

Chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein inflammatoire a propos de 111 cas a l'institut national d'oncologie

Mots clés : cancer- sein- inflammatoire- anthracyclines- pronostic

PLAN

- I- INTRODUCTION GENERALE
- II- BUT
- III- MATERIEL ET METHODES
- IV- RESULTATS
- V- ANALYSE ET DISCUSSION
- VI- CONCLUSION

I- INTRODUCTION GENERALE

Le cancer du sein inflammatoire (CSI) est une entité clinique s'individualisant au sein des cancers mammaires par une épidémiologie, une pathogénie, des critères diagnostiques et un pronostic spécifiques.

Historique

Depuis la première description par Sir Charles Bell, en 1814, dans un ouvrage intitulé « A system of operative surgery», plusieurs appellations ont été attribuées à cette pathologie: Mastite carcinomateuse (Klotz 1869), carcinome inflammatoire aigu (Leitch 1909) ...jusqu'à ce que LEE et TANNENBAUM utilisent pour la première fois, en 1924, le terme de « cancer du sein inflammatoire » (1), concluant alors qu'il s'agit d'une forme unique, agressive et fatale de cancer du sein pouvant affecter la femme à n'importe quel âge et pas seulement les femmes en situation de lactation comme cela avait été suggéré par certains auteurs au début des années 1900.

Les anglo-saxons ont, quant à eux, désigné une appellation standard à cette forme de cancer mammaire : Inflammatory Breast Cancer (IBC). (2)

Epidémiologie

Le CSI est relativement rare, il représente entre 1 et 5 % des cancers mammaires (3). Néanmoins, la répartition à l'échelle planétaire est loin d'être

uniforme. L'Afrique du Nord, en particulier, s'individualise par un taux plus élevé, estimé à pratiquement 30% par les premières séries historiques tunisiennes dans les années 80 avant d'être revenu à la baisse à des taux allant de 6 à 10% dans des études plus récentes.(4) (5) (6) (7).

Dans une mise à jour épidémiologique récente du SEER, l'incidence du CSI est en constante augmentation depuis plusieurs décennies (x2 entre 1975 et 1992 ; +25% entre 1988 et 1997) (8) (9), augmentation supérieure à celle de l'incidence de tous les cancers du sein.

L'âge moyen de diagnostic varie entre 45 et 57 ans, soit à peu près une dizaine d'années de moins que pour le cancer du sein non inflammatoire.

Le taux de tumeur du sein inflammatoire initialement métastatique est très important. Il varie de 17 à 36% selon les études, un taux nettement plus élevé que dans les autres tumeurs du sein.

Bien que la survie des patientes se soit en grande partie améliorée grâce à une approche thérapeutique combinée (le taux de survie sans rechute à 5 ans était de moins de 5% lorsqu'on utilisait une thérapie locale seule), elle reste cependant très faible en comparaison à celle des autres types de cancer du sein, avec une survie globale allant de 30 à 50% à 5 ans selon les séries (10) (11) (12) (13).

Pathogénie

Plusieurs théories ont été formulées concernant la pathogénie de ce type tumoral :

— Une théorie virale, incriminant le mammalian mouse virus, qui est un virus ubiquitaire en Afrique du nord se transmettant par voie orofécale et dont

des séquences génétiques ont été mises en évidence chez les porteuses de cancer du sein inflammatoire ; Mais cette hypothèse semble non confirmée. (14) (15)

– Une théorie génétique, quoiqu' aucune anomalie spécifique n'ait été mise en évidence. (15)

– Une théorie hormonale, ce cancer ayant été un moment corrélé, à tort , à la grossesse et à ses modifications hormonales. (10)

Diagnostic

Le diagnostic du cancer du sein inflammatoire repose essentiellement sur des critères cliniques dont les variations demeurent minimales d'un auteur à l'autre ; La définition la plus communément admise, est celle de l'American Joint Committee of Cancer (AJCC) qui le décrit comme étant une entité clinico-pathologique caractérisée par un érythème diffus associé à un œdème, souvent sans masse palpable sous-jacente. (2) (16)

Dans sa forme caricaturale, le sein tumoral est gros, lourd, tendu, douloureux, chaud, érythémateux, et la palpation, gênée par l'œdème cutané, peut ne pas individualiser de tumeur.(fig.1)

La fréquence de ces signes a été étudiée dans la littérature (Tableau1).

Les signes inflammatoires et tumoraux apparaissent et progressent habituellement rapidement, la durée médiane des symptômes avant le diagnostic est de 2,5 mois dans les séries rapportées (17).

Masse tumorale	57%
Erythème	57%
Augmentation du volume du sein	48%
Douleur	29%
Tension mammaire	16%
Œdème cutané	13%
Adénopathie	9%
Chaleur cutanée	8%

Tableau 1 : Fréquence des signes cliniques (18)

Pour la classification TNM de l'UICC, ce type de cancer trouve sa place parmi les T4 puisqu'il correspond au T4d ; Cette classification permettra donc de classer les cancers du sein inflammatoires selon leur statut ganglionnaire (N) et la présence ou pas de métastases (M).



Figure 1 : photo montrant l'aspect d'un cancer de sein inflammatoire (T4d) chez une femme de 54 ans.

Classification TNM (UICC 1997, révisée en 2002) : (19)

■T : Tumeur primitive ; cT pour une classification clinique ou radiologique ; pT pour une classification anatomo-pathologique ;

●Tx : Détermination de la tumeur primitive impossible.

●To : Pas de signe de tumeur primitive (non palpable).

●Tis : carcinome in situ : carcinome intracanaux, ou carcinome lobulaire in situ, ou maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable ;

–Tis (DCIS) : carcinome canalaux in situ

–Tis (LCIS) : carcinome lobulaire in situ.

–Tis (Paget) : maladie de paget du mamelon sans tumeur décelable. (Une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur).

●T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension ;

–T1mic : Micro invasion $\leq 0,1$ cm dans sa plus grande dimension.

–T1a : Tumeur $> 0,1$ cm et $\leq 0,5$ cm dans sa plus grande dimension.

–T1b : Tumeur $> 0,5$ cm et ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension.

–T1c : Tumeur $> 1\text{ cm}$ et $\leq 2\text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

●T2 : Tumeur $> 2\text{ cm}$ et $\leq 5\text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

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

●T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau ;

–T4a : Extension à la paroi thoracique.

–T4b : Œdème y compris la « peau d'orange », ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.

–T4c : A la fois 4a et 4b.

–T4d : Carcinome inflammatoire.

■ N : Adénopathies régionales (détectées à l'examen clinique ou radiologique) ;

●Nx : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire.

●No : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.

●N1 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles.

●N2 : Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires ;

–N2a : Ganglions axillaires homolatéraux fixés.

–N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques.

●N3 : Ganglions sous-claviculaires homolatéraux ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus-claviculaires présents ;

—N3a : Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux.

—N3 b : Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects.

—N3c : Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects.

■ M : Métastases ;

●Mx : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

●Mo : Absence de métastases à distance.

●M1 : Présence de métastase(s) à distance.

A ce propos, beaucoup plus que les mastites infectieuses ou les mastopathies bénignes, les autres formes de T4, notamment le T4b, représentent le véritable diagnostic différentiel des cancers du sein inflammatoires. Dans le T4b, par exemple, le tissu cutané est envahi par contiguïté ; il s'agit le plus souvent de tumeurs négligées localement évoluées qui peuvent simuler un CSI. Rieber et Beli ont, dans deux études distinctes, montré la quasi-impossibilité de distinguer le CSI de la mastite hormis par biopsie. (20) (21)

La classification permettant de grader ces cancers en poussée évolutive, dite «PEV», proposée par l'Institut Gustave Roussy depuis 1959 (22), est à l'abandon. (10)

–PEV 1 : doublement du volume tumoral en moins de 6 mois.

–PEV 2 : inflammation d'au moins un tiers du sein (œdème cutané péri-tumoral, érythème, chaleur locale, empâtement de l'adénopathie axillaire....).

–PEV 3 : inflammation diffuse à l'ensemble de la glande réalisant l'aspect de « mastite carcinomateuse ».

Ainsi, on distingue trois catégories de cancer du sein inflammatoire : Tumeur mammaire avec sein inflammatoire, inflammation carcinomateuse sans masse tumorale et cancer inflammatoire occulte (découvert sur pièce de mastectomie).

