu intermédiaire où les maladies sont généralement diagnostiquées à des stades avancés et où les ressources sont très limitées. Certaines données factuelles montrent qu'une telle stratégie peut aboutir à un « recul » de la maladie à des stades qui sont davantage susceptibles de répondre à un traitement curatif.

### **Mammographie**

La mammographie est la seule méthode de dépistage aux résultats tangibles. Elle permet de réduire la mortalité par cancer du sein de 20 à 30% chez les femmes de plus de 50 ans des pays à revenu élevé lorsque le taux de dépistage est supérieur à 70% (IARC, 2008).

**Auto-examen des seins (AES)**

Il n'existe pas de preuve de l'effet du dépistage moyennant l'auto examen des seins (AES). Toutefois, on a pu constater que la pratique de l'auto-examen, ou palpation, des seins permet aux femmes de se responsabiliser et de prendre en charge leur propre santé. Par conséquent, l'auto-examen est recommandé pour sensibiliser les femmes à risque plutôt que comme une méthode de dépistage.

Au Maroc, un programme national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC) a été implanté en mars 2010. Ce programme a retenu parmi ses priorités la détection précoce du cancer du sein. Ses buts sont de promouvoir, organiser, gérer et mener à bien une action de dépistage auprès de la population féminine dans la tranche d'âge de 45 à 69 ans révolus.

## **VI. Conclusion :**

Le cancer du sein est une maladie grave dont l'incidence est en constante augmentation. Ce travail sur le cancer du sein non métastatique nous a permis de distinguer ses différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques dans notre contexte.

La moyenne d'âge a été de 50 ans. La taille moyenne des nodules a été de 2,28 cm. Sur le plan anatomopathologique, le carcinome de type non spécifique peu différencié a été le plus fréquemment noté. L'envahissement ganglionnaire histologique a été retrouvé chez 54,23% des patientes. Les récepteurs hormonaux ont été positifs dans 72,5% des cas. Sur le plan thérapeutique, 71,8% des cas opérés ont eu une chirurgie radicale. La radiothérapie était délivrée chez 82% des patientes et la chimiothérapie prescrite chez 91,4% de nos malades, quant à l'hormonothérapie, elle a été indiquée chez 76,2% des patientes.

Nos résultats concernant la survie globale rejoignent ceux des différents auteurs autour du monde et confirment l'existence d'une corrélation entre cette survie et certains facteurs pronostiques principalement le stade de la maladie et le grade SBR.

# RÉSUMÉS

## RÉSUMÉ :

Ce travail rétrospectif a pour but d'étudier les différents aspects épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et pronostiques du cancer du sein non métastatique. De Janvier 2009 à Décembre 2019, 1010 cas de cancer du sein non métastatiques (77% de l'ensemble des cas de cancer de sein) ont été recrutés au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

La moyenne d'âge a été de 50 ans. Le délai moyen de diagnostic étant de 8,5 mois et le mode de révélation le plus fréquent a été l'autopalpation d'un nodule du sein (associé ou non à d'autres signes). La taille moyenne de ce nodule a été de 2,28 cm.

Sur le plan anatomopathologique, le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquemment noté (87,32 % cas), le grade SBR III a été noté dans 35,67% des cas, et le SBR II dans 53,16% des cas. L'envahissement ganglionnaire histologique a été retrouvé chez 54,23% des patientes, alors que les récepteurs hormonaux ont été positifs dans 72,5% des cas. Sur le plan thérapeutique, 87,2% des patientes ont bénéficié d'un geste chirurgical, il s'agissait d'une chirurgie radicale dans 71,8% des cas et d'une chirurgie conservatrice dans 15,4%. La radiothérapie était délivrée chez 82% des patientes et la chimiothérapie prescrite chez 91,4% de nos malades, quant à l'hormonothérapie, elle a été indiquée chez 76,2% des patientes.

La survie globale a été de 88,4%. Concernant les facteurs pronostiques ayant influencé cette survie, nous remarquons un taux plus élevé de décès chez les patientes ayant un stade localement avancé cliniquement, un grade élevé de SBR, des RH négatifs, une surexpression de l'Her2 , un KI 67 élevé, une classification moléculaire de type triple négatif ou Her2 + non luminal, ainsi que chez les patientes ayant des tailles histologiques élevées (pT3/pT4 vs pT2/pT1 ) ou un envahissement ganglionnaire (pN1-3 vs N0).

