



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2011

THESE N°136

CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME AGEE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2011
PAR

Mlle. **Ilham HOUSNI ALAOUI**

Née le 13 Février 1985 à Agadir

Médecin interne du CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Cancer du sein– Femme âgée– Epidémiologie–Diagnostic–Traitement.

JURY

Mr. **A.SOUMMANI**

Professeur de gynécologie–obstétrique

PRESIDENT

Mr. **A. TAHRI**

Professeur agrégé de radiothérapie

RAPPORTEUR

Mme. **B.BELAABIDIA**

Professeur d'anatomie pathologique

Mr. **O. ESSADKI**

Professeur de radiologie

Mr. **A. ABOULFALAH**

Professeur agrégé de gynécologie–obstétrique

Mr. **H. ASMOUKI**

Professeur agrégé de gynécologie–obstétrique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك

التي أنعمت علي وعلى والدي

وأن أعمل صالحا ترضاه

وأصلح لي في ذريتي

إني تبت إليك و إني من المسلمين"

صدق العظيم



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire : Pr. Badie–Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche : Pr. Ahmed OUSEHAL

Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo–phtisiologie

BELAABIDIA	Badia	Anatomie–Pathologique
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
ESSADKI	Omar	Radiologie
FIKRY	Tarik	Traumatologie– Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro–Entérologie
LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
RAJI	Abdelaziz	Oto–Rhino–Laryngologie
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie–Obstétrique A

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B

AKHDARI	Nadia	Dermatologie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BENELKHAIAT	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
CHABAA	Laila	Biochimie
CHELLAK	Saliha	Biochimie–chimie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo–faciale Et stomatologie
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
NAJEB	Youssef	Traumato – Orthopédie B
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
SAIDI	Halim	Traumato – Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed	Anesthésie– Réanimation
TAHRI JOUTEI	Ali	Radiothérapie
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie–Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie–orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie – réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
ADERDOUR	Lahcen	Oto–Rhino–Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie–orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie – Clinique
AMRO	Lamyae	Pneumo – phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
ARSALANE	Lamiaie	Microbiologie– Virologie
ATMANE	El Mehdi	Radiologie

BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELKHOU	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie–orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo–phtisiologie
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUAT	Aicha	Pédiatrie
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique

CHAFIK	Rachid	Traumatologie–orthopédie A
CHAIB	Ali	Cardiologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DIFFAA	Azeddine	Gastro – entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
DRISSI	Mohamed	Anesthésie –Réanimation
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie–Réanimation
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie–orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL JASTIMI	Said	Gastro–Entérologie

EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie – pathologique
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique B
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique A
HERRAG	Mohammed	Pneumo–Phtisiologie
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie–Réanimation

KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie–orthopédie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICH	Mohamed Amine	Urologie
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie–orthopédie A
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MAOULAININE	FadlMrabihRabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie – Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NEJMI	Hicham	Anesthésie – Réanimation
NOURI	Hassan	Oto–Rhino–Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariem	Radiologie
QACIF	Hassan	Médecine Interne

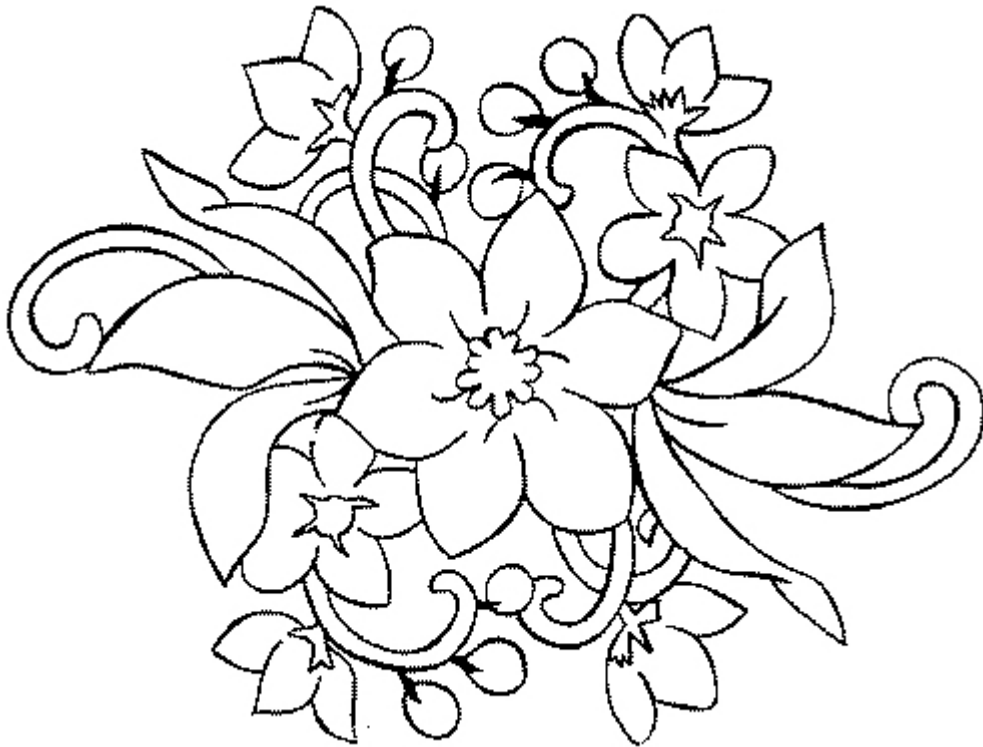
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie – Réanimation
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie
RAIS	Hanane	Anatomie–Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto–Rhino–Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro – entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie – Réanimation
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie –Mycologie



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que



Je dédie cette Thèse... 

A MES TRÈS CHÈRES PARENTS :

Qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Ce travail est le fruit de la rigueur de leur éducation. J'espère qu'ils y trouveront toute ma reconnaissance et tout mon amour.

*De celle qui reste, quelque part en eux et quelque part en elle,
leur petite fille,
merci tout simplement d'être... mes parents*

A MES TRÈS CHÈRES FRÈRES NASSIM ET ANOUAR

Merci d'être toujours à mes côtés par votre présence et votre amour pour donner du goût et du sens à notre vie de famille.

AUX FAMILLES ZIANI ET HOUSNI ALAOUI

A SALMA KAMAL

*A la grande sœur que j'ai toujours rêvé d'avoir et que j'ai
trouvé en toi*

A ROUJA, HAMID ET FATOU

En mémoire de tous les fous rires et des délires partagés

A MES AMIS

*En souvenir de tous les bons moments passés ensemble
Zainab, Knou, Hafsou, Sara, Cherazade
Hatim, Najib, Amine, Youssef, Omar*

*A MES COLLEGUES DU SERVICE DE
DERMATOLOGIE*

*Noama Dahbi, Maria Sadak, Noama Karbout, Kholoud
Daouameur, Sana Naït M'Barek, Raja Elouarradi, Fatim
Zahra Ouahidi, Jihane Ouhaïjou, Meriem Rachid, Hana
Yacoubi, Nadia El Fares, Samia Ousmane*

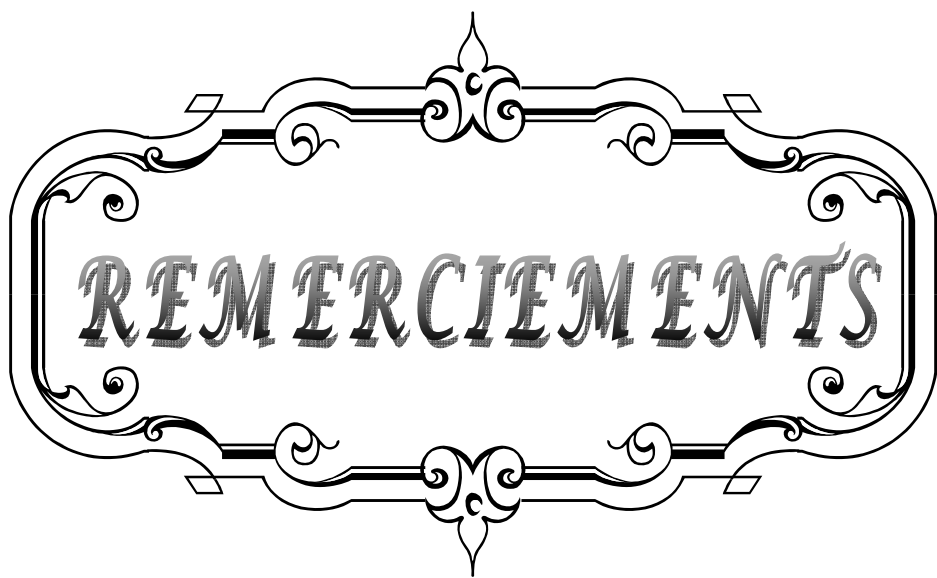
*A TOUTES MES COLLEGUES DU SERVICE DE
RHUMATOLOGIE*

*Ouilki Imane, Ait Ouazar Meryem, Harifi Rita, Rekkab
Imane, Boujemaoui Asmaa, El Mangad F-Z , Bendriss Nora*

*A tout le personnel paramédical du service de
Dermatologie et de Rhumatologie*

*Mme Malika, Mme Bouchra, Mme Houda, Mme Fatima, Mme
Najat, Mme
Aziza, Mme Keltoum, Melle Ghizlane, Melle Souad, Melle
Asmaa, Mme Kabira*

*A tous les membres de l'association des médecins
internes de Marrakech*



**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. SOUMMANI
PROFESSEUR DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger à la
présidence de notre jury de thèse.*

*Vos grandes qualités humaines et professionnelles, la richesse
et la clarté de vos connaissances ainsi que votre compréhension
à l'égard des étudiants m'inspirent une grande admiration.*

*Veuillez recevoir chère Maître, l'expression de mon respect et
de ma considération.*

**A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. TAHRI
PROFESSEUR DE RADIOTHERAPIE AU CHU MOHAMMED VI DE
MARRAKECH**

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier le sujet de cette thèse.
Je vous remercie vivement d'avoir dirigé ce travail ;
et de la disponibilité dont vous avez fait preuve en
m'accueillant en toutes circonstances.*

*Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance, de mon
profond respect et de ma vive gratitude.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR B. BELAABIDIA
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE AU CHU MOHAMMED
VI DE MARRAKECH**

*Vous me faite un grand honneur de juger cette thèse.
Veuillez trouver dans ce travail, cher maître, l'expression de
mon estime et de ma considération.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR O. ESSADKI
PROFESSEUR DE RADIOLOGIE AU CHU MOHAMMED VI DE
MARRAKECH**

*Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter
de faire partie de notre jury de thèse et de soumettre notre
travail à votre haute compétence. Qu'il nous soit permis, cher
maître, de vous exprimer toute notre reconnaissance et notre
estime.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ABOULFALAH
PROFESSEUR DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez
accordé en siégeant parmi ce jury.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond
respect.*

**A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ASMOKI
PROFESSEUR DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en
siégeant dans ce jury.
Veuillez croire, cher Maître, à l'assurance de mon respect et
ma grande reconnaissance.*

**A NOTRE MAITRE MONSIEUR LE PROFESSEUR A. EL OMRANI
PROFESSEUR ASSISTANT DE RADIOTHERAPIE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*Vous vous êtes grandement impliqué par vos directives, vos
remarques et vos suggestions.
Je vous en remercie vivement*

**A NOTRE MAITRE MADAME LE PROFESSEUR M. KHOUCHANI
PROFESSEUR ASSISTANT DE RADIOTHERAPIE AU CHU
MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*Votre disponibilité et votre soutien m'ont beaucoup apporté
dans la réalisation de ce travail.
Je vous en suis profondément reconnaissante*

*A tout le corps enseignant et administratif de la faculté
de Médecine et de Pharmacie à Marrakech.*

*A toute personne ayant contribué, de près ou de loin, à la
réalisation de ce travail et que j'ai omis, involontairement, de
citer.*

Merci

ABBREVIATIONS

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork and flourishes at the top, bottom, and sides. The word "ABBREVIATIONS" is centered within the frame in a bold, italicized, serif typeface.

CHU : centre hospitalier universitaire

SBR : Scarff Bloom Richardson

RH : récepteurs hormonaux

RE : récepteurs aux oestrogènes

RP : récepteurs à la progestérone

QSE : quadrant supéro-externe

QSI : quadrant supéro-interne

QII : quadrant inféro-interne

QIE : quadrant inféro-externe

PEV : poussée évolutive

ADP : adénopathie

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor – 2

CMI : chaîne mammaire interne

NFS : numération formule sanguine

OMS : organisation mondiale de la santé

SEER : Surveillance and Epidemiology and End result

NCI : National Cancer institute

THS : traitement hormonal substitutif

ACR : American College of Radiology

Bi-RADS : breast imaging reporting and data system

IRM : imagerie par resonance magnétique

CCIS : carcinoma canalaire infiltrant

CLIS : carcinoma lobulaire infiltrant

IHC : immunohistochimie

TEP : tomodensitométrie par émission de positons

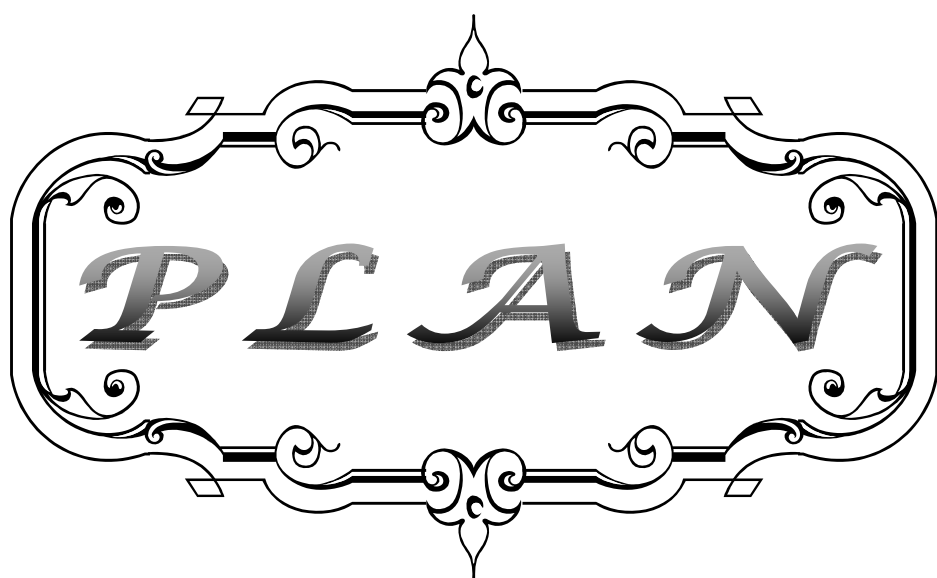
EGS : évaluation gériatrique standard

GDS : geriatric depressino scale

GS : ganglion sentinelle

AMM : autorisation de mise sur le marché

DMO : dépistage de masse organisé



INTRODUCTION	1
RAPPELS.....	3
I-AGE ET CANCER.....	4
II-RAPPEL ANATOMIQUE	5
1-Anatomie descriptive.....	5
1-1-Situation.....	5
1-2-Configuration externe.....	5
1-3-Configuration interne.....	6
1-4-Structure	7
2-Vascularisation.....	9
2-1-Vascularisation artérielle.....	9
2-2-Vascularisation veineuse.....	10
2-3-Innervation.....	10
2-4-Système lymphatique.....	10
3-Rapports	11
3-1-Le plan cutané.....	11
3-2-Le plan profond.....	11
III-HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN.....	12
1-Etapes initiales de la cancérogénèse.....	12
2-Modalités d'extension des cancers mammaires.....	13
2-1-Extension locale....	13
2-2-Envahissement ganglionnaire.....	14
2-3-Envahissement métastatique.....	14
IV-RAPPEL ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	14
1-Carcinomes mammaires	15
2-Autres tumeurs malignes du sein	18
3-Facteurs pronostiques anatomopathologiques.....	19
V-SEIN ET AGE.....	20
VI-MOYENS THERAPEUTIQUES.....	20
1-La chirurgie.....	20
2-La radiothérapie.....	21
3-La chimiothérapie.....	21
4-L'hormonothérapie.....	22
5-La thérapie ciblée.....	22
MATERIELS ET METHODES	24
RESULTATS	26
I-CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES.....	27
1-Fréquence.....	27
2-Age.....	27
3-Origine.....	28