Néanmoins, certaines écoles ont fréquemment recours aux biopsies cutanées qui mettent alors en évidence un envahissement du derme par des

emboles tumoraux. A contrario, une biopsie négative n'élimine pas le diagnostic car la pression exercée lors de la biopsie peut faire migrer les emboles. Il semblerait que par ce même mécanisme, la biopsie peut favoriser la diffusion des cellules tumorales dans la circulation générale.

Imagerie

Le CSI est caractérisé par une importante dissociation radio-clinique.

En pratique, le diagnostic radiologique repose sur deux examens : la mammographie et l'échographie. Cette dernière est privilégiée par rapport à la mammographie car de réalisation rapide, plus facile et surtout moins douloureuse.

En échographie, on retrouvera un épaissement cutané localisé sur un secteur ou sur toute la glande, réalisant une bande hyper-échogène, parfois une lésion nodulaire isolée hypo-échogène est visible, ce qui peut guider la ponction (fig. 2) (Tableau 2).

En doppler couleur, le signal est intense, périphérique et central, au niveau de la zone tumorale. On peut également noter un signal assez intense et diffus.

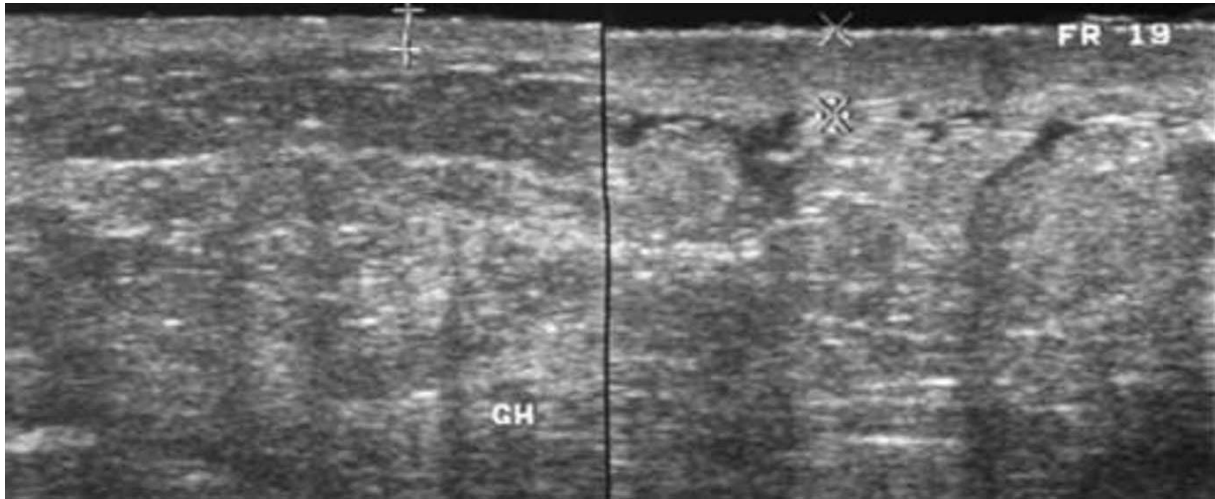


Figure 2 : Patiente de 48 ans, sein droit inflammatoire, sans masse palpée Échographie : à droite, épaissement cutané, dilatation lymphatique (ou œdème interstitiel), et aspect hyper-échogène de la graisse sous-cutanée, bien visibles par rapport à l'aspect normal du sein gauche. (27)

Epaississement cutané	96%
Modification diffuse de l'échostructure du parenchyme	73%
Dilatation lymphatique	68%
Masse solide	80%
Atteinte du muscle pectoral	10%
Ombre acoustique parenchymateuse locale	37%
Adénopathie axillaire	73%
Multifocalité, multicentricité	8%

Tableau 2: Aspects échographiques des cancers du sein inflammatoires (23)

La mammographie est quasiment toujours anormale (98%) (24) (tableau 3).

L'épaississement cutané est très fréquemment retrouvé (89%) (25), souvent associé à une rétraction mamelonnaire (45%). Il traduit l'œdème cutané et l'aspect clinique de peau d'orange. L'augmentation de densité mammaire (93%) traduit, quant à elle, l'œdème glandulaire (26). En raison de cette hyperdensité, l'évaluation initiale des micro calcifications peut être difficile et nécessite d'excellents clichés (fig.3).

Au final, on retiendra donc que cette pathologie à la présentation clinique évidente peut n'avoir aucune traduction mammographique (2%).

Etudes rétrospectives	1	2	3	4
Masse palpable	82%	97%	46%	62%
Anomalie mammographique	95%	100%	ND	100%
Epaississement cutané	68%	93,5%	92%	84%
Augmentation diffuse de densité	23%	93,5%	81%	37%
Epaississement trabéculaire	50%	85%	62%	81%
Masse ou asymétrie de densité	77%	65%	65%	77%
Micro calcifications	ND	53,2%	54%	56%
Micro calcifications d'allure malignes	50%	46,7%	23%	50%
Rétraction du mamelon	13%	56,5%	38%	43%
Adénopathie axillaire	23%	24%	58%	24%
Cancer controlatéral synchrone	4%	1%	ND	4%
Multifocalité, multicentricité	ND	ND	ND	4%

Tableau 3 : Aspects mammographiques des cancers du sein inflammatoires.

1- Etude de Dershaw et al : 22 cas (1980-1990). (73)

2- Etude de Tardivon et al : 92 cas (1989-1993). (26)

3- Etude de Kushawaha et al : 26 cas (1994-1997). (74)

4- Etude de Günhan-Bilgen et al : 142 cas (1988-2000). (23)

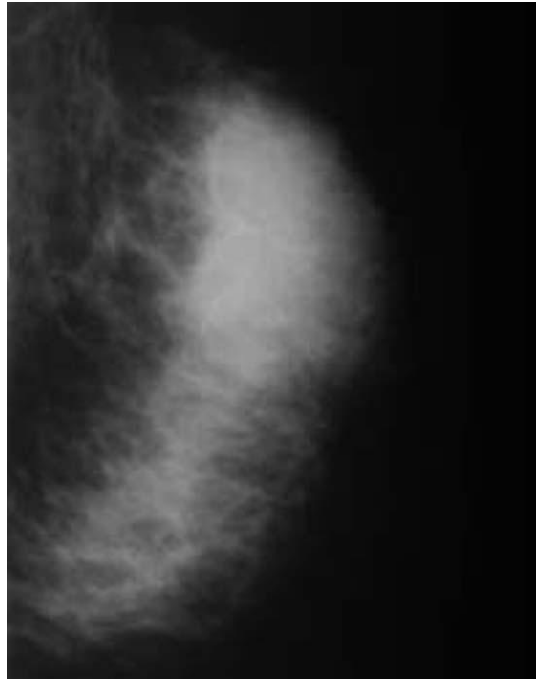


Figure 3 : mammographie oblique gauche chez une patiente de 47 ans, antécédent chez sa sœur à 48 ans, sein gauche inflammatoire avec palpation d'une masse supéro-externe et adénopathie axillaire suspecte. (27)

La radiologie du cancer du sein inflammatoire est marquée, en plus des apports du couple mammographie-échographie par une place de plus en plus

importante de la DC-IRM (dynamique) dont l'apport en matière d'évaluation de la chimiothérapie première est séduisant (28). Une corrélation est rapportée entre la taille IRM et la taille tumorale histo-pathologique, plus fiable que l'examen clinique en particulier en cas de réponses cliniques complètes (20) (29).

Le critère le plus souvent retenu en IRM reste évidemment l'épaississement cutané (fig.4). Elle peut également mettre en évidence l'extension à la peau ou à l'inverse vers le muscle pectoral parfois plus difficile à apprécier en mammographie. La présentation la plus courante est une masse infiltrante décrite par l'American College of Radiology comme de forme réticulaire (30).

Une étude récente, menée par l'Académie Radiologique, avait pour but d'identifier des caractéristiques IRM particulières aux cancers inflammatoires par rapport aux cancers du sein localement avancés qui n'étaient pas inflammatoires. Les signes suivants étaient retrouvés avec une plus grande fréquence dans les cancers inflammatoires : un œdème (cutané ou sous-cutané (81 %), péri-aréolaire (71 %), diffus (90 %), pré-pectoral (73 %), intramusculaire (42 %)), une anomalie des ligaments de Cooper sous forme d'épaississement (75 %) ou de rehaussement anormal (60 %), un épaississement de la peau (83 %) et une prise de contraste punctiforme précoce de la peau (56 %). Ce dernier signe était corrélé histologiquement à l'infiltration tumorale des vaisseaux lymphatiques cutanés (28).