## SUMMARY :

The purpose of this retrospective work is to study the different epidemiological, clinical, anatomo-pathological, therapeutic and prognostic aspects of non-metastatic breast cancer. From January 2009 to December 2019, 1010 cases of breast cancer were recruited in the medical oncology department of the Hassan II University Hospital of Fez.

The incidence of non metastatic breast cancer in our study was 77%. The average age was 50 years. The average time to diagnosis was 8.5 months and the most frequent mode of disclosure was the self-palpation of a breast nodule (associated or not with other signs). The average size of this nodule was 2.28 cm.

Anatomopathologically, infiltrating ductal carcinoma was most frequently noted in 87.32% of cases, SBR III grade was noted in 35.67% of cases, and SBR II in 53.16% of cases while SBR I grade represented only 11.17% of cases. Histologic lymph node invasion was found in 54.23% of patients, while hormone receptors were positive in 72.5% of cases. Therapeutically, 87.2% of patients were treated with surgery, 71.8% with radical surgery and 15.4% with conservative surgery. Radiotherapy was delivered in 82% of patients and chemotherapy prescribed in 91.4% of our patients, while hormone therapy was indicated in 76.2% of patients.

Overall survival was 88.4%. Regarding the prognostic factors that influenced this survival, we noted a higher rate of death in patients with a locally clinically advanced stage, high SBR grade, negative HR, Her2 overexpression, high KI 67, triple negative or Her2+ non-luminal molecular classification, as well as in patients with high histological sizes (pT3/pT4 vs pT2/pT1 ) or lymph node invasion (pN1-3 vs N0).



## ملخص:

الغرض من هذا العمل بأثر رجعي هو دراسة مختلف الجوانب الوبائية والسريرية والتشريحية المرضية والعلاجية والإنذارية لسرطان الثدي غير النقلي. من يناير 2009 إلى ديسمبر 2019 ، تم تجنيد 1010 حالات سرطان الثدي في قسم الأورام الطبي بمستشفى جامعة الحسن الثاني بفاس.

كانت نسبة الإصابة بسرطان الثدي في دراستنا 77.%. كان متوسط العمر 50 سنة. كان متوسط الوقت اللازم للتشخيص 8.5 شهرًا وكان الأسلوب الأكثر شيوعًا للكشف هو ملامسة عقيدة الثدي (المرتبطة بعلامات أخرى أو لا). كان متوسط حجم هذه العقدة 2.28 سم.

من الناحية التشريحية ، لوحظ تسلل سرطان الأبنية بشكل متكرر في 87.32% من الحالات ، ولوحظ درجة SBR III في 35.67% من الحالات ، و SBR II في 53.16% من الحالات بينما تمثل درجة SBR I 11.17% فقط من الحالات. تم العثور على غزو العقدة الليمفاوية النسيجية في 54.23% من المرضى ، بينما كانت مستقبلات الهرمونات موجبة في 72.5% من الحالات. علاجيًا ، 87.2% من المرضى عولجوا بالجراحة ، 71.8% بالجراحة الجذرية و 15.4% بالجراحة المحافظة. تم تقديم العلاج الإشعاعي في 82% من المرضى وتم وصف العلاج الكيميائي في 91.4% من مرضانا ، بينما تمت الإشارة إلى العلاج بالهرمونات في 76.2% من المرضى.

بلغ معدل البقاء على قيد الحياة 88.4%. فيما يتعلق بالعوامل الإنذارية التي أثرت على هذا البقاء على قيد الحياة ، لاحظنا ارتفاع معدل الوفيات في المرضى الذين يعانون من مرحلة متقدمة سريريًا محليًا ، ودرجة SBR عالية ، و HR سلبية ، و Her2 overexpression ، عالية KI 67 ، ثلاثية سلبية أو Her2 + تصنيف جزيئي غير لامع ، مثل وكذلك في المرضى ذوي الأحجام النسيجية العالية (pT3 / pT4 مقابل pT2 / pT1) أو غزو العقدة الليمفاوية (3-pN1 مقابل N0).