4-Antécédents médico-chirurgicaux.....	28
5-Facteurs de risque.....	29
II-ETUDE CLINIQUE.....	30
1-Délai de consultation.....	30
2-Circonstances de découverte.....	31
2-1-Mode de découverte.....	31
2-2-Signes révélateurs.....	31
3-Données de l'examen clinique.....	32
3-1-Localisation de la tumeur.....	32
3-2-Signes inflammatoires.....	33
3-3-Taille de la tumeur.....	33
3-4-Fixité de la tumeur.....	34
3-5-Atteinte ganglionnaire.....	34
3-6-Etat général.....	35
III-EXAMENS PARACLINIQUES.....	35
IV-ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	36
1-Types de prélèvement.....	36
2-Types histologiques.....	37
3-Grade histopronostique SBR.....	37
4-Récepteurs hormonaux.....	38
5-Etude de l'oncogène HER2/neu.....	38
6-Embols vasculaires.....	38
V-BILAN D'EXTENSION ET PRETHERAPEUTIQUE.....	38
1-Bilan d'extension.....	38
2-Bilan pré-thérapeutique.....	40
VI-CLASSIFICATION TNM (UICC 2003).....	40
1-La tumeur T.....	40
2-Adénopathies N.....	40
3-Métastases.....	41
4-Regroupement en stades.....	42
VII-Traitement.....	43
1-Traitement loco-régional.....	43
1-1-Chirurgie.....	43
a-Type de chirurgie.....	43
b-Analyse anatomopathologique de la pièce opératoire.....	43
1-2-Radiothérapie.....	45
a-Radiothérapie externe.....	45
b-Curiethérapie.....	47
2-Traitement systémique.....	47

2-1-Chimiothérapie.....	47
a-Indications.....	47
b-Protocoles.....	48
2-2-Hormonothérapie.....	49
2-3-Thérapie ciblée :Trastuzumab.....	50
3-Stratégie thérapeutique.....	50
3-1-Groupe I ou formes localisées.....	50
3-2-Groupe II ou formes localement avancées.....	50
3-3-Groupe III ou formes métastatiques.....	51
VIII-SURVEILLANCE.....	52
1-But.....	52
2-Moyens de surveillance.....	52
3-Rythme.....	53
4-Résultats.....	53
4-1-Résultats globaux selon le stade.....	53
4-2-Métastases.....	54
IX-RESULTATS THERAPEUTIQUES.....	57
1-Recul.....	57
2-Survie.....	57
DISCUSSION.....	58
I-CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES.....	59
1-Age/définition.....	59
2-Epidemiologie descriptive.....	60
2-1-Situation mondiale.....	60
2-2-Situation au Maghreb.....	61
2-3-Mortalité du cancer du sein.....	63
3-Epidémiologie analytique.....	64
3-1-L'âge.....	64
3-2-Antécédents médico-chirurgicaux.....	65
3-3-Facteurs de risque.....	66
a-Facteurs hormonaux.....	66
b-Antécédents familiaux.....	69
c-Facteurs histologiques.....	69
d-Autres.....	69
II-ETUDE CLINIQUE.....	70
1-Délai de consultation.....	70

2-Circonstances de diagnostic.....	71
2-1-Mode de découverte.....	71
2-2-Circonstances de découverte.....	71
3-Examen clinique.....	71
3-1-Localisation de la tumeur.....	71
3-2-Taille de la tumeur.....	72
3-3-Signes inflammatoires.....	73
3-4-Adénopathies cliniques.....	73
III-EXAMENS PARACLINIQUES.....	74
1-Mammographie.....	74
2-Echographie mammaire.....	75
3-Imagerie par résonnance magnétique.....	76
4-Galactographie.....	77
IV-ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	77
1-Prélèvements cyto-histologiques.....	77
1-1-Cytoponction.....	77
1-2-Biopsies.....	78
1-3-Examen extemporané.....	79
2-Typ histologique.....	79
3-Le grade histopronostique SBR.....	82
4-Les récepteurs hormonaux.....	83
5-L'expression du gène HER2/neu.....	84
6-La composante intra-canalaire.....	86
7-Les limites d'exérèse chirurgicale.....	86
8-L'envahissement ganglionnaire histologique.....	87
9-Les embols vasculaires.....	88
10-Le Ki67.....	88
V-BILAN D'EXTENSION.....	89
1-Examen clinique.....	89
2-Bilan radiologique.....	90
3-Marqueurs tumoraux.....	91
4-La tomodensitométrie par émission de positons.....	91
VI-BILAN PRE-THERAPEUTIQUE.....	92
VII-LA CLASSIFICATION CLINIQUE.....	95
VIII-TRAITEMENT.....	96
1-But du traitement.....	96
2-Moyens thérapeutiques.....	97
2-1-Traitement loco-régional.....	97
a-Chirurgie.....	97
b-Radiothérapie.....	102
2-2-Traitement systémique.....	111
a-Chimiothérapie.....	111
b-Hormonothérapie.....	117
c-Thérapies ciblées.....	120

2-3-Prise en charge psychologique.....	122
3-Stratégie thérapeutique.....	122
3-1-Tumeurs non infiltrantes.....	122
a-Carcinome canalaire in situ.....	122
b-Carcinome lobulaire in situ.....	123
3-2-Tumeurs infiltrantes.....	123
a-Traitement des carcinomes infiltrants T1,T2,T3,N0,N1,M0.....	123
b-Traitement des carcinomes infiltrants T4,N2,N3,M0.....	126
c-Tumeurs métastatiques.....	126
IX-SURVEILLANCE.....	126
1-But.....	126
2-Modalités.....	127
2-1-Surveillance clinique.....	127
2-2-Surveillance paraclinique.....	127
3-Rythme.....	128
X-RESULTATS THERAPEUTIQUES.....	128
1-Rechute.....	128
2-Survie.....	129
XI-FACTEURS PRONOSTIQUES.....	130
1-Facteurs épidémio-cliniques.....	130
1-1-Age.....	130
1-2-Taille tumorale.....	130
1-3-Signes inflammatoires.....	130
2-Facteurs histopathologiques.....	131
2-1-Envahissement ganglionnaire.....	131
2-2-Type histologique.....	131
2-3-Grade histopronostique SBR.....	131
3-Facteurs pronostiques biologiques.....	131
3-1-Récepteurs hormonaux.....	131
3-2-L'oncogène c-erbB-2.....	132
3-3-Marqueurs de prolifération.....	132
4-Facteurs pronostiques liés au traitement.....	133
4-1-Chirurgie.....	133
4-2-Radiothérapie.....	134
4-3-Chimiothérapie.....	134
XII-DEPISTAGE.....	134
CONCLUSION.....	137
RESUMES.....	140
ANNEXES.....	144
BIBLIOGRAPHIE.....	165

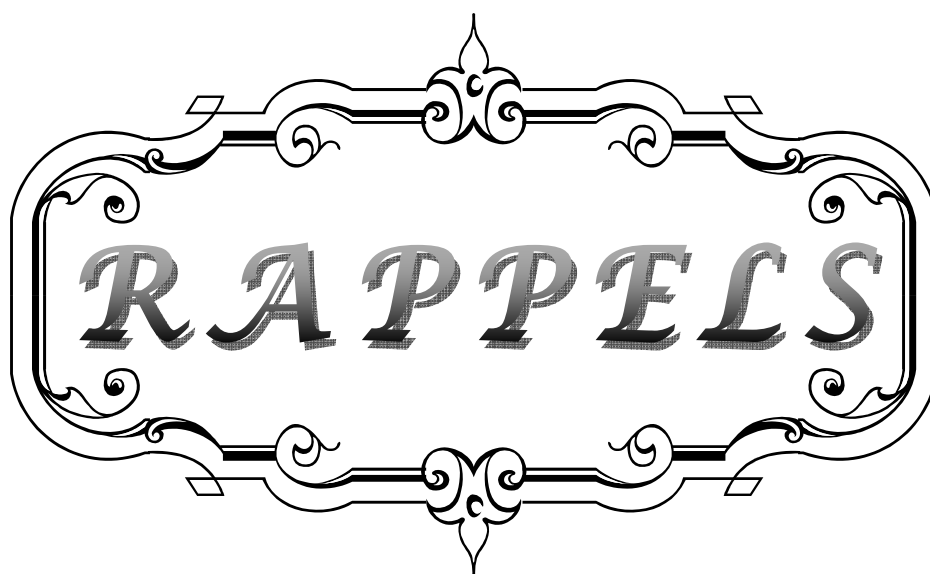
A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "INTRODUCTION" is written in a bold, serif, all-caps font with a slight 3D effect.

INTRODUCTION

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme. Son taux d'incidence augmente avec l'âge, survenant essentiellement entre l'âge de 50 et 60 ans. On note une augmentation constante de l'espérance de vie, plus marquée chez la femme, et de ce fait une augmentation parallèle du nombre de cas de cancer du sein; ce qui fait de cette pathologie un problème de santé publique.

Le cancer du sein chez la femme âgée présente plusieurs particularités, tant sur le plan épidémioclinique que sur le volet thérapeutique et pronostique. En effet, tout en étant histologiquement plus favorable avec moins d'envahissement ganglionnaire, le diagnostic de ces tumeurs reste tardif. Les patientes âgées de plus de 65 ans sont le plus souvent exclues de la majorité des essais cliniques, expliquant ainsi l'absence de recommandations propres à la prise en charge de cette tranche d'âge. La présence de co-morbidités, plus ou moins nombreuses chez ces patientes, entraîne des disparités dans les prestations de soins et confère à l'estimation de l'espérance de vie un poids important dans la prise de la décision thérapeutique.

Nous avons mené une étude rétrospective sur six ans afin de mettre en avant les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, évolutives et pronostiques des cancers du sein chez la population féminine âgée de plus de 65 ans.



I. AGE ET CANCER : [1]

L'incidence du cancer augmente avec l'âge. De ce fait, vu le vieillissement de la population, on observe une augmentation des cas de cancer chez les personnes âgées ; d'où la nécessité de développer une approche particulière pour les évaluer. L'âge réel doit être considéré en fonction de l'âge physiologique et de la présence ou non de tares car à âge chronologique égal, les disparités sont fréquentes entre les patients. Malheureusement, cette tranche d'âge est dans la majorité des cas, exclue de la recherche clinique, tant pour le dépistage que pour l'étude de nouveaux traitements. De ce fait, on ne peut extrapoler à partir de résultats obtenus d'études les excluant initialement. En effet, la population âgée présente plusieurs particularités pouvant interférer avec la prise en charge thérapeutique, à commencer par l'estimation de l'espérance de vie, les profils sociaux et psychologiques spécifiques à chacun ainsi que le nombre accru de co-morbidités. Par ce fait, on note une augmentation de la toxicité des produits de chimiothérapie, et ce par de nombreux mécanismes :

- ❖ Une altération de la filtration glomérulaire.
- ❖ Une diminution du volume du foie et des activités enzymatiques.
- ❖ Une réduction des volumes de distribution des produits liposolubles par diminution de la masse musculaire et augmentation relative de la masse grasseuse.
- ❖ Une augmentation de la fraction libre des médicaments par hypoalbuminémie.

On constate également que l'âge est souvent un facteur de révision à la baisse de l'offre des soins, ce qui paraît inadmissible actuellement vu l'allongement de l'espérance de vie féminine, le développement de nouvelles thérapeutiques adaptées et bien tolérées par cette population.

Les co-morbidités associées, le respect de la volonté et de l'autonomie de ces patientes sont, de ce fait, les seuls éléments à prendre en compte dans l'établissement des plans de traitement.

II. RAPPEL ANATOMIQUE:

1 – ANATOMIE DESCRIPTIVE :

1-1 Situation :

La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale. Elle se développe dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi antéro-latérale du thorax.