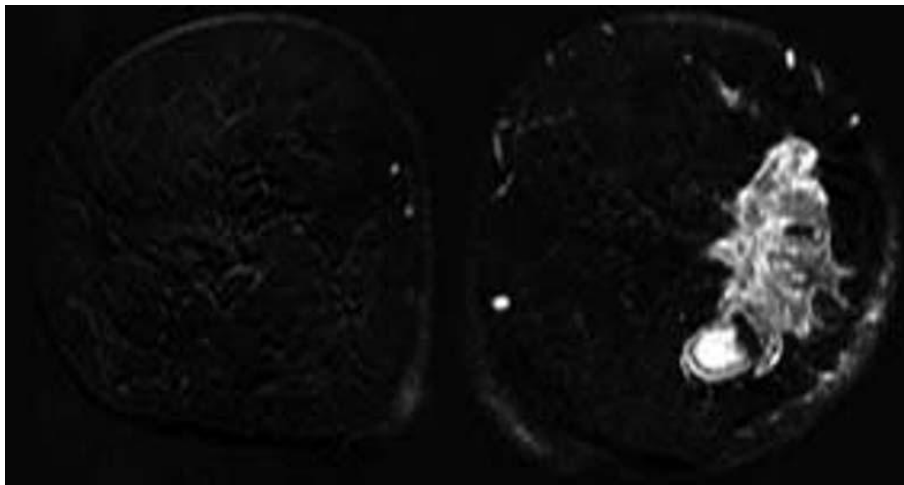
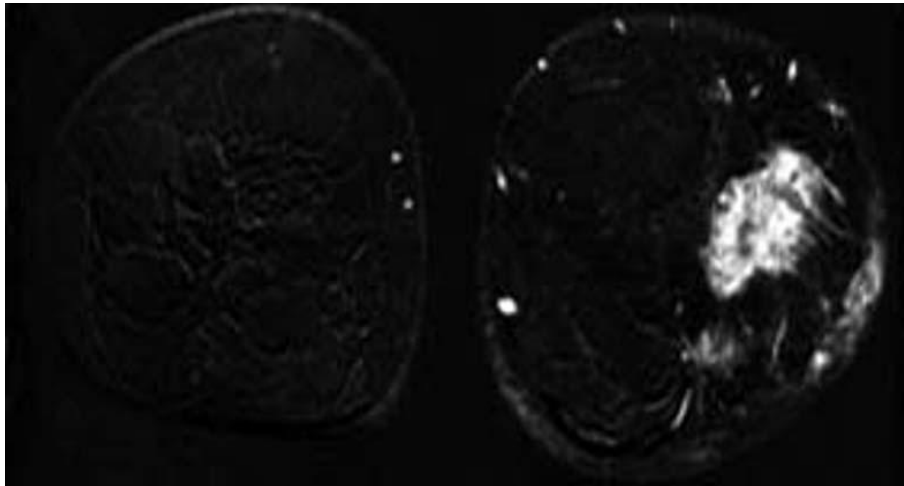


Figure 4 : IRM pré-thérapeutique chez une patiente de 40 ans ; sélection de quelques images en soustraction d'arrière en avant : épaissement cutané externe prenant le contraste après injection et mise en évidence de plusieurs masses tumorales externes (27)

Quant au PET-scan, si sa place a été établie dans plusieurs pathologies tumorales, il est en cours d'évaluation dans le cancer du sein inflammatoire,

étant donné la diminution de la spécificité par l'inflammation entraînant une augmentation de fixation.

Histologie

Sur le plan histologique, le cancer du sein inflammatoire n'est pas un sous type histologique spécifique. Les différents types histologiques habituels peuvent être présents tels que le carcinome canalaire infiltrant ou lobulaire, médullaire ou encore indifférencié. Il s'agit en général d'une tumeur peu différenciée de grade pronostique élevé.

Le CSI s'individualise par une particularité : l'embolisation précoce des structures vasculaires et lymphatiques du sein spécialement au niveau du derme ce qui expliquerait le haut potentiel métastatique de ce type de tumeur.

Ainsi le cancer du sein inflammatoire se caractérise souvent par :

- un haut grade avec un indice de Scarff Bloom Richardson de 2 ou 3 avec un index de prolifération élevé ;(31)
- des récepteurs hormonaux négatifs dans 56 à 83% des cas ; (11) (32)
- une expression de la P53 dans 30 à 69 % des cas ; (33)
- une surexpression de EGFR. (34)

Le niveau de surexpression de l'HER2neu est controversé mais il apparaît qu'il soit plus élevé dans le cancer du sein inflammatoire que dans les autres variétés de cancers mammaires (38 à 68%). (35)

L'étude par puces d'ADN (tissu micro array) a permis d'établir un « phénotype » inflammatoire associant 5 paramètres d'après Charafe-Jauffret. (36)

- E-cadhérine ≥ 300 ;
- Récepteurs hormonaux absents ;
- HER +++ ;
- MIB1>20 ;
- MUC1 cytoplasmic staining.

Bien que nommé « inflammatoire », ce type de cancer produit peu de cytokines inflammatoires (IL1, IL2 ...). (37)

Pronostic

En termes de pronostic, le cancer du sein inflammatoire représente la forme la plus agressive des cancers du sein loco régionalement avancés. Au sein de cette entité, certains paramètres ont été reconnus comme influençant le pronostic tels que les réponses clinique et histologique à la chimiothérapie, la taille tumorale, le nombre de ganglions axillaires envahis....

D'après les SOR (Standards Options Recommandations) (38):

- Les facteurs cliniques de mauvais pronostic semblent être :

- Sur la survie globale :

- un érythème diffus : la taille de l'érythème cutané initial ou secondaire est un facteur défavorable reconnu (31) (39) (40).

- des ganglions palpables : le nombre de ganglions envahis et l'atteinte ganglionnaire histologique sont un facteur péjoratif (41) (42) (43) (44).

- L'adhérence au plan profond.

- Un âge supérieur à 50 ans ; sa valeur pronostique reste controversée car à l'inverse des SOR, la série de Palangie a montré qu'un âge supérieur à 50 ans est significativement de mauvais pronostic en terme de survie (39). Dans d'autres études, l'âge n'était pas un facteur pronostique (45).

- Sur la survie sans rechute : des ganglions palpables, un érythème diffus, des LDH élevés, l'adhérence au plan profond.

- Les facteurs favorables liés au traitement chimiothérapeutique initial sur la survie : Une réponse clinique complète en fin de traitement, une régression complète de l'érythème après trois cycles de chimiothérapie.

L'obtention d'une réponse histologique complète semble être également un élément déterminant (46).

Tableau 4: Facteurs prédictifs selon les SOR : Les facteurs sont représentés de façon schématique avec un poids pronostique variable en analyse multi variée

TYPE	POIDS PRONOSTIQUE
FACTEURS CLINIQUES	
-âge jeune	+++
-pré-ménopause	++
-âge > 70 ans	++
-taille tumorale	+++
-atteinte ganglionnaire axillaire	+++
FACTEURS HISTO ET BIOLOGIQUES	
-taille tumorale	+++
-atteinte ganglionnaire histologique	+++
-nombre ganglions axillaires envahis (≥ 4)	+++
-effraction capsulaire	+/-
-grade élevé	+++
-embolie vasculaire	+++
-marges d'exérèse envahies	++
-absence de composante intracanalair	+/-
-absence de récepteurs hormonaux	+++
MARQUEURS DE PROLIFERATION ELEVES	+++

Dans la littérature, en plus des critères suscités, l'absence de reliquat tumoral après traitement chimio ou radiothérapeutique est un facteur de bon pronostic (31) (39) (40) (46) (47) (48).

La présence de récepteurs œstrogéniques est un facteur de bon pronostic ; à l'inverse l'absence de récepteurs aux œstrogènes ou à la progestérone est un facteur de mauvais pronostic (39) (47) (49).

L'existence d'embole lymphatique a une valeur pronostique discutée :

-Pour Lucas, le pronostic est équivalent, qu'il existe ou non des embolies lymphatiques dermiques (50).

-Au contraire, pour Levine, le pronostic est moins bon si les signes histologiques sont présents (51).