# RÉFÉRENCES

- [1]. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359– 86.
- [2]. FRÉQUENCE DU CANCER DU SEIN CHEZ FEMMES, REGISTRE DES CANCERS DU GRAND CASABLANCA 2008 – 2012. Monographie de la région du Grand Casablanca [www.hcp.ma/file/105438/](http://www.hcp.ma/file/105438/). Annuaire statistique de la région du Grand Casablanca. [http://www.hcp.ma/downloads/Annuaire-statistiques-regionaux\\_t11956.html](http://www.hcp.ma/downloads/Annuaire-statistiques-regionaux_t11956.html) . Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS et Skeet RG. Enregistrement des cancers principes et méthodes .IARC publications scientifiques N°95 Lyon 1995.
- [3]. CA CANCER J CLIN 2019;6.Breast Cancer Statistics, 2019.Age-Specific Female Breast Cancer Incidence (2012–2016) and Mortality (2013–2017) Rates by Race/Ethnicity, United States.Carol E. DeSantis, MPH 1 ; Jiemin Ma, PhD 1 ; Mia M. Gaudet, PhD2 ; Lisa A. Newman, MD, MPH3 ; Kimberly D. Miller, MPH 1 ; Ann Goding Sauer, MSPH1 ; Ahmedin Jemal, DVM, PhD1 ; Rebecca L. Siegel, MPH 1
- [4]. Registre du cancer de Rabat , Cancer Incidence rate in Rabat 2012.Stages of breast cancer in females ./http/Registre\_Cancer\_Rabat\_2009–2012%20(5)
- [5]. CA CANCER J CLIN 2019;6.Breast Cancer Statistics, 2019. Female Breast Cancer Incidence (2012–2016) and mortality (2013–2017) Rates by Race/Ethnicity, United States. . Jensen OM, Parkin DM, Maclennan R, Muir CS et Skeet RG. Enregistrement des cancers principes et méthodes .IARC publications scientifiques N°95 Lyon 1995.
- [6]. Université Médicale Virtuelle Francophone. Anatomie de la glande mammaire. 2011.

- [7]. Registre du cancer de Rabat , Cancer Incidence rate in Rabat 2012.Stages of breast cancer in females ./http/Registre\_Cancer\_Rabat\_2009–2012%20(5)
- [8]. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-upF. Incidence and epidemiology .Cardoso1 , S. Kyriakides2 , S. Ohno3 , F. Penault–Llorca4,5, P. Poortmans6,7, I. T. Rubio8 , S. Zackrisson9 & E. Senkus10, on behalf of the ESMO Guidelines Committee.
- [9]. Association lalla Salma de la lutte contre le cancer . registre des cancers de la région du grand casablanca pour la période 2008 – 2012
- [10]. ESO–ESMO Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-upF. Incidence and epidemiology.Cardoso1 , S. Kyriakides2 , S. Ohno3 , F. Penault–Llorca4,5, P. Poortmans6,7, I. T. Rubio8 , S. Zackrisson9 & E. Senkus10, on behalf of the ESMO Guidelines Committee.
- [11]. Association lalla Salma de la lutte contre le cancer . registre des cancers de la région du grand casablanca pour la période 2008 – 2012
- [12]. Merviel, P., et al., Existe–t–il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2011. 39(9): p.486–490.
- [13]. FREUND, MIRABEL L, ANNANE K, MATHELIN C. Allaitement maternel et cancer du sein, breast feeding and cancer. Gynecol Obstet Fert 2005; 33[10]: 739–44.
- [14]. Bakkali, H., et al., Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins.Cancer/Radiothérapie, 2003. 7(3): p. 153–159
- [15]. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 2010 ; 19:2496–2502

- [16]. Marchbanks PA, M.J., Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al., Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002,2016.
- [17]. CGHFBC. Familial breast cancer collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 53209 women with breast cancer and 101986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389–99.
- [18]. Espié, M. and P. Cottu, *Cancer du sein de la femme jeune: problèmes et questions*. 2003, Elsevier Masson. [58].
- [19]. S. Ben AHMED et Al Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes, *Santé publique* 2002/ 3, N° 14, p. 231– 241.
- [20]. A.Khanfir et al *Cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien*. *Cancer / radiothérapie* 2006; 10 :565– 571.
- [21]. Boufettal, H., M. Noun, and N. Samouh, *Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc*. *Cancer/Radiothérapie*, 2010. 14(8): p. 698–703.
- [22]. Persand Busunt Sandhya *Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins* Thèse Med, Université Bordeaux 2, 1999 ; n°127
- [23]. Znati, K., Bennis, S., Abbass, F., Akasbi, Y., Chbani, L., Elfatemi, H., ... & Amarti, A. (2014). *Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord–Est du Maroc*. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42(3), 149–154.
- [24]. BALU–MAESTRO C, CHAPPELLIER C, SOUCI J, CARAMELLA T AND MARCOTTE–BLOCH C. Dépistage du cancer du sein : quelle imagerie pour quelles femmes ? *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 2010 ; 39, 1 : 3–10.
- [25]. VIELH. Pour le recours à la cytologie dans le diagnostic des tumeurs du sein. *Gynecol Obstet Fert* 2005; 33 (7–8) : 543–5.
- [26]. CLOUGH. Diagnosis of breast tumors: fine needle aspiration versus microbiopsy. *Gynecol Obset Fert* 2005; 33: 539.