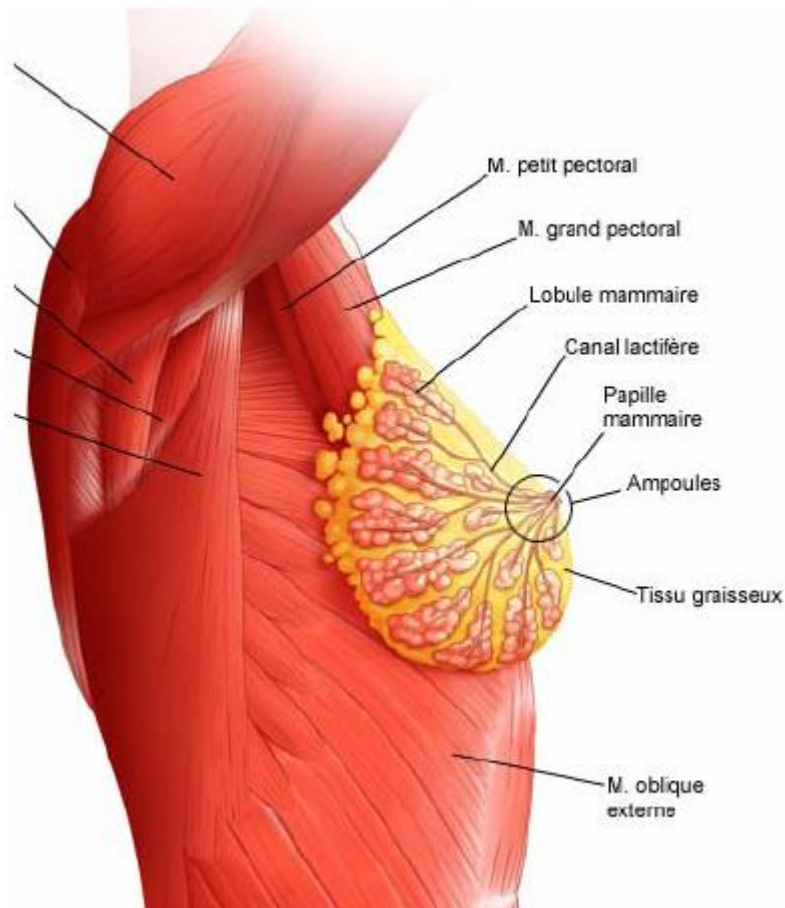


Figure 1 : Situation de la glande mammaire [2]

1-2 Configuration externe :

Elle comporte trois zones : [3]

- **La zone périphérique** : La peau est dans son ensemble lisse et souple ; glabre chez la femme et l'enfant, elle est revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme, surtout près de la ligne médiane. Elle se différencie au niveau de l'extrémité antérieure de la glande mammaire, approximativement en regard du troisième espace intercostal, pour former l'aréole et le mamelon. Sous ce plan cutané existe un pannicule adipeux plus ou moins développé.
- **L'aréole** : C'est un disque assez régulier de 40 à 50 mm de diamètre entourant la base du mamelon avec lequel elle se continue. Doublée à sa face profonde par le muscle de l'aréole, elle renferme des glandes sudoripares et des glandes sébacées qui font saillie à sa face extérieure constituant les tubercules de Morgagni.
- **Le mamelon** : Il est placé au centre de l'aréole et forme une surélévation cylindrique de 10 à 12 mm de long et de 9 à 10 mm de large. De même coloration brunâtre que l'aréole, il présente à son extrémité une série de petits orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores.

1-3 Configuration interne :

Chez la femme, la glande mammaire se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de coloration blanc bleuâtre, de forme grossièrement circulaire située à la face antérieure de la partie externe du muscle grand pectoral. Elle présente :

- une face postérieure sensiblement plane,
- une face antérieure convexe, irrégulière, présentant une série de crêtes plus ou moins marquées : les crêtes fibro-glandulaires de Duret qui donnent attache à des lamelles conjonctives du tissu cellulaire sous-cutané constituant les ligaments de Cooper.

- une circonférence, très irrégulière, émettant des prolongements dont un seul est constant : le prolongement axillaire qui contourne le bord inférieur du muscle grand pectoral et empiète plus ou moins sur les plans superficiels du creux axillaire. [4]

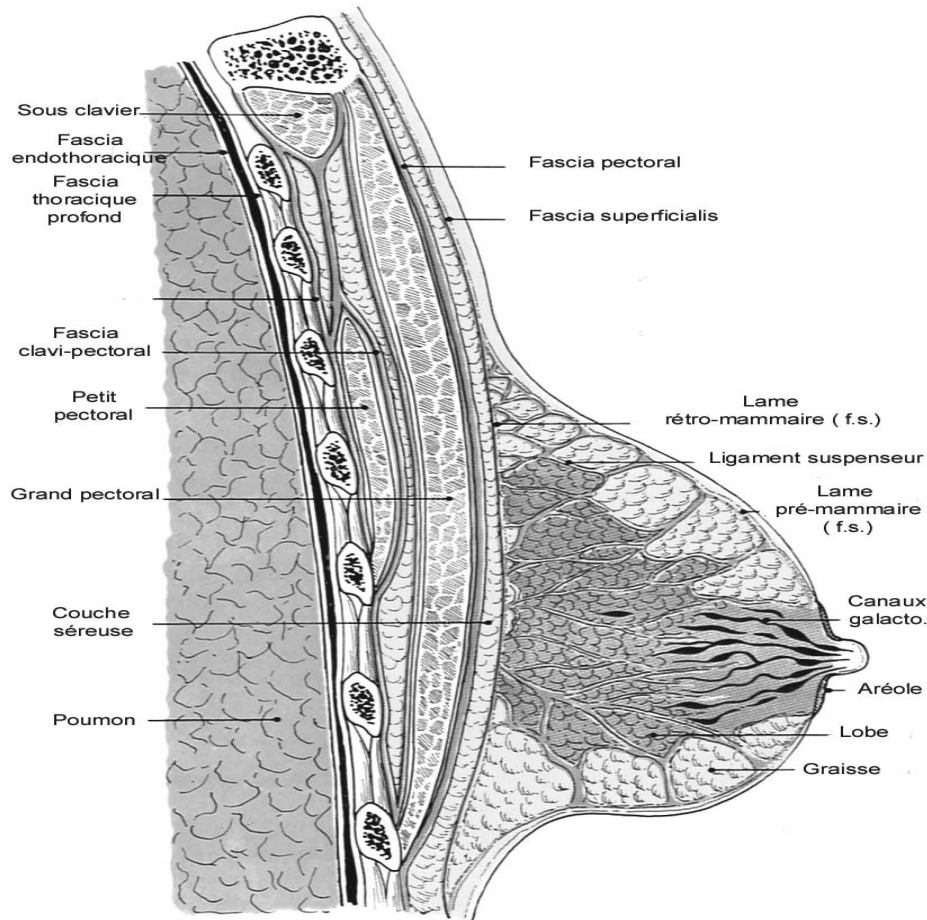


Figure 2 : coupe para sagittale schématique
passant par le mamelon de la glande mammaire. [4]

1-4 Structure :

Du point de vue structural, la glande mammaire est une glande en grappe, formée de douze à vingt lobes groupant eux-mêmes un certain nombre de lobules, possédant chacun leur canal excréteur ou canal galactophore, qui vient s'ouvrir au sommet du mamelon. Les lobes sont séparés entre eux par des cloisons de tissu conjonctif dense et l'individualisation d'un lobe est

chirurgicalement impossible. Le volume et la consistance de la glande sont extrêmement variables suivant les sujets et suivant les différentes phases de la vie génitale. [3]

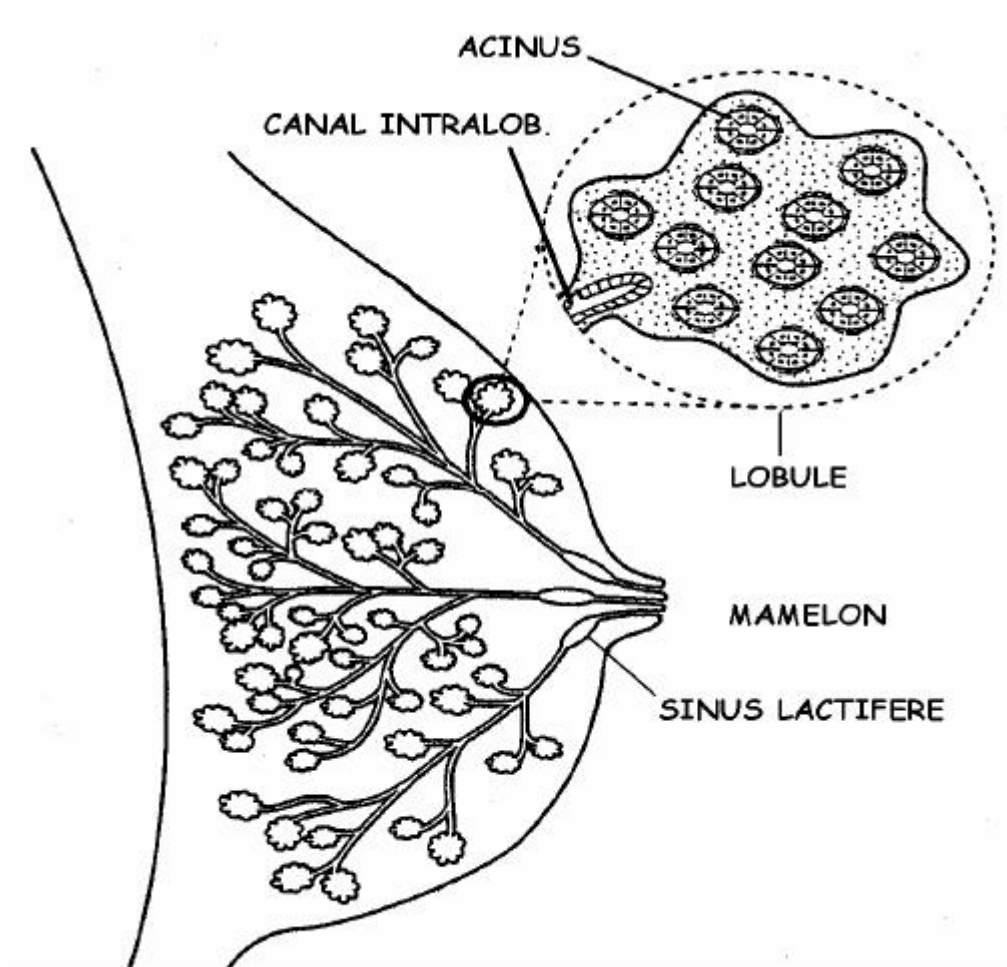


Figure 3 : coupe para sagittale schématique du sein [2]

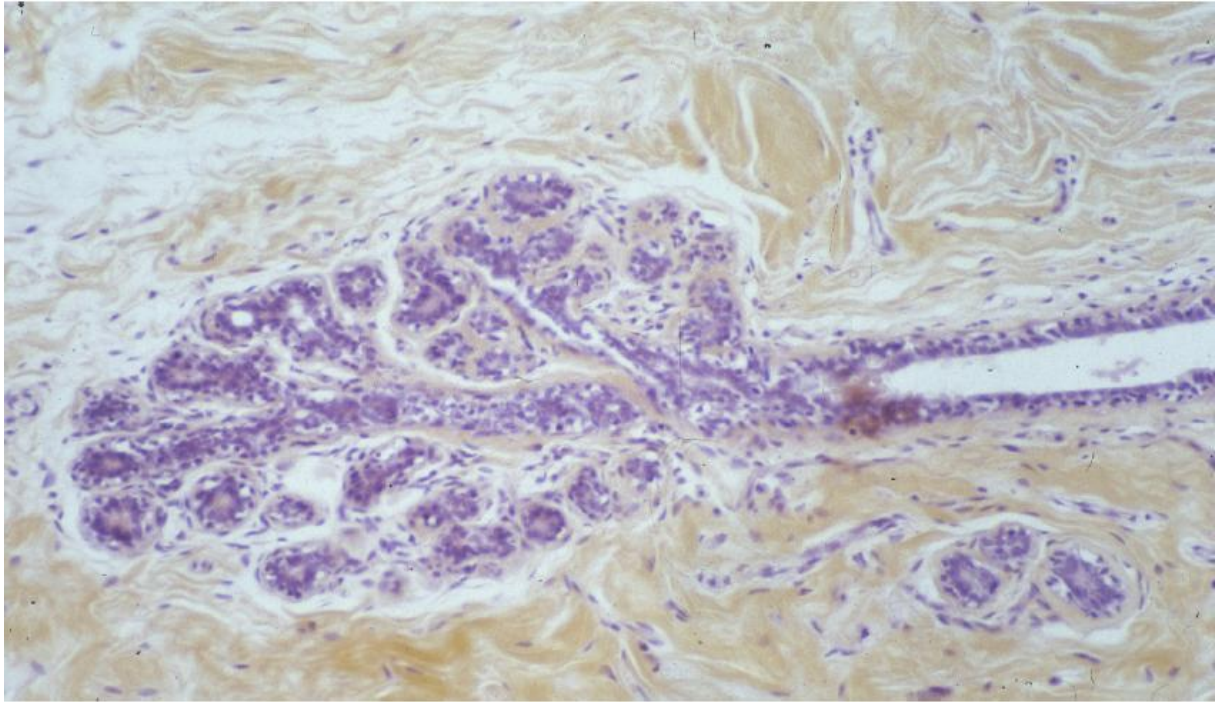


Figure 4: coupe histologique d'un lobule de la glande mammaire [2]

2- VASCULARISATION :

2-1 Vascularisation artérielle :

Elle provient de trois sources :

- Les branches de l'artère axillaire sont représentées par :
 - l'artère thoraco-acromiale.
 - l'artère thoracique externe.
 - l'artère thoracique suprême.
- Les branches des intercostales destinées à la paroi antérolatérale du thorax sont représentées par des perforantes, latérales qui naissent à la partie moyenne de la région thoracique.
- L'artère thoracique interne est une branche de l'artère subclavière.

La partie interne du sein est vascularisée par des branches profondes de l'artère thoracique interne. Les parties externe et inférieure reçoivent des branches de l'artère thoracique externe, de l'artère thoraco-acromiale et de l'artère thoracique suprême. Le tissu cellulaire et la peau sont irrigués par le même dispositif artériel car la glande et la peau ont la même origine embryologique. Il existe un réseau anastomotique artériel très riche dans la glande mammaire.

2-2 Vascularisation veineuse :

Les veines profondes suivent le trajet des artères homonymes.

Les veines superficielles forment un réseau à mailles irrégulières qui se continue avec le réseau de la paroi abdominale et de la paroi postérieure du thorax.