Signes inflammatoires	Envahissement histologique	Survie à 3 ans
-----------------------	----------------------------	----------------

cliniques	Des lymphatiques du derme	(SEER) (%)
+	-	60
-	+	52
+	+	34

Tableau 5: Survie selon la présence ou non d'embolies dermiques (51)

De nouveaux facteurs biologiques, potentiellement susceptibles d'être pronostiques dans le cancer du sein inflammatoire, sont étudiés en immunohistochimie :

- P53 : Le gène suppresseur de tumeur p53 est localisé sur le bras court du chromosome 17. Les mutations de ce gène ont été trouvées dans 13 et 49% de cas de cancers du sein (52). Des études ont montré que la surexpression de la protéine liée au gène p53 ou une mutation au niveau de p53 entraînait chez ces patients un risque relatif de décès de 8,6 par rapport aux patients sans anomalie du gène p53 et ce indépendamment du statut des récepteurs hormonaux. Il a été également retrouvé que les tumeurs inflammatoires présentant des mutations de p53 étaient plus

volumineuses et plus fréquemment métastatiques au moment du diagnostic (53).

- HER2Neu et EGF Récepteur : La famille ErbB est une famille de récepteurs tyrosine kinase (TYPE I) qui comprend 4 membres : HER 1 ou EGFR, HER2Neu ou c-erbB-2, HER 3 et HER 4. Ce sont des médiateurs importants de la croissance, de la différenciation et de la survie cellulaire.

Peu d'études se sont intéressées à l'expression de HER2Neu (localisé sur le chromosome 17q21) et de EGFR (situé sur le chromosome 7) dans les cancers du sein inflammatoires. Dans les travaux de Guerin et al, les auteurs ont étudiés la structure et l'expression de ces deux gènes dans 221 cas de cancers du sein inflammatoires et non inflammatoires : Dans les cancers inflammatoires, la surexpression de c-erbB-2 n'était corrélée ni avec l'absence de récepteurs hormonaux ni avec le grade histologique. Les transcrits EGFR étaient détectés dans 46% des tumeurs et observés plus fréquemment dans les cancers inflammatoires que dans les non inflammatoires. Ces deux gènes étaient indépendamment activés dans les cancers non inflammatoires, en contraste avec les cancers inflammatoires dans lesquels les gènes activés étaient négativement corrélés, suggérant que ces deux gènes jouent des rôles différents dans les cancers du sein inflammatoires et non inflammatoires (54).

-E-cadhérine : Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire qui médie l'adhésion épithéliale cellule-cellule. La diminution ou la perte de son expression a été associée avec l'invasion, les métastases et un mauvais pronostic dans plusieurs types de tumeurs malignes humaines : estomac,

vessie ... (55). Pour ce qui est du cancer du sein inflammatoire, des études récentes ont mis en évidence une surexpression de cette molécule (56) (57).

Van den Eynden et al ont étudié le profil immuno-histochimique de 34 tumeurs du sein inflammatoires et l'ont comparé à une série témoin de 41 tumeurs non inflammatoires. Ils ont confirmé la surexpression de E-cadhérine, HER2 et p53 ainsi que l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (58).

Traitement

Le traitement du cancer du sein inflammatoire n'est pas tout à fait consensuel, mais il est admis que la chirurgie seule, n'est pas un traitement suffisant ; l'incidence de rechute locale dans ce cas-là serait de plus de 50% et la survie à 5 ans de 3%. Cependant, pour certains auteurs, la chirurgie permet d'augmenter le contrôle local grâce à une mastectomie qui permettra d'apprécier les taux de réponse pathologique à la chimiothérapie par rapport aux taux de réponse clinique.

La radiothérapie seule donne également des résultats décevants avec une médiane de survie de 4 à 33 mois et un taux de survie globale à 5 ans inférieur à 10%.

L'association chirurgie et radiothérapie a permis d'améliorer la survie sans rechute mais pas la survie globale puisque cette dernière ne dépasse pas 20 % à 5 ans.

L'incorporation de la chimiothérapie néo-adjuvante dans l'arsenal thérapeutique a permis d'atteindre un taux de survie à 5ans de 30 à 50%.

Actuellement, une chimiothérapie première à base d'anthracyclines est incontournable. (Tableau 6)

La place des taxanes n'est quant à elle pas réellement définie par les essais thérapeutiques de même que celle des thérapies ciblées (trastuzumab, bevacizumab, lapatinib...). (10)

Tableau 6 : Analyse des essais thérapeutiques d'après Yang et al (59)

Auteurs (année de publication)	Nombre de patients et type de cancer	Chimio-thérapie Néo-adjuvante	Taux de réponse	Survie médiane	Survie à 5 ans
De Boer et al. (2000)	54 CSI	Bolus EC+ FU perfusion	RO : 79%	23 mois	SSM : 11% SG : 29%
Cristofanilli et al. (2001)	44 CSI	28 FEC, 16 avec T	RO : 81%	46 mois	ND
Harris et al. (2003)	54 CSI	CAM/CAF	pCR : 30%	62 mois	SG : 56% SSR : 49%
Baldini et al. (2004)	68 CSI	Néoadjuvant/ Adjuvant à base d'anthra- cyclines	ND	SG : 4 ans	SG : 54% SSM : 29%

Cristofanilli et al. (2004)	240 CSI	FAC vs FAC+T	RO : 74% vs 82%	SG : 32 vs 54 mois (p=0,03)	ND
Low et al. (2004)	107 CSLA (46 CSI)	CAM+/-FU, +/- tam, œstrogènes	ND	SSE : 2,3 ans SG : 3,8 ans	SSE 10 ans : 24% SG 10 ans : 26%
Hurley et al. (2005)	44 HER-2-Neu négatif CSI/CSLA	Docétaxel/ carboplatine	RO : 91%	ND	ND
Evans et al. (2005)	363 CSLA (53 CSI)	AC vs AD	RO : 61% vs 71% (p=0,06%)	ND	ND

CSLA = cancer du sein localement avancé ; ND=non disponible ; pCR=réponse pathologique complète ; RO=réponse objective ; SG=survie globale ; SSE=survie sans événements ; SSM=survie sans métastases ;

AC=doxorubicine/cyclophosphamide ; AD=doxorubicine/docétaxel ;
FAC/CAF=cyclophosphamide/doxorubicine/5-fluorouracile ;
CAM=cyclophosphamide/doxorubicine/5-méthotrexate ;
EC=épirubicine/cyclophosphamide ;
FEC=5fluorouracile/épirubicine/cyclophosphamide ; FU : 5-fluorouracile ;
T=paclitaxel ; tam=tamoxifène.

II BUT

L'objectif primaire est :

Etudier les facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie pour les cancers du sein inflammatoires suivis à l'institut national d'oncologie.

Les objectifs secondaires sont :

- Etudier les caractéristiques épidémiologiques du cancer du sein inflammatoire à l'INO.
- Etudier les caractéristiques anatomopathologiques à l'INO.
- Evaluer la survie sans maladie.

III. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant colligé tous les cancers du sein inflammatoires non métastatiques suivis à l'INO entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2005.

Les critères d'inclusion sont :

- Cancer du sein inflammatoire avec diagnostic histologique de cancer.
- Caractère inflammatoire du cancer retenu sur les paramètres cliniques (critères de l'AJCC)
- Cancer traité par chimiothérapie
- Absence de localisations secondaires à distance sur le bilan d'extension disponible.
- Age des patientes >18 ans

Les critères de « non inclusion » sont :

- La présence de métastases
- Le caractère non exploitable du dossier médical (informations insuffisantes)

Les données ont été recueillies au fur et à mesure sur une fiche de saisie manuscrite puis reportées sur un logiciel de saisie de données (Excel).

Les données recueillies sont :

- Identité :

- Nom et prénom
- Numéro de dossier
- Age au moment du diagnostic

- Statut hormonal

- Antécédents personnels (facteurs de risque de cancer du sein) et familiaux.
- Les caractéristiques cliniques (siège, délai diagnostique, stade TNM ...)
- Les caractéristiques histologiques (type histologique, grade SBR, récepteurs hormonaux, statut Her2neu)
- Les stratégies thérapeutiques : chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie et différentes associations
- La réponse clinique (selon les critères de RECIST), radiologique et histologique.

La seconde partie a consisté en une étude statistique univariée utilisant le χ^2 test et les tests de corrélation concernant la réponse à la chimiothérapie et la survie.