- [27]. MICHY, LE BOUEDEC, MISHELLANY F, F PENAULT LLORCA and J DAUPLAT. Existe-t-il encore une place pour l'examen extemporané dans le cancer du sein ? *Gynecol Obstet Fert* 2006, 24 [2] : 115-9.
- [28]. TAJEDDINE F. Place de la chimiothérapie néoadjuvante dans les cancers du sein localement avancés. Thèse de médecine 17. Marrakech 2009.
- [29]. LAAMOURI B. Les cancers du sein localement avancés (T4b) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques. Thèse en médecine. Université de Tunis El Manar 2011.
- [30]. Turner, B.C., et al., BRCA1/BRCA2 germline mutations in locally recurrent breast cancer patients after lumpectomy and radiation therapy: implications for breast-conserving management in patients with BRCA1 /BRCA2 mutations. *Journal of clinical oncology*, 1999. 17(10): p.3017-3024.
- [31]. Porter, G., et al., Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clinical radiology*, 2004. 59(12): p. 1094- 1098.
- [32]. Kollias, J., et al., Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. *British journal of cancer*, 1997. 75(9): p. 1318
- [33]. Fleurier C, et al. Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* [2018], <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.012>
- [34]. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2010 ; 19:2496-2502.
- [35]. Morabito, A., et al., Prognostic and predictive indicators in operable breast cancer. *Clinical breast cancer*, 2003. 3(6): p. 381-390
- [36]. Azria, D., et al., Hormonothérapie adjuvante concomitante des cancers du sein: état de l'art. *Cancer/Radiothérapie*, 2004. 8(3): p. 188-19

- [37]. Namer, M., et al., Facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique du cancer du sein: Cancer du sein. La Revue du praticien, 1998. 48(1): p.45–51.
- [38]. Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J. Hicks, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. Breast, 2001; 10: 399–404.
- [39]. DORIDOT, KRISHNA D, CLOUGH. Cancers du sein: épidémiologie, anatomie pathologique, dépistage, diagnostic, évolution, principes du traitement. Rev Prat 2001 : 51.
- [40]. JAMES, EVANS AJ, PINDER SE. Bony metastases from breast cancer: histopathological radiological correlations and prognostic features. Br J cancer 2003; 89: 660–5.
- [41]. Morgan, A., et al., Young women with breast cancer, clinical, histopathological and prognostic considerations. Williams RJL Royal Glamorgan Hospital March, 2004.
- [42]. 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.
- [43]. de la Lande, B., Place actuelle des dosages du CA 15.3 dans le cancer du sein. Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 2004. 19(5): p. 274–278
- [44]. Robertson IJ, Hand F, Kell MR. FDG-PET/CT in the staging of local/regional metastases in breast cancer. Breast 2011; 20(6): 491–494
- [45]. Voogd, A.C., et al., Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. Journal of clinical oncology, 2001. 19(6): p. 1688–1697.

- [46]. Morre J-F, Peanault-Llorca F, Aapro MS, Salmon R. Le cancer du Sein [Internet]. New York: Springer; 2008 [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>
- [47]. Tardivon A, Bazot M, Clough KB. Imagerie de la femme : sénologie. Paris: Lavoisier; 2014.
- [48]. Ferrandez J-C, Serin D. Rééducation et cancer du sein. Paris: Masson; 2006.
- [49]. Tardivon A, Bazot M, Clough KB. Imagerie de la femme : sénologie. Paris: Lavoisier; 2014.
- [50]. Albornoz CR, Matros E, Lee CN et al. Bilateral mastectomy versus breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: the role of breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135(6): 1518-1526.
- [51]. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(30): 4888-4894.
- [52]. Tardivon A, Bazot M, Clough KB. Imagerie de la femme : sénologie. Paris: Lavoisier; 2014.
- [53]. Institut National Du Cancer. Phase de repérage - Déroulement [Internet]. [cited 2016 Jul 31]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-fairesoigner/Traitements/Radiotherapie/Deroulement/Phase-de-reperage>
- [54]. Info Cancer. Localisations - Cancers féminins - Cancer du sein - Traitements - La radiothérapie [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 31]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-dusein/traitements/la-radiotherapie.htm>