2-3 Innervation :

Elle est issue du plexus cervical, du plexus brachial, des rameaux des intercostaux.

2-4 Systèmes lymphatiques :

Les lymphatiques de la paroi antérolatérale du thorax sont essentiellement les lymphatiques de la glande mammaire, et peuvent être divisés schématiquement en trois groupes:

- Externe ou axillaire, le plus important, part du plexus lymphatique périaréolaire, il est formé de deux gros troncs qui se dirigent en dehors vers le bord inférieur du grand pectoral qu'ils contournent pour pénétrer dans le creux axillaire où ils viennent se terminer dans les ganglions mammaires externes,
- Interne (mammaire interne) qui draine la partie interne de la glande,
- Sus-claviculaire. [4]

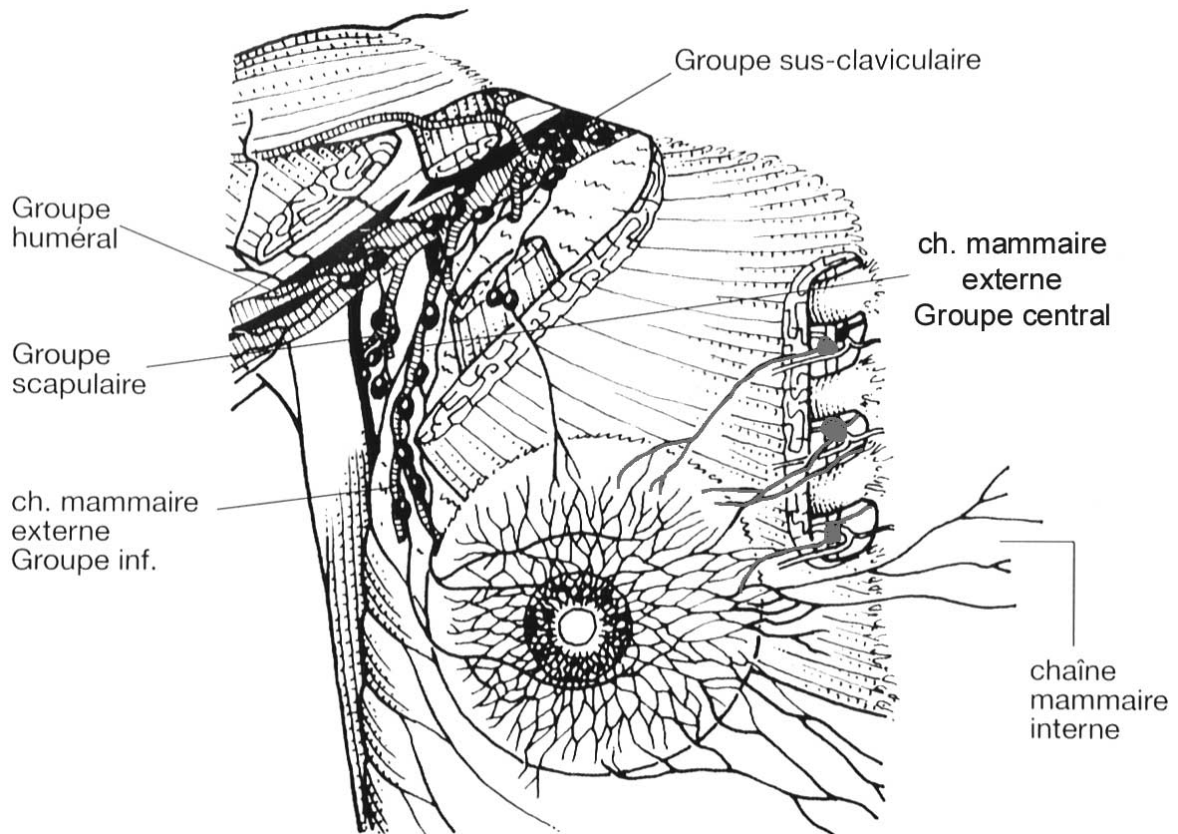


Figure 5: drainage lymphatique du sein [4]

3- RAPPORTS :

3-1 le plan cutané :

La peau est particulièrement fine et souple. La glande mammaire est entourée par les fascias pré et rétro glandulaires. Il n'existe pas de plan de clivage entre la glande et la peau, ni de loge mammaire. Ces rapports intimes entre le derme et la glande expliquent la difficulté de réalisation de mastectomies sous-cutanées totales. [5]

3-2 le plan profond :

- **Le fascia rétromammaire** : bien individualisable, repose sur l'aponévrose du muscle grand pectoral. L'espace entre ces deux feuillets est un plan de clivage utile au chirurgien, car avasculaire.

- **Le tissu cellulo-adipeux rétromammaire** : ou bourse séreuse rétro-mammaire de Chassaignac, permet le glissement normal de la glande sur les plans musculaires sous-jacents, glissement qui disparaît en cas d'envahissement des plans musculaires au cours des cancers du sein.
- **Le plan musculaire superficiel** : principalement constitué par le muscle grand pectoral.
- **Le plan musculaire profond** : constitué par les muscles sub-clavier et petit pectoral, entourés par le fascia clavi-pectoro-axillaire.
- **Le plan squelettique** : le sein répond aux faces antérieures des 3ème , 4ème, 5ème et 6ème côtes et des espaces intercostaux correspondants.[5]

III. Histoire naturelle du cancer du sein :

1 – Etapes initiales de la cancérogenèse :

Les cancers du sein se développent à partir de l'épithélium du canal galactophore terminal précédant le lobule ou unité ductulolobulaire. Sa genèse est identique à celle des autres cancers.

- **L'initiation tumorale** : comprend l'intervention d'agents physiques (ex. radiations ionisantes) et de facteurs de prédisposition génétique (ex. gènes BRCA1 et 2) induisant schématiquement deux types de mutations. Il peut s'agir de l'activation d'un proto-oncogène (ex. gène HER-2) ou l'inhibition d'un anti-oncogène (ex. gène de la p53).
- **Les agents de promotion** : favorisent la progression tumorale. Il s'agit de l'état hormonal (essentiellement le taux d'oestrogènes circulants), la contraception hormonale et la nutrition. En effet, plusieurs agents jouent un rôle promoteur dans la genèse des cancers du sein. Ils agissent vraisemblablement en modifiant le terrain hormonal et paraissent susceptibles d'avoir un effet non seulement sur la fréquence de ces cancers, mais aussi sur leur agressivité.

- **Durant la progression tumorale**, des lésions bénignes sont décrites, constituant les étapes successives conduisant au cancer invasif. Il s'agit des états précancéreux. On distingue :

- Hyperplasie simple ou augmentation des assises cellulaires
- Hyperplasie atypique où on retrouve des anomalies cytologiques
- Cancer in situ, de type canalaire ou lobulaire, respectant la membrane basale.

L'étape ultime est le franchissement de la membrane basale, définissant les cancers invasifs. La dissémination métastatique est l'évènement le plus important de l'histoire des cancers du sein car elle conditionne la stratégie thérapeutique. [6]

2- Modalités d'extension des cancers mammaires :

Le diagnostic des cancers du sein est fait à une date variable selon le siège profond ou superficiel de la tumeur, le volume de la glande, la morphologie de la patiente et la qualité du dépistage. La taille de la tumeur primitive au moment du diagnostic est un facteur important dans la survenue de métastases et le pronostic global de la maladie. Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale.

2-1 Extension locale :

A partir des ductules, l'extension de la tumeur se fait par trois voies :

- Par extension directe au tissu glandulaire et graisseux voisin
- Par les canaux galactophores vers le mamelon (surtout pour les cancers intracanaux)
- Par les canaux lymphatiques vers les ganglions satellites et les veinules de voisinage vers le système cave supérieur. [6]

La taille de la tumeur mammaire, l'invasion de la peau et de la paroi thoracique déterminent la classification clinique des cancers du sein (Annexe 1).

2-2 Envahissement ganglionnaire :

L'envahissement histologique des ganglions axillaires permet d'évaluer, pour chaque patiente, le risque de dissémination métastatique.

2-3 Envahissement métastatique :

Le risque de métastases synchrones ou métachrones augmente proportionnellement à la taille de la tumeur mammaire. Tous les organes peuvent être atteints, mais plus particulièrement le squelette, l'appareil pleuro-pulmonaire et, à un degré moindre, le foie et le cerveau.

Les îlots cellulaires disséminés dans l'organisme qui sont à l'origine des métastases, constituent la maladie résiduelle infraclinique. Ce concept de cancer du sein, maladie générale, soutient l'utilité des traitements systémiques adjuvants en complément de la chirurgie et de la radiothérapie [6].

IV. Rappel anatomopathologique :

Deux structures existent au niveau du sein, les canaux excréteurs et le tissu conjonctif. Les canaux ont deux couches cellulaires, interne et externe, délimitées en dehors par une membrane basale. La couche externe renferme des cellules myoépithéliales (contractiles). La couche interne est faite de cellules mucosécrétantes. Le tissu conjonctif renferme des vaisseaux sanguins lymphatiques et du collagène.

L'ensemble se modifie selon le cycle hormonal :

- Grossesse : augmentation du nombre et de la taille des acini (lobule lactescent)
- Ménopause : diminution des canaux et du tissu conjonctif

Le type histologique des cancers est un élément important pour la conduite thérapeutique et pronostique. Les tumeurs malignes du sein les plus fréquentes sont des

adénocarcinomes développés à partir des canaux galactophores et des lobules. Ils représentent 98 % des tumeurs malignes du sein. [7]

1 – Carcinomes mammaires:

- **Carcinomes non infiltrants** : essentiellement caractérisés par l'absence d'effraction de la membrane basale, on en distingue deux types histologiques, les carcinomes canauxiaux in situ et les carcinomes lobulaires in situ.
- **Carcinomes infiltrants** : le type histologique a une valeur pronostique reconnue.
 - Carcinome canalaire infiltrant : c'est la forme la plus fréquente des tumeurs malignes du sein (70%). Ce groupe comprend les carcinomes infiltrants qui ne peuvent être classés dans une des variétés dites particulières. Les cellules tumorales se disposent généralement en îlots, en travées ou en formations glanduliformes.

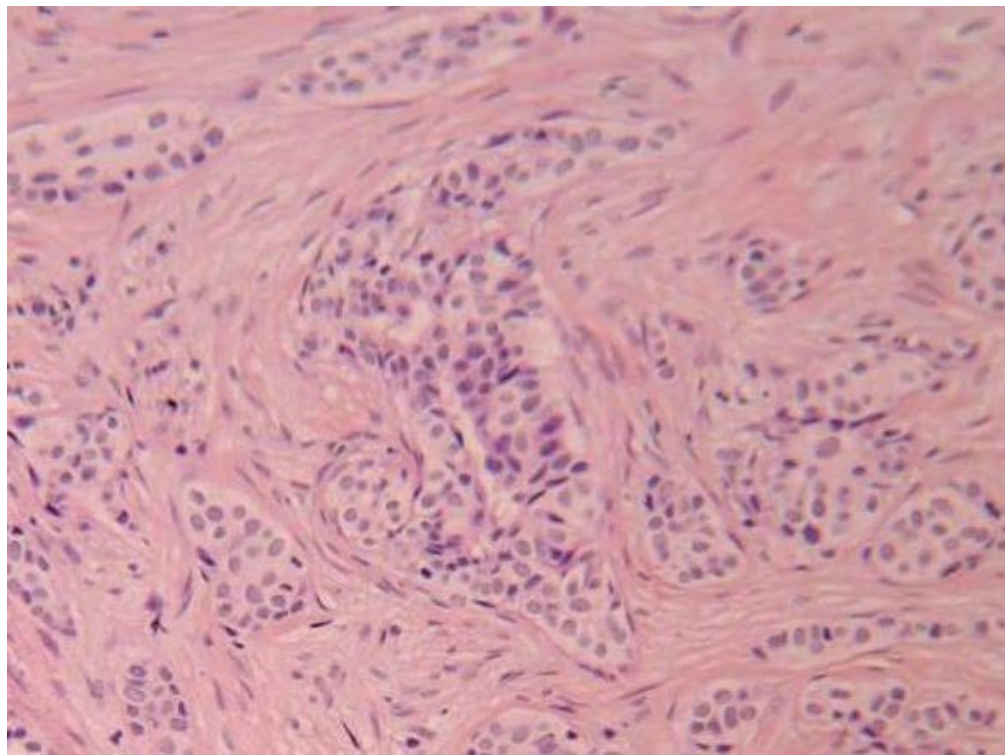


Figure 6: carcinome canalaire infiltrant (HES)

www.chu-poitiers.fr

- Carcinome lobulaire infiltrant : Les cellules carcinomateuses sont agencées en file indienne, avec un aspect en cible autour des canaux galactophoriques.

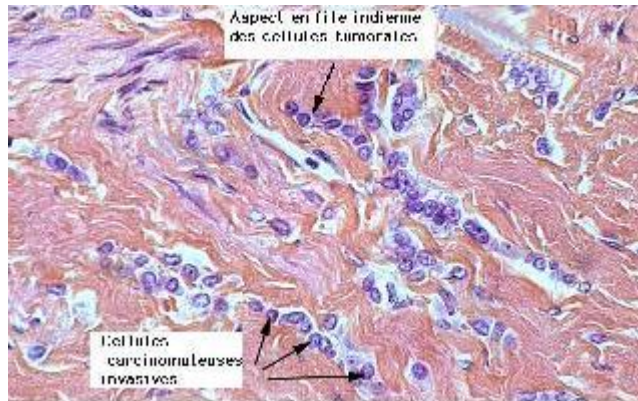


Figure 7: carcinome lobulaire infiltrant (HES)

www.chu-poitiers.fr

- Carcinome canalaire infiltrant avec composante intracanaulaire prédominante : Il s'agit d'un carcinome essentiellement intracanaulaire présentant des foyers d'infiltration du tissu conjonctif.
- Carcinome mucineux (ou mucoïde ou colloïde) : carcinome riche en mucus épithélial extra-cellulaire en quantité suffisante pour être visible macroscopiquement.