IV RESULTATS

A- Résultats épidémiologiques

Entre le 1^{er} Janvier 2003 et le 31 Décembre 2005, 2770 cancers du sein ont été diagnostiqués à l'institut national d'oncologie dont 149 cancers sont de type inflammatoire soit 5,3%. 111 patientes présentaient un cancer du sein inflammatoire inaugural non métastatique d'emblée (74 ,5%).

B- Caractéristiques cliniques

L'âge médian de la population est de 50 ans (extrêmes : 29 ans – 70 ans).

En ce qui concerne la localisation de la tumeur, 56 cancers ont été retrouvés au niveau du sein gauche et 53 au niveau du sein droit. Deux de nos patientes avaient un cancer bilatéral.

Le délai diagnostique médian était de 4 mois (1 mois – 24 mois).

L'envahissement ganglionnaire était confiné chez 80 patientes (N1 et N2), 14 patientes avaient un envahissement sus-claviculaire homolatéral (N3) et 17 patientes n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire (N0) (tableau 7).

Stade N	Patientes (n)	(%)
N0	17	15.3%
N1	39	35.1%
N2	41	36.9%
N3	14	12.7%

Tableau 7: Répartition des patientes selon le statut ganglionnaire initial.

C- Caractéristiques histo-pathologiques

En termes de type histologique, les carcinomes canaux infiltrants (CCI) prédominaient largement : 90%.

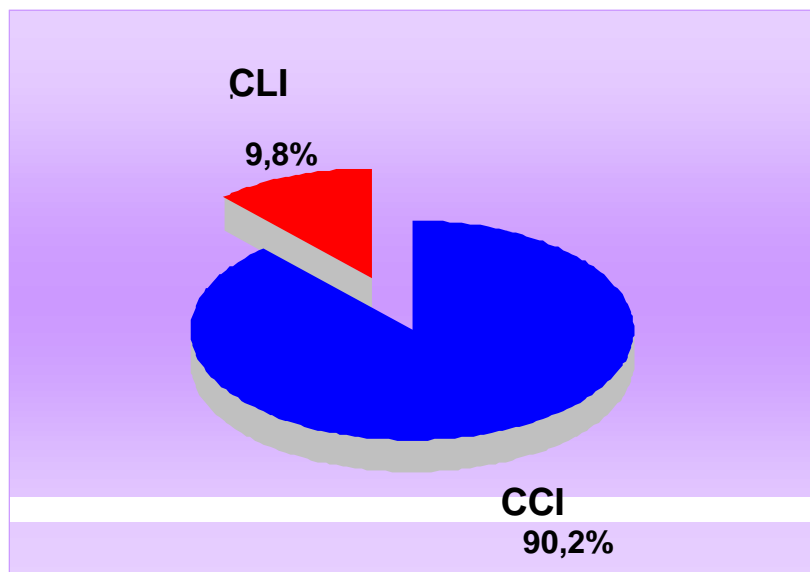


Figure 5 : Répartition des patientes en fonction du type histologique

Les embolies vasculaires tumorales ont pu être déterminées lorsque bien sûr une biopsie cutanée avait pu être réalisée ; Les modifications sont représentées par un épaississement anormal du collagène du derme réticulaire associé à de l'œdème, une dilatation lymphatique et des remaniements inflammatoires péri-vasculaires.

Chez les 12 patientes qui ont bénéficié d'une biopsie cutanée, toutes présentaient des embolies vasculaires.

Un grade histologique élevé (SBR III) est retrouvé très fréquemment, représentant 60% des grades histologiques évalués.

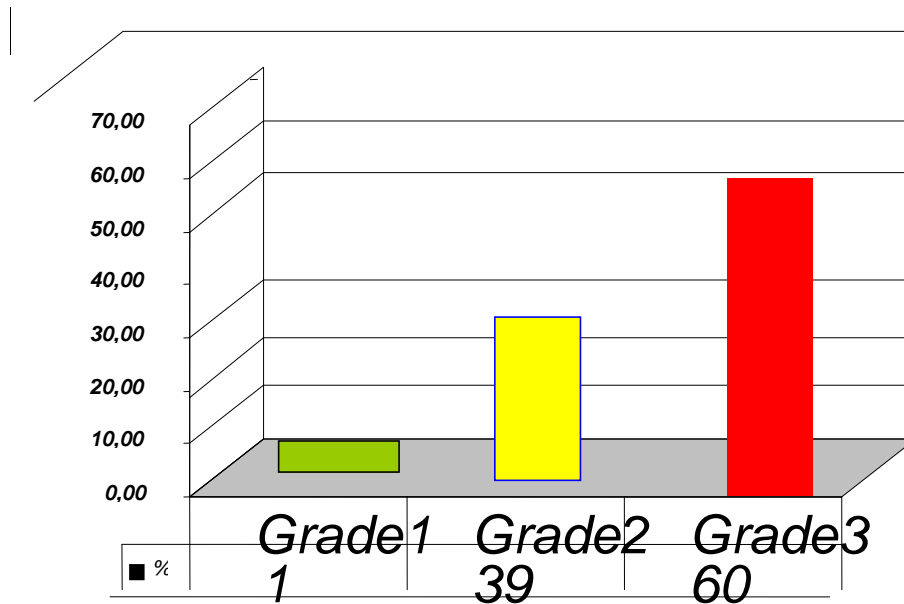


Figure 6 : Répartition des malades selon le grade histo-pronostique

De même, les récepteurs hormonaux étaient le plus souvent négatifs : 55% des patientes avaient des récepteurs hormonaux négatifs contre 45% positifs.

La recherche de la surexpression de l'HER2Neu par immuno-histochimie n'a été réalisée que chez 2 de nos patientes. Cette recherche s'est révélée positive chez une malade et négative chez la deuxième.

Les autres paramètres de biologie moléculaire : P53, E-cadherine... n'ont pas été exploités.

D- Données thérapeutiques

1/ Stratégies thérapeutiques

Les modalités thérapeutiques les plus utilisées pour le cancer du sein inflammatoire non métastatique sont :

- Une chimiothérapie néo adjuvante puis chirurgie et radiothérapie +/- hormonothérapie.
- Une chimiothérapie puis radiothérapie concomitante.
- Une chimiothérapie exclusive dans le cas d'une progression sous traitement.

Les données sur les traitements administrés à nos patientes sont comme suit :

Tableau 8 : Protocoles de chimiothérapie administrés à nos patientes

Protocole	Composition	Nombre de Patientes
AC60	Adriamycine 60 mg/m ² Cyclophosphamide 600 mg/m ² Toutes les trois semaines	99
FEC 100	5 Fu 500 mg/m ² Epirubicine 100 mg/m ² Cyclophosphamide 500 mg/m ² Toutes les trois semaines	7
3 AC60 + Docetaxel	AC60: voir plus haut Docetaxel 100 mg/m ² Toutes les trois semaines pendant trois cycles	2
3 AC60 + paclitaxel	AC60: voir plus haut Paclitaxel 175 mg/m ² Toutes les trois semaines pendant trois cycles	1
AT	Adriamycine 50 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² Toutes les trois semaines	2

2/ Résultats en terme de réponse

Toutes les patientes ayant reçu le protocole AC60 ont pu être évaluées. La réponse au traitement était évaluée sur l'examen clinique, prenant en compte les signes inflammatoires, le volume tumoral et l'état ganglionnaire.

On a pu noter une disparition de l'inflammation chez 61% de nos patientes.

Pour la réponse tumorale, elle a été classée selon les critères de RECIST :

Réponse clinique complète	1%
Réponse partielle	53,1%
Stabilisation	38 ,6%
Progression	7,3%

Tableau 9 : Réponse tumorale selon les critères de RECIST

La réponse clinique ganglionnaire a été appréciée chez seulement 20 de nos patientes ; Chez 3 d'entre elles la réponse ganglionnaire a été positive.

Pour ce qui est de la réponse histologique, l'évaluation sur pièce opératoire a été réalisée chez toutes les patientes opérées, soit 65 femmes. Toutes ont bénéficié d'une mastectomie totale.

Aucune malade de notre série n'a eu une réponse pathologique complète.

3/ Résultats en terme de survie

La survie globale définit le nombre de patientes vivantes quelles soient en rechute ou non. Pour les patientes traitées par AC60, la survie globale à 3 ans était de 11,71% (13 patientes). Pour ce qui est des protocoles « AT » et « 3AC60+Docetaxel », la survie globale à 3 ans était nulle. Par contre, on a retrouvé une survivante parmi les sept patientes qui avaient reçu le protocole « FEC » et une autre parmi celles ayant reçues le protocole « 3AC60 + Paclitaxel »

4/ Détermination des facteurs prédictifs et pronostiques

Concernant la recherche de facteurs prédictifs de réponse à l'AC60 et pronostiques (corrélés à un meilleur taux de survie à 3 ans), ils ont été recherchés grâce au chi 2test selon un mode uni varié.