- [55]. Darby S, McGale P, Correa C et al. Effect of radiotherapy after breastconserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10, 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707-1716
- [56]. Group, E.B.C.T.C., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level metaanalysis of randomised trials. *The lancet*, 2011. 378(9793): p. 771 – 784.
- [57]. OMEDIT Haute Normandie. Fiches professionnels chimiothérapie orale [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 31]. Available from: [http://www.omedithautenormandie.fr/fiches\\_professionnels\\_chimiotherapie\\_orale\\_525.htm](http://www.omedithautenormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_525.htm)
- [58]. Vidal 2016 : le dictionnaire. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2016.
- [59]. Caulin C, Roguet I, Vidal SA. Vidal Recos: recommandations en pratique 2016 : 185 stratégies thérapeutiques. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2015.
- [60]. Inserm. Thérapie ciblée [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: <http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/therapie-ciblee>
- [61]. Info Cancer. Localisations - Cancers féminins - Cancer du sein - Traitements - Les chimiothérapies ciblées [Internet]. [cited 2016 Aug 9]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-dusein/traitements/la-chimiotherapie-avant-pendant-apres.html>
- [62]. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010; 46(8): 1296-1316
- [63]. Barranger, E., et al., Technique d'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par traceur magnétique: étude préliminaire. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2014. 42(7-8): p. 490- 493

- [64]. McMasters, K.M., et al., Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multiinstitutional practice when optimal technique is used. *Journal of Clinical Oncology*, 2000. 18(13): p. 2560–2566.
- [65]. Quoc, C.H. and E. Delay, Reconstruction mammaire après mastectomie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2013. 42(1): p. 29–39.
- [66]. Union internationale contre le cancer, Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Sauvage M. *TNM classification des tumeurs malignes*. Paris: Cassini; 2010.
- [67]. Khatcheressian, J.L., et al., Breast cancer follow-up and management after primary treatment: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Clinical Oncology*, 2012
- [68]. Ferrandez J-C, Serin D. *Rééducation et cancer du sein*. Paris: Masson; 2006.
- [69]. Sghari, M.B.A. and S. Hammami. Prise en charge psychologique des patients cancéreux. in *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2017. Elsevier
- [70]. Info Cancer. Localisations – Cancers féminins – Cancer du sein – Traitements – La radiothérapie [Internet]. 2015 [cited 2016 Jul 31]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancersfeminins/cancer-du-sein/traitements/la-radiotherapie.html>
- [71]. Darby S, McGale P, Correa C et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10, 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9804): 1707–1716.

- [72]. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and longterm clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164–172.
- [73]. Spring L, et al . Pathological complete response and impact in breast cancer: recurrence and survival : Patient –level analysis. *SABCS 2101*
- [74]. Curigliano G, Burstein JH, Winer EP et al. Deescalating and escalating treatments for early–stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 8, August 2017, 1700–1712
- [75]. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once–perweek paclitaxel followed by dose–dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple–negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2014
- [76]. Poggio F, Bruzzone F, Ceppi M, et al. Platinumbased neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer: a systematic review and meta–analysis. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue 7, July 2018, Pages 1497–1508
- [77]. Norikazu Masuda, Soo–Jung Lee, Shoichiro Ohtani, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med* 2017; 376:2147–2159
- [78]. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#breast](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#breast)
- [79]. Gianni L, Pienkowski T, Im YH et al. 5–Year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early–stage HER2–positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open–label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 791–800.