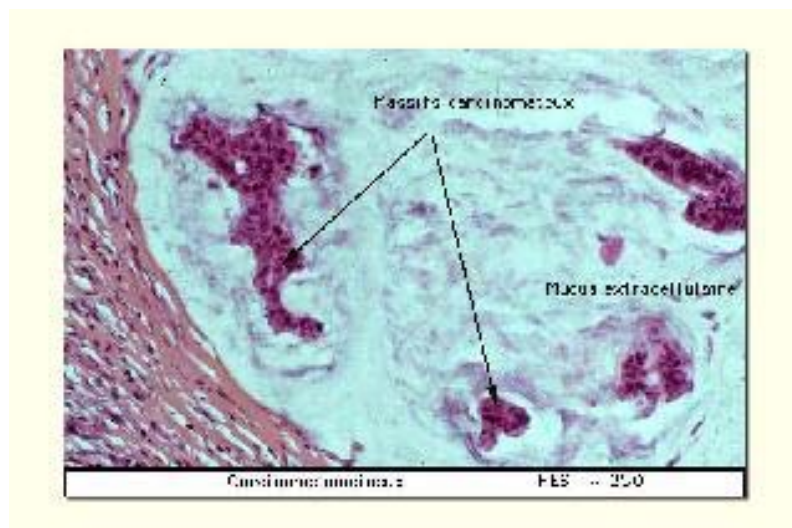


Figure 8: carcinome mucineux (HES)

www.cancer-sein.fr

- Carcinome médullaire (à stroma lymphoïde) : Malgré le faible degré de différenciation et le nombre élevé de mitoses, ces tumeurs paraissent avoir un pronostic plus favorable que celui des carcinomes canaux infiltrants.

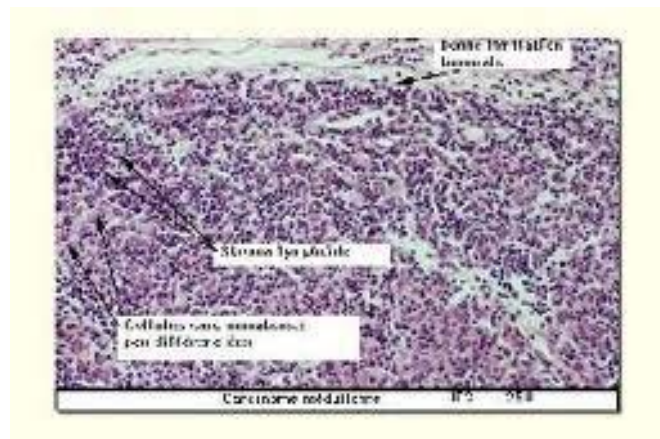


Figure 9: carcinome médullaire (HES)

www.cancer-sein.fr

- Carcinome papillaire : de pronostic favorable.

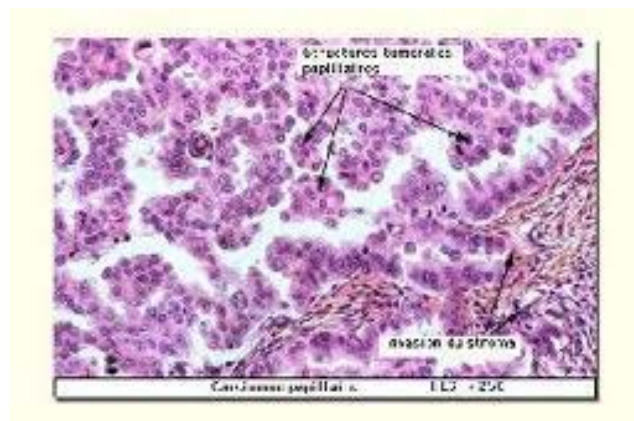


Figure 10: carcinome papillaire (HES)

www.cancer-sein.fr

- Carcinome tubuleux : bien différencié, il est de bon pronostic.



Figure 11: carcinome tubuleux (HES)

www.cancer-sein.fr

- Carcinome adénoïde kystique.
 - Carcinome sécrétant (juvénile)
 - Carcinome apocrine
 - Carcinome métaplasique
-
- **Maladie de Paget du mamelon** : elle témoigne d'un cancer infiltrant ou d'un carcinome intracanalair du sein sous-jacent. Il s'agit d'une propagation de cellules carcinomateuses au mamelon.

2- Autres tumeurs malignes du sein :

- **Les tumeurs phyllodes** : tumeurs fibro-épithéliales, différentes des fibro-adénomes par une cellularité plus importante de leur composante conjonctive, une plus grande fréquence des récives et une évolution parfois maligne. On en distingue trois catégories : bénigne, de malignité intermédiaire et maligne.

- **Les sarcomes mammaires** : rares. Les facteurs pronostiques majeurs sont le grade histologique et l'activité mitotique.
- **Les lymphomes malins** non hodgkiniens primitifs du sein : rares, leur bilan et leur traitement sont différents par rapport aux carcinomes.

La classification utilisée par les pathologistes est celle de l'OMS. La récente classification des cancers du sein de 2002 fait suite à celle de 1981, basée uniquement sur les aspects morphologiques, et tient compte en plus des données immunohistochimiques. [7]

3- Facteurs pronostiques anatomopathologiques:

- Le grade histologique : Le rôle du grade histopronostique est maintenant largement admis pour les tumeurs carcinomateuses infiltrantes, le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom Richardson (SBR). Il consiste à évaluer trois paramètres morphologiques : la formation de tubules, le pléomorphisme nucléaire, et la fréquence des mitoses. Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Le grade histologique résulte de l'addition de ces scores.

*Grade I : score 3 à 5

*Grade II : score 6 à 7

*Grade III : score 8 à 9

Le grade SBR est réalisé sur tous les types histologiques de cancer infiltrant sauf le carcinome médullaire.

- Les récepteurs hormonaux : réalisés par une étude immunohistochimique, ils sont considérés comme positifs si plus de 10% des cellules sont marquées.
- La taille.
- La qualité des limites d'exérèse chirurgicale.
- La présence ou non d'embols carcinomateux.

- Le nombre de ganglions prélevés.
- Le nombre de ganglions axillaires envahis.
- Le type histologique.
- Ki 67, Her 2.

V. SEIN ET AGE :

L'involution mammaire commence à partir de l'âge de 30-35 ans et se fait progressivement. Ce processus est inhomogène et varie selon les individus.

Elle comporte en période péri-ménopausique une diminution de la quantité de tissu lobulaire glandulaire, conséquence de plusieurs modifications histologiques :

- Involution lobulaire avec atrophie de l'épithélium, rétrécissement de la lumière canaliculaire, épaissement de la membrane basale et fibrose hyaline ou kystique, microscopique du tissu palléal.
- Involution du stroma inter-lobulaire avec remplacement progressif du tissu fibreux par du tissu adipeux.
- Involution canalaire avec ectasie terminale (atrophie kystique de canaux galactophores interlobulaires) et disparition irrégulière du tissu élastique péri-canalaire.

En phase ménopausique très avancée, on note une involution adipeuse. Le sein devient flasque, déshabité, réduit à deux épaisseurs de lame cutanée.

Le remplacement progressif, dans le sein, du tissu glandulaire (tissu dense) par un tissu adipeux (tissu radiotransparent) entraîne la diminution de la densité mammaire constatée à la mammographie.

VI. MOYENS THERAPEUTIQUES :

1– La chirurgie :

Elle peut être radicale, et consiste alors en une mastectomie type Patey, le plus souvent associée à une reconstruction mammaire pouvant se faire en un ou deux temps. Elle peut être conservatrice. Il s'agit alors d'une tumorectomie. Le curage axillaire s'associe à l'une comme à l'autre. La chirurgie trouve également son indication en cas de métastases, notamment osseuse ou médullaire.

2– La radiothérapie :

Elle permet de réduire la fréquence des récurrences loco-régionales après chirurgie, autorise les traitements conservateurs et a un intérêt palliatif pour les métastases osseuses et cérébrales.

Elle possède de multiples indications :

- Irradiation de la glande mammaire quand il n'y a pas eu de mastectomie.
Elle vise le lit tumoral et le reste du sein.
- Irradiation de la paroi thoracique après mastectomie (si envahissement ganglionnaire, tumeur multifocale, T3 ou T4, âge < 40 ans)
- Irradiation du creux sus-claviculaire et de la chaîne mammaire interne en cas de ganglions axillaires métastatiques.

3– La chimiothérapie :

Elle est utilisée dans trois circonstances :

- En situation métastatique
- En adjuvant

-En néo-adjuvant

Pour éviter des résistances croisées, l'association de produits efficaces en monothérapie avec des mécanismes d'action différents et, si possible, sans toxicité cumulative est indiquée. Le protocole standard, en l'absence de contre-indication cardiaque, est le FEC 100 combinant Fluoro-uracile, Epirubicine et Cyclophosphamide. En cas de risque cardio-toxique ou chez les sujets fragiles ou âgés, le protocole CMF est encore utilisé (substitution de l'anthracycline par du Méthotrexate). L'arrivée de la Vinorelbine (Navelbine) et surtout des taxanes a modifié l'évolution en particulier dans les formes métastatiques.

4- L'hormonothérapie :

Elle s'adresse aux cancers dits hormonosensibles, qui possèdent des récepteurs hormonaux (RH) cytoplasmiques et nucléaires aux oestrogènes (RE+) et/ou à la progestérone (RP+)

Elle peut consister en :

-Une castration chirurgicale, radiothérapique ou médicale par les analogues de la LH-RH.

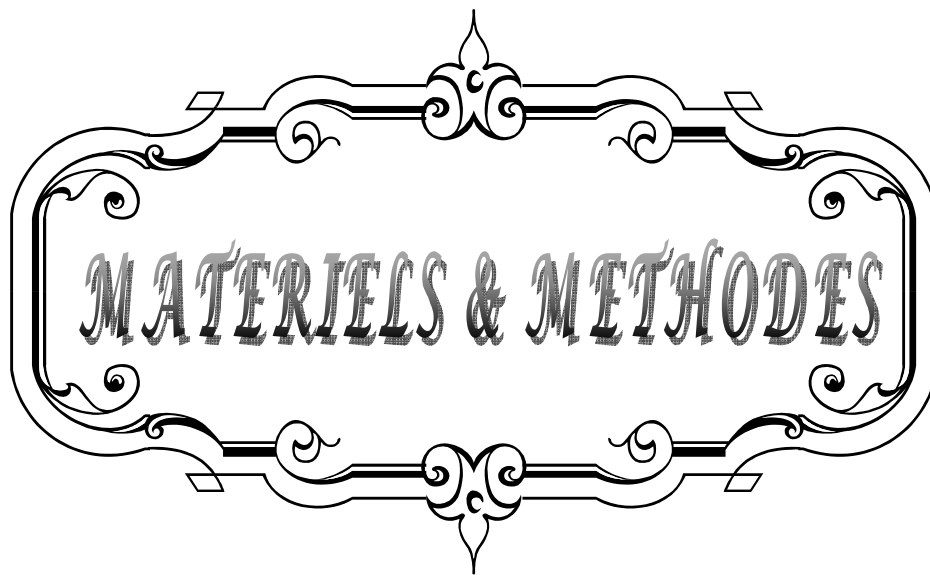
-L'administration d'anti-oestrogènes (Tamoxifène) qui entrent en compétition avec les oestrogènes sur les sites récepteurs. Ils sont principalement indiqués chez les femmes non ménopausées.

-L'emploi d'anti-aromatases qui inhibent l'action de l'aromatase, principalement indiqué chez les patientes ménopausées. Les principaux anti-aromatases non stéroïdiens sont le Létrozole (Fémara*), l'Anastrozole (Arimidex*) et, pour les stéroïdiens l'Exemestane (Aromasine*).

5- La thérapie ciblée :

Dans les tumeurs surexprimant l'oncogène C-erbB2 (soit environ 1 cancer sur 4), l'utilisation d'un anticorps monoclonal spécifique (Trastuzumab ou Herceptin®) permet dans les formes métastatiques de 20 à 40 % de réponse et augmente l'efficacité des chimiothérapies (taxanes). Il est aussi prescrit en situation adjuvante, pendant un an.

Le Bevacizumab (Avastin®) est utilisé en association avec la chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique Her 2 négatif ou Her 2 positif après échec du traitement par Trastuzumab.



I. Matériel :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 6 ans allant du 1er janvier 2003 au 31 Décembre 2008 portant sur l'ensemble des femmes âgées de 65 ans et plus et suivies pour cancer du sein au service d'oncologie radiothérapie du CHU MOHAMED VI de Marrakech.

II. Méthode d'étude :

Tout d'abord, nous avons ressorti tous les dossiers des patientes traitées pour cancer du sein, par la suite nous avons sélectionné les dossiers des femmes âgées de 65 ans et plus qui étaient au nombre de 54 dossiers. Ont été exclues les malades perdues de vue avant le début ou au cours de leur traitement, ce qui a réduit le nombre de dossiers à 36. Les différentes données épidémiologiques, cliniques, anatomo-pathologiques, thérapeutiques et évolutives des patientes ont été répertoriées dans des fiches d'exploitation détaillées et remplies soigneusement pour chaque patiente. Cette fiche a été établie pour toute patiente remplissant les conditions de l'étude (Annexe 2).

Ont été précisés les éléments suivants :

- Âge
- ATCDs Personnels
 - Gynéco-obstétricaux
 - ATCD familiaux de néoplasie
- Etude clinique
 - Délais de consultation
 - Circonstances de découverte
 - Examen clinique
 - Examens paraclinique

- Etude Anatomopathologique
 - Type histologique
 - Le Grade SBR
 - Les récepteurs hormonaux
 - l'oncogène HER2/neu (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2)
 - taille tumorale histologique
 - envahissement ganglionnaire
 - embols vasculaires
- Bilan d'extension :
- Stade clinique:
- Traitement :
 - Chirurgie
 - Chimiothérapie
 - Radiothérapie
 - Hormonothérapie
 - thérapie ciblée
- Evolution :
 - Récidive locale
 - Métastases
- SURVIE :

Dans une seconde étape, un dépouillement de l'ensemble des fiches a été effectué avec le recours au logiciel de bio-statistique SPSS dans sa version 10.0, permettant ainsi d'analyser ces données et d'en tirer les conclusions caractérisant le cancer mammaire chez cette population âgée.

Les tumeurs ont été classées selon la classification TNM de l'Union internationale de lutte contre le cancer (UICC) 2003.

Le taux de survie a été calculé selon la méthode de KAPLAN et MEIER.