Les paramètres testés pour la prédiction de réponse sont l'âge, le grade SBR, le statut hormonal et l'envahissement ganglionnaire.

Les paramètres ayant un p significatif avec une meilleure réponse clinique, selon les tests de corrélation statistiques utilisés, sont :

- le grade SBR ($p < 0,01$)
- les récepteurs hormonaux négatifs ($p < 0,05$)
- le statut ganglionnaire clinique négatif ($p < 0,05$)

Tandis que pour la survie à 3 ans, les mêmes paramètres furent testés avec un p significatif pour la réponse à la chimiothérapie initiale ($<0,05$), la combinaison thérapeutique multimodale ($<0,05$) et le statut ganglionnaire négatif ($< 0,01$).

V- ANALYSE ET DISCUSSION

A- Discussion générale

Le cancer du sein inflammatoire est une forme rare de néoplasie mammaire et est considéré comme sa forme la plus létale.

Il représente en effet 2% des cancers du sein dans les pays occidentaux (8) (25), mais 7% des causes de décès par cancer (3).Le CSI est plus fréquent en Afrique du nord (en Tunisie, environ 50% des cancers du sein sont décrits comme des cancers inflammatoires) et touche 10% de la population noire (60).

Son diagnostic est avant tout clinique. On distingue deux types de cancers du sein inflammatoires «vrais» : le cancer avec inflammation et œdème, une tumeur mal limitée avec des adénopathies axillaires et des emboles dermiques (1/2 à 1/3 des cas),et les mastites inflammatoires marquées par un sein globalement inflammatoire mais sans tumeur palpable.

Les critères radiologiques du CSI ont varié tout autant que la clinique. La composante inflammatoire est néanmoins restée l'élément principal. Bien qu'elle ne soit pas indispensable, l'imagerie joue un rôle important dans la prise en charge des cancers du sein inflammatoires : caractéristiques d'une tumeur palpée, surveillance des sites de dissémination potentiels (adénopathies axillaires, contro-latéralisation, métastase à distance) et évaluation de la réponse au traitement.

Le diagnostic de malignité peut être évoqué devant les signes cliniques, mais seule l'histologie confirme ce diagnostic. En pratique, l'examen de première intention est actuellement la biopsie stéréotaxique sous repérage échographique

voire mammographique, la ponction cytologique et la biopsie cutanée; cette dernière n'est pas reconnue comme le geste indispensable à la confirmation histologique ; la notion d'emboles lymphatiques dermiques signe le diagnostic mais leur présence n'est pas obligatoire pour le diagnostic de CSI.

La décision thérapeutique est réalisée de façon collégiale après confirmation du diagnostic et réalisation d'un bilan d'extension permettant de différencier les tumeurs locorégionales des cancers métastatiques. La survie a été améliorée par l'utilisation de la chimiothérapie néo-adjuvante associée à un traitement locorégional (chirurgie et /ou radiothérapie), avec une médiane de survie pouvant atteindre 40 à 50 mois. (45) (47) (61).

B- Discussion de la série

L'institut national d'oncologie de Rabat représente le plus grand centre de recrutement dans notre pays. 900 cas de cancers du sein sont diagnostiqués chaque année. Le CSI représente 5,3% de tous les cancers du sein ce qui est légèrement supérieur aux dernières données publiées par le SEER (2%) (8), mais beaucoup moins important que les données tunisiennes où environ 50% des cancers du sein sont des cancers inflammatoires (75). Les patientes métastatiques d'emblée ont été rigoureusement exclues de notre étude. Dans cette série, 25,5% des malades étaient métastatiques d'emblée, ce qui est conforme aux données de la littérature (11) (62). Ces résultats confirment le haut pouvoir métastatique de ces tumeurs.

En terme d'âge, notre population est relativement jeune (âge médian 50 ans), puisque dans les séries récemment publiées par le SEER (57 ans à 58,8 ans) (8) (9).

La majorité de nos patientes présentaient un envahissement ganglionnaire cliniquement décelable (84,7%), ce qui rejoint les données connues (80% à 87%) (31) (63).

Dans la littérature comme dans notre série, le type canalaire infiltrant était largement représenté (90,2%) (63) (64). Cette répartition des types histologiques est la même que pour les cancers du sein non inflammatoires (11).

Les cancers du sein inflammatoires sont généralement décrits comme de grade SBR élevé. La fréquence des grades III varie 44 à 75% dans les différentes études de la littérature (45) (64), et est de 60% dans notre série.

Par ailleurs, des récepteurs hormonaux négatifs semblent plus fréquents. Delarue et al ont rapporté que 48% des cancers du sein inflammatoires avaient des récepteurs négatifs (65). Dans une petite série, Harvey et al ont rapporté que 69% des tumeurs inflammatoires avaient des RE négatifs (66). Quant à Kokal et al, ils notaient également une plus faible incidence de RE positifs parmi les CSI comparée aux cancers du sein localement avancés (67). Nous retrouvons cette notion dans notre série : environ 55% des tumeurs présentaient des récepteurs hormonaux négatifs.

L'incidence élevée de la surexpression de l'oncogène Her2Neu (32 à 60%) a été notée dans certaines études (36) (68) (69) (70), et infirmée par d'autres (71) (72). Ce paramètre ne saurait être significatif dans notre étude vue que sa recherche n'a pu se faire que chez 2 de nos patientes.

Généralement, la pratique systématique de la biopsie cutanée n'est pas consensuelle, et lorsqu'elle est pratiquée, la détection des emboles lymphatiques est fortement conditionnée par la méthodologie anatomopathologique. En effet, d'après Bonnier et al, en pratique standard, 60% des emboles dermiques peuvent être retrouvés pour 72% après coupes sériées (64). La biopsie cutanée n'a été réalisée que chez 12 de nos patientes et toutes avaient des emboles dermiques positifs. Mais pour la majorité des auteurs, une biopsie cutanée négative n'écarte pas le diagnostic de CSI. Testée en analyse uni factorielle ou multifactorielle, la valeur pronostique de ce caractère histologique n'émerge pas sur la survie globale ou la survie sans rechute (10).

La stratégie thérapeutique adoptée dans notre série associait une chimiothérapie néo adjuvante suivie d'un geste chirurgical radical puis d'une

thérapie adjuvante : radiothérapie ou chimiothérapie ; l'hormonothérapie adjuvante, n'étant envisagée qu'en cas de positivité des récepteurs hormonaux.

Nos résultats en termes de survie sont en retrait par rapport à ceux retrouvés dans les différentes études occidentales mais connaissent tout de même une nette amélioration.

L'intérêt de l'étude des facteurs prédictifs de réponse et des facteurs pronostics (corrélés à la survie) réside dans l'individualisation de sous groupes distincts au sein des femmes porteuses d'IBC et idéalement d'adapter le traitement en fonction de chaque groupe. Néanmoins, en pratique, en ce qui concerne l'IBC le pronostic est très réservé quelques soient les paramètres cliniques ou biologiques.

Nous avons réalisé deux analyses statistiques de type uni varié qui permettent en générale d'individualiser les facteurs prédictifs ou pronostiques mais n'écartent pas les biais contrairement aux analyses multi variées de conduite plus difficile.

Les tests statistiques ont été appliqués uniquement aux patientes ayant reçus le protocole AC60, quant aux autres, notamment celles ayant reçues des taxanes, elles sont peu nombreuses pour pouvoir faire l'objet d'analyses statistiques indépendantes. A contrario, les inclure dans l'analyse avec celles ayant reçus uniquement l'AC60 aurait pu fausser les résultats.

Ainsi, nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature puisque les tumeurs de haut grade avec un statut hormonal négatif répondent mieux à la chimiothérapie à base d'anthracyclines. Malheureusement, la recherche du statut HER2neu n'était pas systématique durant la période allant de 2003 à 2005.

Le statut N- ressort également comme facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie à base d'anthracyclines mais ce paramètre, en particulier, est à prendre avec précaution en raison des nombreux biais possibles (définition clinique du statut ganglionnaire).