- [80]. Schneeweiss A1, Chia S, Hickish T, Harvey V, Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2278-84.
- [81]. Instituts Gustave Roussy et Curie. *Cancers et pathologies du sein : Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2016 - 2017*
- [82]. Henderson CI, Berry DA, Demetri GD et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2003, 21: 976-983.
- [83]. Martin M, Lluch.A, Segui MA, et al. Effect of docetaxel-based adjuvant chemotherapy on disease-free survival in patients with high-risk node-negative breast cancer: Results from the GEICAM 9805 trial. Abstract n° 153, ASCO 2008.
- [84]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials *The Lancet*, VOLUME 393, ISSUE 10179, P1440-1452
- [85]. Romond E, Suman VJ, Jeong J-H, Sledge, Jr. GW, Geyer, Jr. CE, Martino S, et al. Trastuzumab Plus Adjuvant Chemotherapy for HER2-Positive Breast Cancer: Final Planned Joint Analysis of Overall Survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. S5-5 SABCS Dec 2012.

- [86]. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomised trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and Trastuzumab, with docetaxel, carboplatin and Trastuzumab, in HER 2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat (Abst.1)*
- [87]. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC<sup>®</sup>T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC<sup>®</sup>TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. *SABCS 2015*.
- [88]. Parton M and Smith I.E. Controversies in the Management of Patients With Breast Cancer: Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 745-752
- [89]. Harold J. Burstein, Sarah Temin, Holly Anderson, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* Jul 20, 2014:2255-2269
- [90]. hewes B, Meiser B, Duric VM, et al: What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? *Lancet Oncol* 6:581-588, 2005
- [91]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: metaanalyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001): 1353-1361; Erratum *Lancet* 2016; 387(10013): 30
- [92]. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. M. Mandala, A. Falanga, F. Roila. *Ann Oncol* 2011.

- [93]. F. Roila, A. Molassiotis, J. Herrstedt, et coll. MASCC and ESMO Consensus Guidelines for the Prevention of Chemotherapy and Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl 5): v119–v13
- [94]. ]Paul J. Hesketh, Mark G. Kris, Ethan Basch, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* (2017) 35:3240–3261.
- [95]. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines. Version 3. 2018
- [96]. Delorme T. Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. *La Revue du praticien* 2007 ; 57 : 1599–1604
- [97]. F. Lecomte, C. Lafoix, G. Der Sahakian, J.F. Dhainaut, C. Ginsburg, Y.E. Claessens, G. Vidal-Trécan. TO32 Étude de la prévalence des douleurs neuropathiques aux urgences. *Douleurs : Evaluation – Diagnostic – Traitement* 2007; (8), Supplement 1. Page 81.
- [98]. Delorme T, Wood C, Bataillard A, Pichard E, Dauchy S, Orbach D, Alibeu JP, Ricard C, Suc A, Boureau F, Rousmans S, Patte R. Recommandations pour la pratique clinique: Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour). *Bull Cancer* 2004;91(5):419–30. FNCLCC septembre 2003 ([www.sorcancer.fr](http://www.sorcancer.fr)).
- [99]. Cancer and chemotherapy induced anemia. NCCN Guidelines. Version 3. 2018
- [100]. M. Aapro, Y. Beguin, C. Bokemeyer et coll. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv96–iv110, 2018 doi:10.1093/annonc/mdx758
- [101]. OMEDIT Haute Normandie. Fiches professionnels chimiothérapie orale [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 31]. Available from: [http://www.omedithautenormandie.fr/fiches\\_professionnels\\_chimiotherapie\\_orale\\_525.htm](http://www.omedithautenormandie.fr/fiches_professionnels_chimiotherapie_orale_525.htm)

- [102]. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(6): 513–520.
- [103]. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331–341.
- [104]. Tardivon A, Bazot M, Clough KB. *Imagerie de la femme : sénologie*. Paris: Lavoisier; 2014
- [105]. Institut National du Cancer. Effets secondaires – Radiothérapie [Internet]. [cited 2016 Aug 7]. Available from: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Lescancers>.

سرطان الثدي الغير النقلي:  
معطيات البقاء على قيد الحياة  
(بصدده 1010 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/11/03

من طرف

السيدة زينب بن يحيى  
المزداة في 14 شتنبر 1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي - الغير النقلي - معدل البقاء على قيد الحياة - العوامل الإنذارية

اللجنة

الرئيس	السيد بناني عبد العزيز..... أستاذ في أمراض النساء والتوليد
المشرف	السيدة بنبراهيم زينب..... أستاذة مبرزة في الأنكولوجيا الطبية
أعضاء	السيد نوفل ملاس..... أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية
	السيدة سميرة الفقير..... أستاذة مبرزة في علم الأوبئة السريري
	السيد هند الفاطمي..... أستاذة مبرزة في التشريح الدقيق