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

1- Fréquence :

Pendant notre période d'étude, 858 femmes présentant un cancer du sein ont été recrutées au service, dont 54 étaient âgées de 65 ans et plus, soit une fréquence de 6,3%.

2- Age :

La moyenne d'âge de nos malades a été de 69 ans avec des extrêmes allant de 65 ans à 80 ans.

La tranche d'âge 65-75 ans a été la plus touchée dans 89% des cas (fig. 12)

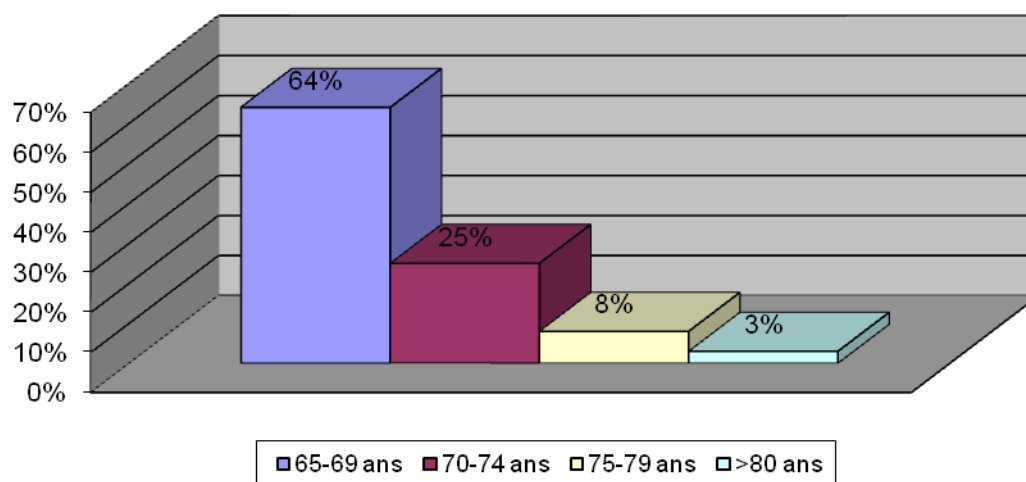


Figure 12: Répartition en fonction de la tranche d'âge

3- Origine :

Les trois quarts de nos malades (27) étaient originaires de la ville de Marrakech, huit provenaient d'autres villes et seulement une malade était d'origine rurale. (fig. 13)

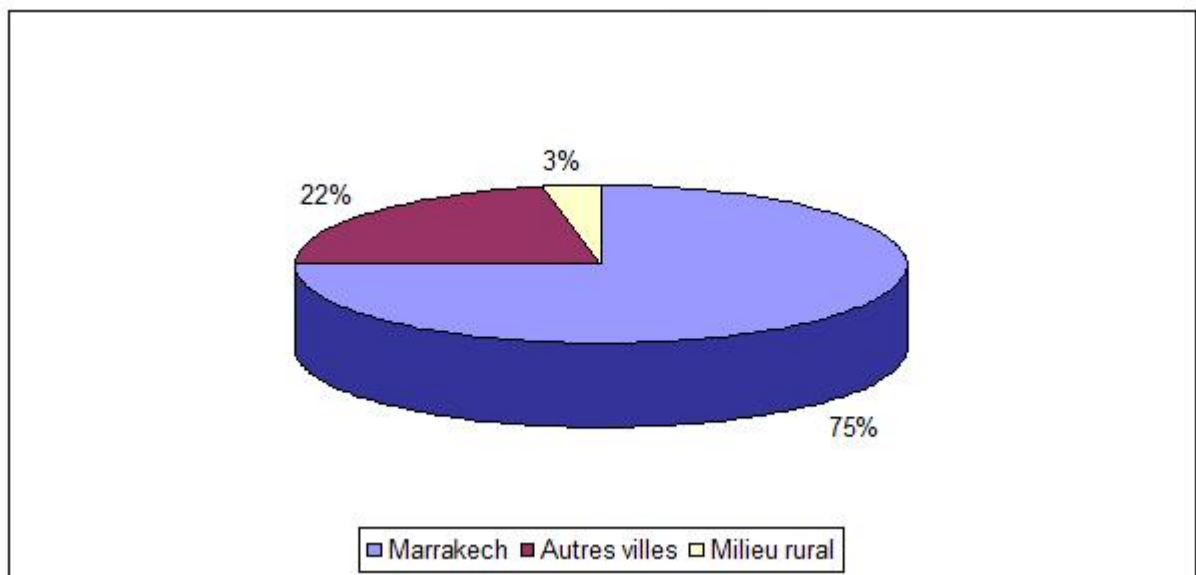


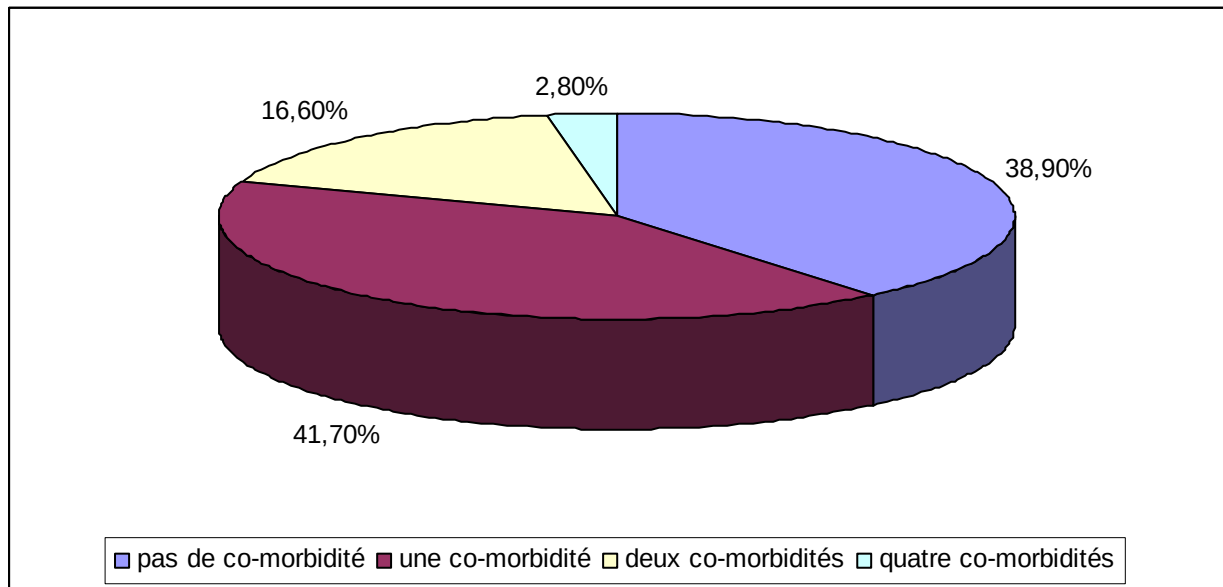
Figure 13: Répartition en fonction de l'origine géographique

4- Antécédents médico-chirurgicaux :

Trois cas de diabète, 15 cas d'hypertension artérielle, un cas de néphropathie, un cas de tuberculose pulmonaire traitée, un cas de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et un cas de purpura rhumatoïde ont été les antécédents retrouvés chez nos patientes.

Vingt-deux (61,1%) de nos patientes rapportaient des antécédents médico-chirurgicaux. Quinze (41,7%) d'entre elles avaient un seul antécédent, six (16,6%) avaient deux antécédents et seulement une malade rapportait 4 antécédents. (fig. 14)

Figure 14: Répartition des malades selon le nombre de co-morbidités



5– Facteurs de risque :

- L'âge moyen de la ménarche dans notre série était de 13,13 ans avec des extrêmes allant de 10 à 16 ans. Onze de nos patientes n'ont pas pu dater cet âge. Plus de 38% des malades ont eu leurs premières règles avant l'âge de 12 ans.
- Toutes nos patientes étaient ménopausées. L'âge de la ménopause n'a pu être précisé par six malades. L'âge moyen de ménopause dans notre série était de 51 ans avec des extrêmes de 42 ans et 61 ans. 45% des malades étaient ménopausées après l'âge de 55 ans.
- La majorité de nos malades étaient multiparts (23), six étaient paucipares et sept nulliparts (fig. 15). Quatre patientes avaient eu leur première grossesse après l'âge de 30 ans. 9% des patientes n'avaient pas eu recours à l'allaitement maternel.

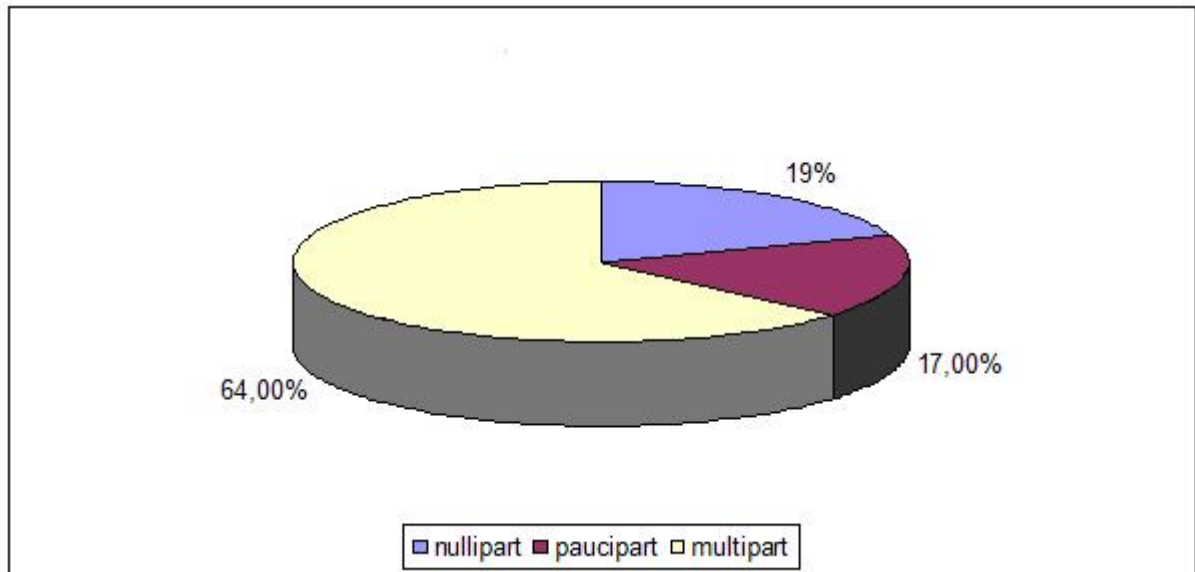


Figure 15: Répartition en fonction de la parité

- Seulement trois patientes ont suivi une contraception orale, sans préciser ni le type ni la durée. Aucune de nos malades n'a suivi de traitement hormonal substitutif à la ménopause.
- Aucune des malades de notre série n'avait d'antécédent personnel de cancer gynécologique. Trois patientes avaient un antécédent de maladie fibro-kystique du sein. Aucun cas d'irradiation thoracique n'a été noté.
- Deux patientes avaient un antécédent familial au premier degré de néoplasie du sein. Un antécédent familial de cancer du colon a été noté chez une malade.

II. ETUDE CLINIQUE :

1- Délai de consultation :

Le délai de consultation est défini par la durée séparant l'apparition des signes cliniques et le diagnostic. Il a été de 15,3 mois en moyenne avec des extrêmes allant d'une semaine à 120

mois. Cette notion n'a pu être précisée par deux patientes. Plus de la moitié des patientes ont consulté après un délai de 6 mois (fig. 16).

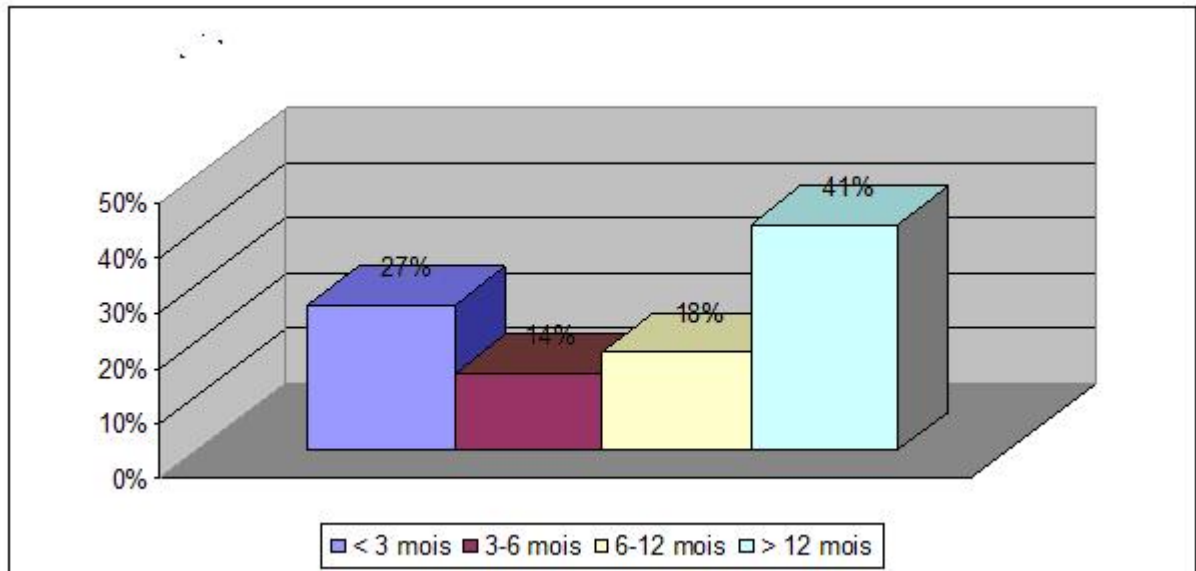


Figure 16 : Répartition selon le délai de consultation.

2- Circonstances de découverte :

2-1 Mode de découverte:

L'autopalpation a été le seul mode de découverte dans notre série.

2-2 Signes révélateurs :

Le nodule du sein a été un motif de consultation presque constant, et ce chez 35 patientes. Il a été associé à une mastodynies dans 2 cas et à un écoulement mamelonnaire dans deux cas. On a retrouvé l'association du nodule avec l'inflammation dans 13 cas.