Les tests de corrélation basés sur le chi2test, supposent que les patientes répondeuses à la chimiothérapie première puis recevant un traitement local ainsi que celles qui sont N-, ont plus de probabilités d'être longues survivantes. Là encore, les paramètres sont difficiles à analyser ; il est effectivement évident que les tumeurs localisées opérables ont un pronostic meilleur que les tumeurs locorégionalement avancées inopérables ou réfractaires à la chimiothérapie d'induction, mais seule une analyse multi-variée tenant compte de tous les paramètres clinico biologiques y compris le statut HER permettrait de définir les facteurs pronostiques indépendants. De plus, l'identification de sous groupes pronostiques n'a actuellement pas de conséquence en pratique sur les choix thérapeutiques.

Nous avons été limités par le caractère rétrospectif de l'étude entraînant un caractère non exhaustif dans le recueil des données par manque d'informations écrites.

VI- CONCLUSION

Le cancer du sein inflammatoire est une forme grave des tumeurs mammaires, son diagnostic est avant tout clinique ; Sa définition clinique est soumise à la subjectivité du clinicien. Les emboles dermiques signent le diagnostic mais ne sont pas toujours retrouvés et recherchés.

Les différentes études ne déterminent pas la combinaison thérapeutique la plus efficace mais toutes soulignent la nécessité d'une approche multidisciplinaire associant une chimiothérapie néo adjuvante visant à réduire la masse tumorale, atténuer les signes inflammatoires et éviter une dissémination métastatique d'emblée suivie d'un traitement loco régional ; les études semblent appuyer l'intérêt d'associer une mastectomie totale et une radiothérapie pour les patientes en réponse objective après chimiothérapie.

La découverte de nouveaux facteurs pronostiques, la recherche de facteurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie ainsi qu'une meilleure connaissance biologique de la maladie permettront l'adaptation des choix thérapeutiques néo-adjuvants et adjuvants.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Inflammatory carcinoma of the breast : A report of twenty-eight (28) cases from the breast clinic of Memorial Hospital
Lee B, Tannenbaum N.
Surg. Gynecol. Obstet.1924 ; 39 ; 580-95.

(2) Inflammatory breast cancer.
Pasta V, Mitri F, Amabile MI, Picardi N.
Ann Ital Chir. 2006 May-Jun;77(3):275-9

(3) Epidemiology of Inflammatory Breast Cancer (IBC)
William F, Anderson, Catherine Schairer, Chen BE, KW Hance, PH Levine
Breast Disease 2005-2006 ; 22 : 9-23. Review

(4) The epidemiology of inflammatory breast cancer.
Levine PH, Veneroso C.
Semin Oncol. 2008 Feb;35(1):11-6. Review

(5) Breast cancer in Tunisia: clinical and epidemiological study]
Maalej M, Frikha H, Ben Salem S, Daoud J, Bouaouina N, Ben Abdallah M, Ben Romdhane K.
Bull Cancer. 1999 Mar;86(3):302-6. French

(6) Inflammatory breast cancer in Tunisia: reassessment of incidence and clinicopathological features.
Boussen H, Bouzaïene H, Ben Hassouna J, Gamoudi A, Benna F, Rahal K.
Semin Oncol. 2008 Feb;35(1):17-24

(7) Breast cancer in Arabic women.
Hoogstraten B, Gad-El-Mawla N, Hamsa MR, Abdelaziz I, Omar Y.
Oncology. 1982;39(3):134-9.

(8) Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology and end results program at the National Cancer Institute.
Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH.
J Natl Cancer Inst. 2005 Jul 6; 97(13):966-75.

(9) Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology and end results program of the National Cancer Institute, 1975-1992.
Chang S, Parker SL, Pham T, Budzar AU, Hursting SD.
Cancer; 1998 Jun 15; 82 (12): 2366-72.

(10) Cancer du sein

Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie Saint-Paul-de-Vence 18-20 Janvier 2007

Namer M., Gligorov J., Hacry M., Serin D., Spielmann M., Hery M.

(11) Inflammatory breast cancer : a review

Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G.

J Clin Oncol.1992 Jun; 10(6): 1014-24

(12) Treatment of locally advanced breast cancer without mastectomy: 5- and 10-years results of 135 tumours larger than 5 centimeters treated by external beam therapy, brachytherapy and neoadjuvant chemotherapy.

Baillet F, Rozec C, Ucla L et al

Ann NY Acad Sci 1993; 698: 264-70

(13) Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation

Brun B, Otmezguine Y, Feuilhade F et al

Cancer 1988; 61: 1096-103

(14) Increased incidence of mouse mammary tumor virus-related antigen in Tunisian patients with breast cancer.

Levine PH, Mesa-Tejada R, Keydar I, Tabbane F, Spiegelman S, Mourali N.

Int J Cancer. 1984 Mar 15;33(3):305

(15) Inflammatory breast cancers in Tunisia and France show similar immunophenotypes.

Charafe-Jauffret E, Mrad K, Intidhar Labidi S, Ben Hamida A, Ben Romdhane K, Ben Abdallah M, Ginestier C, Esterni B, Birnbaum D, Ben Ayed F, Xerri L, Viens P, Mezlini A, Jacquemier J.

Breast. 2007 Aug; 16(4):352-8. Epub 2007 Mar 13

(16) Breast in: AJCC cancer staging handbook (ed 6).

Greene FL, Page DL, Fleming ID et al.

New York NY Springer (2002); 255-81

- (17) The physiology of the breast as it concerns the clinician.
Haagensen CD
Am J Obstet Gynecol (1971) 109: 206-9
- (18) Inflammatory carcinoma. Diseases of the breast.
Haagensen CD
Philadelphia: WB. Saunders company 1971; 576-84
- (19) New TNM classification of breast tumours
Czemi G., Kulka J.
Orv Hetil, 2003; 144:1563-8
- (20) MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus
inflammatory carcinoma and follow-up
Rieber A.
J Comput Assist Tomogr 21(1) (Jan-Feb1997), 128-132
- (21) Role of magnetic resonance imaging in inflammatory carcinoma of the
breast.
Belli P.
Rays 27(4) (Oct-Dec 2002), 299-305
- (22) The Institut's contribution to the definition of factors guiding the choice of
treatment: Phase I development: treatment of malignant breast tumours. In:
Recent Results in Cancer Research.
Denoix P (ed 1970) Springer-Verlag: Berlin p 3-11
- (23) Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical
and pathological findings in 142 cases.
Günhan-Bilgen I, Üstün EE, Memis A.
Radiology 2002; 223: 829-38
- (24) Imaging in inflammatory breast carcinoma.
Chow CK.
Breast disease 2005-2006; 22: 45-54
- (25) Inflammatory breast cancer: imaging findings
K.W.Lee.
Clin Imaging 29(1) (Jan-Feb 2005), 22-25

- (26) Mammographic patterns of inflammatory breast carcinoma: a retrospective study of 92 cases.
Tardivon AA, Viala J, Corvellec Rudelli A, Guinebretiere JM, Vanel D.
Eur J Radiol. 1997 Feb; 24(2): 124-30
- (27) Imagerie des cancers du sein inflammatoires
Féger C, Leconte I, Fellah L.
Imagerie de la femme 2006; 16: 181-190
- (28) Inflammatory breast carcinoma in magnetic resonance imaging: a comparison with locally advanced breast cancer.
Renz DM, Baltzer PAT, Böttcher J, Thaher F, Gajda M, Camara O, et al.
Acad Radiol 2008; 15:209-21
- (29) Breast MRI for monitoring response of primary breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy
Rieber A
Eur Radiol 12(7) (Jul 2002), 1711-1719
- (30) American college of Radiology BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) atlas.
- (31) Inflammatory breast cancer. Determination of prognostic factors by univariate and multivariate analysis.
Chevalier B, Asselain B, Kunlin A, Veyret C, Bastit P, Graig Y.
Cancer 1987 60: 897-902
- (32) Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma
Riou G., Le MG, Travagli JP et al.
J Natl Cancer Inst (1993); 85:1765-7
- (33) Inflammatory breast carcinoma: towards molecular characterization?
Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Ginestier C et al.
Ann Pathol 23: 564-9