Une seule malade a consulté pour des mastodynies isolées. (Tableau I)

Tableau I : Répartition en fonction des signes révélateurs

Signes révélateurs	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Nodule	35	97,2
Inflammation	13	36,1
Ecoulement mamelonnaire	2	5,5
Mastodynies	3	8,4

3- Données de l'examen clinique:

3-1 Localisation de la tumeur :

Le sein gauche a été le plus atteint, dans 19 cas. Le sein droit a été atteint dans 16 cas. Une seule patiente avait un cancer du sein bilatéral d'emblée. (Tableau II)

Tableau II : Répartition en fonction de la localisation de la tumeur

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Droite	16	44,4
Gauche	19	51,7
Bilatérale	1	2,8
Total	36	100

La localisation prédominante dans notre série a été le quadrant supéro-externe (QSE) dans 20 cas, soit 55,5%. Il a été atteint isolément dans 10 cas (27,8%), conjointement avec le quadrant supéro-interne (QSI) dans 7 cas (19,4%) et avec le quadrant inféro-externe (QIE) dans 3 cas (8,3%). L'atteinte du QSI a été notée chez 5 patientes (13,9%), suivie par celle du quadrant inféro-interne (QII) dans 1 cas (2,8%). La localisation rétro-mamelonnaire a été observée chez quatre malades (11,1%). L'atteinte de toute la glande mammaire a été observée chez six patientes (16,7%). (Tableau III)

Tableau III : Répartition en fonction du siège de la tumeur au niveau du sein.

Topographie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
QSE	10	27,8
QSE + QSI	7	19,4
QSE + QIE	3	8,3
QSI	5	13,9
QII	1	2,8
Rétro-mamelonnaire	4	11,1
Toute la glande mammaire	6	16,7
Total	36	100

3-2 Signes inflammatoires :

Treize patientes avaient au moment du diagnostic des signes inflammatoires à l'examen clinique. Il s'agissait d'une Pev 2 dans 8 cas et d'une Pev 3 dans 5 cas. Les cas de Pev 1 (Annexe 4) n'ont pas été précisés dans notre série. (Tableau IV)

Tableau IV : Répartition en fonction de la classification PEV

Pev	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Pev 0	23	63,9
Pev 1	0	0
Pev 2	8	22,2
Pev 3	5	13,9
Total	36	100

3-3 Taille de la tumeur :

La taille tumorale moyenne a été de 4,6 cm avec des extrêmes allant de 1 à 12 cm. La tumeur était de volume supérieur à 5 cm dans 12 cas, soit chez un tiers des malades (fig. 17).

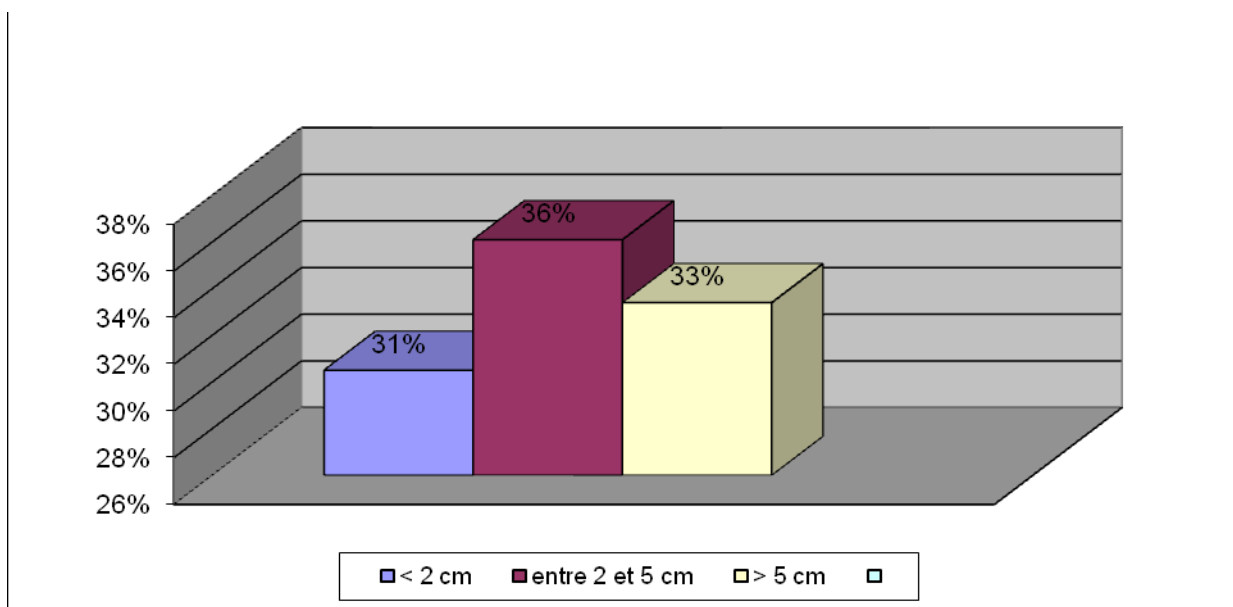


Figure 17 : Répartition en fonction de la taille de la tumeur.

3-4 Fixité de la tumeur:

La tumeur était mobile chez 22 malades (61,2%), fixe par rapport au plan superficiel dans 22,2% des cas, par rapport au plan profond dans 5,5% alors qu'elle était fixe par rapport aux deux plans dans 11,1% des cas.

Tableau V : Répartition en fonction de la fixité de la tumeur

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Tumeur mobile	22	61,2
Tumeur fixe au plan superficiel	8	22,2
Tumeur fixe au plan profond	2	5,5
Tumeur fixe aux deux plans	4	11,1
Total	36	100

3-5 Atteinte ganglionnaire:

A l'examen clinique, 18 malades ne présentaient pas d'adénopathies (50%). On a retrouvé des adénopathies axillaires chez 16 patientes. Elles étaient mobiles chez 14 patientes (38,9%) et fixes chez deux patientes (5,5%). Deux malades avaient des adénopathies sus-claviculaires. (Tableau VI)

Tableau VI : Répartition en fonction des adénopathies cliniques

Adénopathies (ADP)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Absence d'ADP	18	50
ADP axillaires mobiles	14	39
ADP axillaires fixes	2	5,5
ADP sus-claviculaires	2	5,5
Total	36	100

3-6 Etat général:

L'index de Karnofsky (Annexe 3) était supérieur ou égal à 80% chez 22 malades (61,2%), 70% chez neuf malades, 60% chez 4 malades et 30% chez une seule malade.

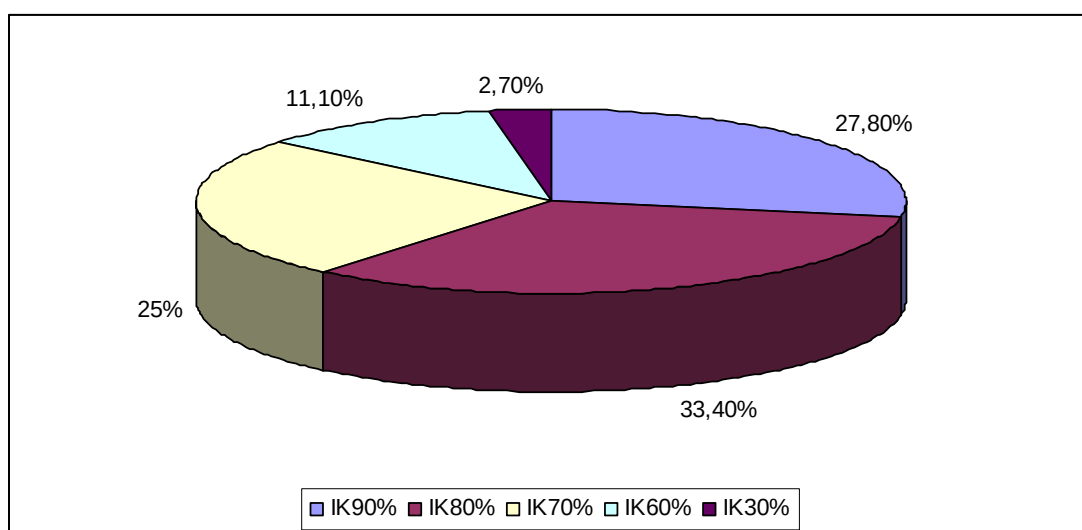


Figure 18 : Répartition en fonction de l'indice de Karnofsky.

III. EXAMENS PARACLINIQUES :

La mammographie associée ou non à une échographie mammaire ont constitué les bilans paracliniques prescrits dans le cadre du diagnostic positif.

Toutes les malades de notre série ont effectué ces examens. Vingt-quatre d'entre elles ont eu une mammographie seule et douze ont eu une échographie mammaire complémentaire.

Chez 32 patientes, ces bilans radiologiques ont pu mettre en évidence une opacité suspecte isolée. Ils ont révélé un nodule associé à des microcalcifications dans trois cas. (Tableau VII)

Tableau VII : Anomalies radiologiques dans notre série

Anomalies radiologiques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Opacité stellaire isolée	32	88,9
Opacité bien limitée	1	2,8
Opacité + microcalcifications	3	8,3
Total	36	100

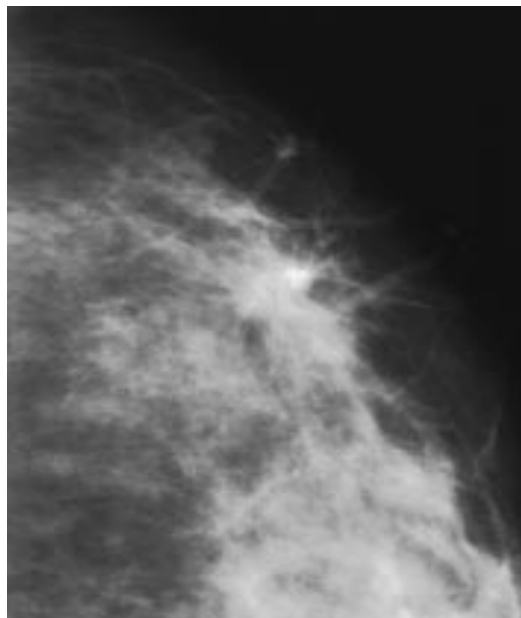


Figure 19 : Image mammographique d'une opacité stellaire

IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

1- Types de prélèvement :

L'étude anatomopathologique s'est faite sur biopsie dans 18 cas, soit dans la moitié des cas. Elle s'est faite par examen extemporané dans 15 cas (41,7%), sur matériel de cytoponction suivie d'une biopsie dans 3 cas (8,3%). (Tableau VIII)

Tableau VIII : types de prélèvement dans notre série

Pièces	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Biopsie	18	50
Extemporané	15	41,7
Cytoponction	3	8,3
Total	36	100

2- Types histologiques :

Le carcinome canalaire infiltrant a été le plus fréquent, noté dans 33 cas, soit 91,7%. On a retrouvé un carcinome peu différencié chez 2 malades (5,5%) , un carcinome tubuleux chez une patiente (2,8%). (Tableau IX)

Tableau IX : Répartition selon le type histologique

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Carcinome canalaire	33	91,7
Carcinome peu différencié	2	5,5
Carcinome tubuleux	1	2,8
Total	36	100

3- Grade histo-pronostique SBR:

Le grade histopronostique SBR le plus observé dans notre série a été le SBR II qui a été noté chez 17 malades, soit 47,3%, suivi du SBR III dans 15 cas (41,6%), et le SBR I dans 4 cas, soit 11,1%. (Tableau X)

Tableau X : Répartition selon le SBR

SBR	Nombre de cas	Pourcentage (%)
I	4	11,1
II	17	47,3
III	15	41,6
Total	36	100

4- Récepteurs hormonaux:

Le dosage des récepteurs hormonaux (RH) a été fait chez toutes les malades. Il était positif dans 25 cas (Tableau XI).

Tableau XI : Les récepteurs hormonaux

Récepteurs hormonaux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
RE et RP positifs	15	41,8
RE et RP négatifs	11	30,6
RE positifs et RP négatifs	5	13,8
RE négatifs et RP positifs	5	13,8
Total	36	100

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

La recherche de surexpression du gène HER 2 n'a été faite que chez 12 patientes. Elle était positive chez seulement deux patientes (16,7%) et négative pour les dix autres patientes (83,3%).

6-Embols vasculaires:

La recherche d'embols vasculaires n'a été notée que dans 21 comptes-rendus anatomopathologiques, dont 5 cas se sont avérés positifs (15,62%).

V. BILAN D'EXTENSION ET PRETHERAPEUTIQUE :

1 – Bilan d'extension :

Le bilan d'extension a été clinique et paraclinique. L'examen clinique a révélé, chez une patiente, l'existence de nodules sous-cutanés au niveau du corps, étiquetés comme métastases après leur biopsie.

Toutes nos patientes ont fait un bilan d'extension minimal consistant en une radiographie thoracique et une échographie abdomino-pelvienne.

- Radiographie thoracique : Une malade présentait des opacités parenchymateuses bilatérales en lâcher de ballon. La deuxième avait une lésion au niveau du lobe supérieur droit, confirmée au scanner thoracique. Et la troisième avait une opacité suspecte au niveau pulmonaire confirmée par le scanner thoracique.



Figure 20: Image en lâcher de ballon sur la radiographie thoracique

- L'échographie abdomino-pelvienne a montré des métastases hépatiques chez une patiente.
- La scintigraphie osseuse n'a été faite que chez six patientes et n'a révélé aucune anomalie.
- Le dosage du CA 15-3 a été effectué pour six patientes. Il était négatif chez toutes ces malades.

2- Bilan préthérapeutique :

Trente-trois malades (91,7%) ont bénéficié d'une échocoeur pour l'évaluation de leur fraction d'éjection (FE) avant de commencer la chimiothérapie à base d'anthracyclines.

Avant chaque cure de chimiothérapie, toutes les patientes ont bénéficié d'un examen clinique, et d'un bilan biologique fait d'un hémogramme, d'une fonction rénale et d'un bilan hépatique pour évaluer la toxicité de la chimiothérapie.

VI. classification TNM de l'union internationale contre le cancer (UICC 2003) :

Au terme de ce bilan clinique et paraclinique, toutes les patientes ont été classées selon la classification TNM de l'UICC 2003.

1- la tumeur T:

La majorité de nos malades ont consulté à un stade avancé de la tumeur. Plus de la moitié (52,8%) des tumeurs étaient classées T3 et T4.