- (34) Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: prognostic significance.
Guerin M, Gabillot M, Mathieu MC et al.
(1989). Int J Cancer 43: 201-8
- (35) Update on inflammatory breast cancer.
Lerebours F, Bieche I, Lidereau R.
Breast Cancer Res (2005); 7:52-8
- (36) Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an "inflammatory signature"
Charafe-Jauffret E, Tarpin C, Bardou VJ, Bertucci F, Ginestier C, Braud AC, Puig B, Geneix J, Hassoun J, Bimbaum D, Jacquemier J, Viens P.
J Pathol (2004); 202: 265-73
- (37) Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants.
Kleer CG, Van Golen KL, Merajver SD
Breast Cancer Res (2000); 2: 423-9
- (38) Standards, Options, Recommendations. FNLCC 1998, cancers du sein non métastatiques, p 293-304.
- (39) Prognosis factors in inflammatory breast cancer and therapeutic implications.
Palangie T, Mosseri V, Mihura J, Campana F, Beuzeboc T, Dorval T, Garcia-Giralt E, Jouve M, Scholl S, Asselain B, Pouillard P.
Eur J Cancer 1994; 30A (7): 921-927
- (40) Therapeutic strategies in inflammatory breast carcinoma based on prognostic factors
Rouesse J, Friedman S, Mouriesse H, Sarrazin D, Spielmann M.
Breast Cancer Research and Treatment 1990; 16: 15-22
- (41) Facteurs de risques métastatiques des cancers du sein. Les acquis à propos d'une série de 4591 malades.
Bonichon F, Durand M, Avril A, Trojani M, Dilhuydy MH, Mauriac I et al.
Cancer du sein: Définition du risque métastatique, bilan des thérapeutiques adjuvantes; 1987: 3-11

(42) Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24740 breast cases.

Carter CI, Allen C, Henson DE.
Cancer 1989; 63(1): 181-187.

(43) Les facteurs cliniques de pronostic dans le cancer du sein: étude rétrospective de 5609 cas.

Garbay JR, Hacène K, Tubiana-hulin M, Yacoub S, Rouëssé J.
Bull Cancer 1994; 81: 1078-1084.

(44) Relationship among outcome, stage of disease and histologic grade for 22616 cases of breast cancer: the basis for a prognostic index.

Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M.
Cancer 1991; 68(10): 2142-2149.

(45) Results of initial doxorubicin, 5-fluorouracil and cyclophosphamide combination chemotherapy for inflammatory carcinoma of the breast.

Maloisel F, Dufour D, Bergerat JP, Herbrecht R, Duclos B, Boilletot A, Giron C, Jaeck D, Haennel P, Jung G, Oberling F
Cancer 1990; 65(4): p.851-5.

(46) Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer.

Feldman L.D, Hortobagyi GN, Budzar AU, Ames FC, Blumenschein GR.
Cancer Research 1986; 46: p.2578-81

(47) Prognostic factors in inflammatory breast cancer. Univariate and multivariate analysis.

Fields JN, Kuske R, Perez A, Fineberg B, Bartlett N.
Cancer 1989; 63: 1225-1232.

(48) The center H. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer.

Combined modality approach in 178 patients.
Chevallier B, Bastit P, Graic Y, Menard JF, Dauce JP, Julien JP, Clavier A.
Br J Cancer 1993; 67: 594-601.

(49) Inflammatory breast cancer: pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate.

Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Huterloup P.
Am J Clin Oncol 1993; 16: 223-228.

(50) Inflammatory carcinoma of the breast.
Lucas FV, Perez-Mesa C.
Cancer 1978; 41: 1595-1605.

(51) Inflammatory breast cancer: the experience of the surveillance, epidemiology, end results (SEER) program.
Levine PH, Steinhom SC, Ries LG, Aron JL.
J Natl Cancer Inst 1985; 74: 291-297.

(52) c-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer.
Muss HB et al.
N Engl J Med, 1994. 330 (18): p. 1260-6.

(53) Poor prognosis of p53 gene mutation and nuclear overexpression of p53 protein in inflammatory breast carcinoma.
Riou G. et al.
J Natl Cancer Inst, 1993. 85(21): p. 1765-7.

(54) Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: prognostic significance.
Guerin M. et al.
Int J Cancer, 1989. 43(2): p. 201-8.

(55) Altered expression of E-cadherin in breast cancer. patterns, mechanisms and clinical significance.
Asgeirsson KS et al.
Eur J Cancer, 2000.36(9): p. 1098-106.

(56) Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer.
Kleer CG et al.
Mod Pathol, 2001. 14(5): p.458-64.

(57) An intact overexpressed E-cadherin/alpha, beta-catenin axis characterizes the lymphovascular emboli of inflammatory breast carcinoma.
Tomlinson JS, Alpaugh ML and Barsky SH.
Cancer Res, 2001.61(13): p.5231-41.

(58) Validation of a tissue microarray to study differential protein expression in inflammatory and non-inflammatory breast cancer.

Van den Eynden CG, Van der Auwera I, Van Laere S et al
Breast Cancer Res Treat 2004; 85: 13-22.

(59) Systemic Treatments for Inflammatory Breast Cancer.

Yang CH, Cristofanilli M.
Breast Diseases 2005, 2006; 22: 55-65.

(60) Inflammatory symptoms in breast cancer. Correlations with growth rate, clinicopathologic variables and evolution.

Tabbane F, Bahi J, Rahal K, El May A, Riahi M, Cammoun M, et al.
Cancer 1989; 64 (10):2081.

(61) Treatment of patients with inflammatory breast cancer. «Important advances in oncology».

Swain SM, Lippman ME
Lippincott ed 1989; Chapter 7 129-150

(62) Population-based statistics for women diagnosed with inflammatory breast cancer (United States).

P.A.Wingo, P.M.Jamison, J.L.Young and P. Gargiullo.
Cancer Causes Control.2004 Apr;15(3):321-8

(63) First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer :toxicity and response (PEGASE 02 trial).

Viens P, Palangie T, Janvier M, Fabbro M, Roche H, Delozier T, Labat JP, Linassier C, Audhuy B, Feuilhade F, Costa B, Delva R, Cure H, Rousseau F, Guillot A, Mousseau M, Ferrero JM, Bardou VJ, Jacquemier J, Pouillart P.
Br J Cancer. 1999 Oct; 81(3): 449-56.

(64) Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition?

Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, Romain S, Tubiana N, Beedassy B, Martin PM, Serment H, Piana L.
Int J Cancer. 1995 Aug 9;62(4):382-5.

(65) Oestrogen and progesterone cytosolic receptors in clinically inflammatory tumours of the human breast.

Delarue, JC et al.

Br J Cancer, 1981.44(6): p.911-6.

(66) Estrogen receptor status in inflammatory breast carcinoma.

Harvey, H.A., et al.

J Surg Oncol, 1982.21(1): p. 42-4.

(67) Inflammatory breast carcinoma: a distinct entity?

Kokal, W.A., et al.

J Surg Oncol, 1985. 30(3): p.152-5.

(68) Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis.

Panades M, Olivotto I, Speers C, Shenkier T, Olivotto T, Weir L, Allan S, Truong P.

J Clin Oncol. 2005 Mar 20; 23(9): 1941-50.

(69) High prevalence of HER-2/neu and p53 overexpression in inflammatory breast cancer.

Sawaki M, Ito Y, Akiyama F, Tokudome N.

Breast Cancer. 2006; 13(2): 172-8.

(70) High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer.

Parton M, Dowsett M, Ashley S, Hills M, Lowe F, Smith IE.

Breast 2004; 13: 97-103.

(71) Case control study of prognostic markers and disease outcome in inflammatory carcinoma breast: a unique clinical experience.

Aziz SA, Pervez S, Khan S, Kayani N, Azam SI, Rahbar MH.

Breast J.2001; 7(6): 398-404.

(72) Microvessel density, expression of estrogen receptor alpha, MIB-1, p53 and c-erbB-2 in inflammatory breast cancer.

McCathry NJ, Yang X, Linnoila IR, Merino MJ, Hewitt SM, Parr AL, Paik S, Steinberg SM, Hartmann DP, Mourali N, Levine PH, Swain SM.

Clin Cancer Res. 2002;8(12): 3857-62.

(73) Inflammatory breast carcinoma: mammographic findings.
Dershaw DD, Moore MP, Liberman L, Deutch BM
Radiology 1994. 190:831-4.

(74) Primary inflammatory carcinoma of the breast: retrospective review of
mammographic findings.
Kushwaha AC, Withman GJ, Stelling CB, Cristofanilli M, Buzdar AU.
Am. J. Roentgenol 2000. 174:535-8.

(75) Epidemiologic features of rapidly progressing breast cancer in Tunisia.
Mourali N et al. Cancer 1980.46(12): p.2741-6.