Tableau XII : Classification des tumeurs selon TNM 2003

T	Effectif	Pourcentage (%)
T1b	2	5,5
T1c	4	11,1
T2	11	30,6
T3	5	13,9
T4b	9	25
T4d	5	13,9
Total	36	100

2- Adénopathies N :

L'examen clinique n'a pas retrouvé d'adénopathie palpable chez la moitié des malades, alors que 39% avaient des adénopathies axillaires homolatérales mobiles. Deux malades avaient des adénopathies axillaires fixes et deux autres des adénopathies sus-claviculaires.

Tableau XIII : Classification de l'atteinte ganglionnaire clinique selon TNM 2003.

N	Effectif	Pourcentage (%)
N0	18	50
N1	14	39
N2a	2	5,5
N3c	2	5,5
Total	36	100

3 – Métastases :

Cinq malades présentaient des métastases au moment du diagnostic initial (13,9%)

Tableau XIV : Répartition en fonction de l'existence de métastases.

M	Effectif	Pourcentage (%)
M0	31	86,1
M1	5	13,9
Total	36	100

Une patiente avait des métastases sous-cutanées. Trois patientes présentaient des métastases pulmonaires. Une patiente présentait des métastases hépatiques.

Nos malades ont été classées au terme du bilan d'extension clinique et paraclinique en tumeur localisée dans 21 cas (T1–T2–T3/ N0–N1) et en tumeur localement avancée dans 10 cas (T4/ N2–N3). Cinq malades étaient au stade métastatique. (Tableau XV)

Tableau XV : Répartition des malades selon le T et le N

	T1b	T1c	T2	T3	T4b	T4c	T4d	Total
N0	2	4	7	2	2	–	1 *	18
N1	–	–	4 *	3	5	–	2 *	14
N2a	–	–	–	–	1 *	–	1	2
N3c	–	–	–	–	1 *	–	1	2
Total	2	4	11	5	9	0	5	36

*Les cinq malades métastatiques.

4– Regroupement en stades :

Dans notre série, seulement 16,7 % avaient des stades I, alors que la moitié des malades avaient des stades III et IV.

Tableau XVI : Répartition en stades

Stade	Effectif	Pourcentage (%)
I	6	16,7
IIA	0	0
IIB	12	33,3
IIIA	3	8,3
IIIB	10	27,8
IV	5	13,9
Total	36	100

Afin de mieux étudier les résultats thérapeutiques ultérieurs, les patientes ayant un carcinome infiltrant ont été réparties en trois groupes pronostiques :

- Groupe I : comprend les formes localisées : T1, T2, T3, N0, N1 sans signes inflammatoires, M0 (stades I, II, IIIA). Ce groupe contient 21 patientes soit 58,4 % des cas.
- Groupe II : comprend les formes localement avancées c'est-à-dire les tumeurs classées T4, N2, N3 ou avec signes inflammatoires, M0 (stade IIIB). Ce groupe contient 10 patientes soit 27,7 % des cas.
- Groupe III : Comprend les formes métastatiques (stade IV). Ce groupe est constitué de 5 patientes soit 13,9% des cas.

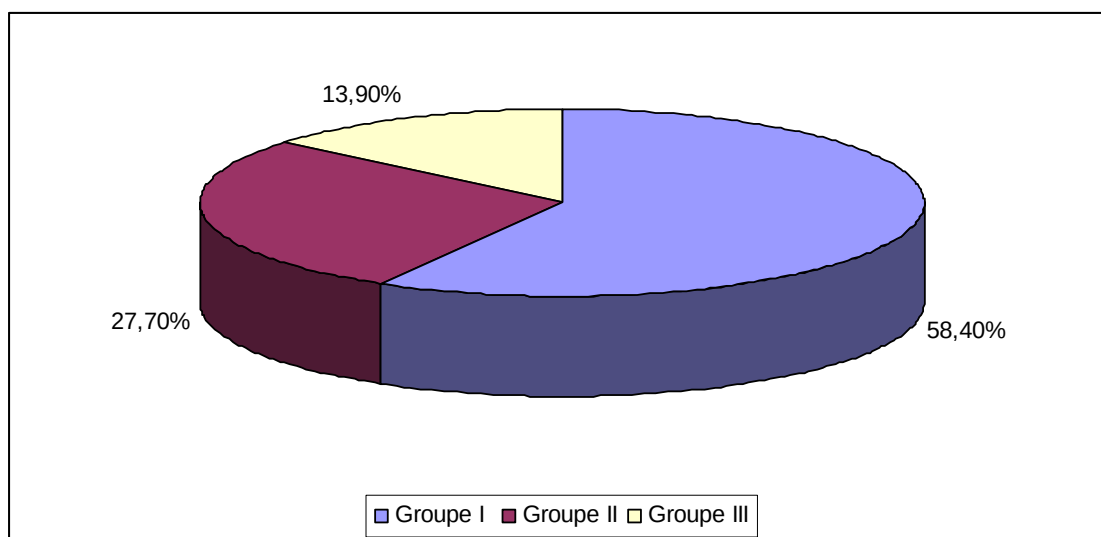


Figure 21: Répartition des patientes en groupes pronostiques

VII. Traitement :

Les moyens thérapeutiques ont fait appel à un traitement locorégional qui repose sur la chirurgie et/ou la radiothérapie et un traitement médical systémique basé sur la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie et/ou la thérapie ciblée.

1 – Traitement locorégional :

1-1 chirurgie :

Trente-deux patientes ont eu un geste chirurgical (89%). Parmi les patientes opérées, six avaient eu une chimiothérapie néo-adjuvante.

Aucune patiente n'a bénéficié d'une chirurgie de reconstruction ni de chirurgie pour métastase.

a- Type de chirurgie :

Cette chirurgie a été radicale chez 30 patientes. Deux malades ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice. Une seule malade n'a pas bénéficié d'un curage ganglionnaire. Il s'agissait d'une mastectomie de propreté.

b- Analyse anatomopathologique de la pièce opératoire :

b-1 Types histologiques :

L'étude anatomopathologique des pièces opératoires a permis d'identifier 30 cas de carcinomes canauxiaux infiltrants, un cas de carcinome mucineux, initialement diagnostiqué comme carcinome peu différencié et un cas de carcinome tubuleux (fig.22). On a retrouvé une tumeur bifocale chez une seule patiente.

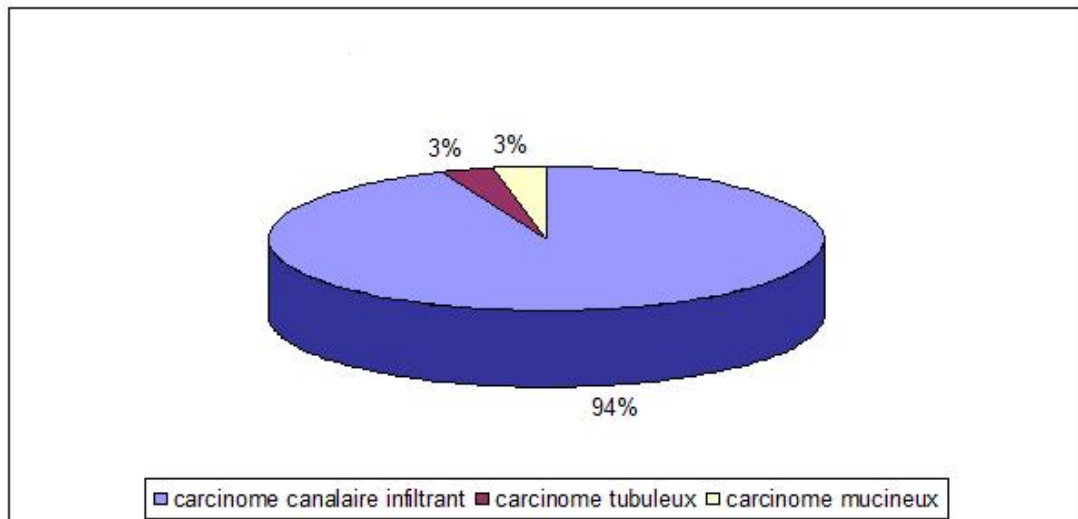


Figure 22: Répartition en fonction des types histologiques

b-2 Taille tumorale histologique et multifocalité :

La taille tumorale moyenne était de 4,2 cm, avec des extrêmes allant de 1 à 13 cm. Des discordances entre l'examen clinique et l'examen anatomopathologique, concernant la taille tumorale, ont été retrouvées chez 7 patientes. Elles n'ont pas affecté leur classification TNM. Il s'agissait d'une surestimation de la taille à l'étape clinique ou d'un downstaging post-chimiothérapie.

b-3 Limites d'exérèse saines:

Elles dépassaient 3mm et étaient saines chez 30 patientes, soit 93,75%. Elles étaient inférieures à 3 mm chez deux patientes (6,25%).

b-4 Envahissement ganglionnaire histologique :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 31 patientes. Il était suffisant (> 8 ganglions prélevés) chez 25 malades. Il a été positif dans 20 cas dont 11 cas plus de 3N+ (tableau 13). Une rupture capsulaire a été retrouvée dans dix cas (32,25%). (Tableau XVII)

Tableau XVII: l'envahissement ganglionnaire histologique

Résultat du curage ganglionnaire	Nombre de cas	Pourcentage (%)
N-	11	35,5
N+	20	64,5
Total	31	100

b-5 Embols vasculaires :

La recherche d'embols vasculaires intra et péri-tumoraux, n'a été notée que dans 21 compte-rendus anatomopathologiques, dont 5 cas se sont avérés positifs (15,62%).

b-6 Composante intracanalalaire :

Cinq patientes (15,62%) avaient une composante intra-canalalaire qui variait de 10 à 20% du volume tumoral.

b-7 Récepteurs hormonaux :

Le dosage des récepteurs hormonaux était fait chez toutes les malades. Il était positif chez 25 patientes.

b-8 Herceptest :

La recherche de surexpression du gène HER 2 a été faite chez 12 malades et était positive chez seulement 2 patientes.

b-9 Grade SBR :

Le grade SBR II était le plus fréquemment retrouvé chez 17 malades, suivi par le SBR III dans 15 cas et le SBR I dans 4 cas.

b-10 Ki67 :

La recherche du marqueur Ki67 n'a pas été faite chez nos malades.

1-2 Radiothérapie :

a- Radiothérapie externe :

Elle a été réalisée chez 23 malades, toutes opérées.

a-1 Source d'irradiation :

Cobalt 60 qui délivre des photons gamma (γ) de 1,25 MeV.

a-2 Volumes cibles:

Sont représentés par :

- Le sein ou le lit tumoral
- La paroi thoracique
- Les 3 aires ganglionnaires suivantes :
 - o Le creux sus-claviculaire
 - o La chaîne mammaire interne (CMI)
 - o L'aire axillaire

Tableau XVIII : champs irradiés

Volumes irradiés	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Paroi + CMI+ sus-clav	9	37,5
Paroi + CMI + axillo-sus-clav	7	29,2
Paroi + CMI	1	4,2
Paroi + sus-clav	3	12,5
Paroi seule	2	8,3
Sein seul+boost sur le lit tumoral	2	8,3
Total	24	100

Les malades N+ ont eu une irradiation au niveau de la paroi, de la CMI et du creux sus-claviculaire. Sept patientes ont eu une irradiation au niveau axillaire à cause d'un curage ganglionnaire insuffisant ou non fait, et deux malades au niveau de la paroi à cause des limites économiques. Les deux patientes ayant eu un traitement conservateur ont été irradiées sur le sein avec boost sur le lit tumoral.

a-3 Doses et fractionnement:

La dose d'irradiation au niveau de la paroi a été de 50 Gy. La dose au niveau des aires ganglionnaires a été de 45 Gy. Le fractionnement employé a été le schéma hypofractionné dans tous les cas, à raison de 5 Gy par séance et de deux séances par semaine.

Deux patientes ayant eu une chirurgie conservatrice, ont eu un boost sur le lit tumoral de 10 à 16 Gy, l'une par radiothérapie externe et l'autre par curiethérapie.

Cette irradiation a été réalisée en moyenne 2,7 mois après la chimiothérapie, avec des extrêmes allant de 21 jours à six mois.

Aucune complication grave n'a été notée. Toutes les patientes ont présenté une radiodermite stade I (érythème) traitée symptomatiquement.

b- La curiethérapie :

–Source : fils d'Iridium 92

–Volume cible : lit tumoral

–Dose : 16 Gy

Une patiente a eu une curithérapie interstitielle.

2- Traitement systémique :

2-1 Chimiothérapie :

a. *Indications :*

La chimiothérapie a été prescrite chez 28 malades, en situation néo-adjuvante chez 7 malades (25%) dont une qui n'a pas été opérée par la suite vu l'évolutivité de sa tumeur, en situation adjuvante chez 18 patientes (64,3%). L'indication était purement palliative chez trois malades, soit 10,7% (Tableau XIX)

Tableau XIX: Répartition en fonction des indications de chimiothérapie.

Type de chimiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Adjuvante	18	64,3
Néo-adjuvante	7	25
Palliative	3	10,7
Total	28	100

b- Protocoles :

-Chimiothérapie néo-adjuvante : prescrite chez sept patientes, elle a fait appel à des protocoles comportant une anthracycline (Epirubicine ou Adriamycine) dans tous les cas (Tableau XX). Elle a été indiquée chez des malades ayant un cancer du sein inflammatoire ou localement avancé. Quatre à six cures ont été administrées. Le schéma séquentiel n'a pas été administré faute de moyens.

Tableau XX: Protocoles de chimiothérapie néo-adjuvante.

Protocoles	Doses	Nombre de cas(7)
FAC60	5-fluorouracil 600 mg/m2. j1 Doxorubicine 60 mg/m2. j1 Cyclophosphamide 600 mg/m2.	3
AC60	Doxorubicine 60 mg/m2. j1 Cyclophosphamide 600 mg/m2. j1	1
FEC100	Cyclophosphamide 500mg/m2. j1 Epirubicine 100mg/m2. j1 5-fluorouracil 500 mg/m2. j1	2
EC75	Cyclophosphamide 600 mg/m2. j1 Epirubicine 75 mg/m2. J1	1

-Chimiothérapie adjuvante : réalisée après la chirurgie chez 23 patientes dont cinq ayant bénéficié de la chimiothérapie néo-adjuvante. Les protocoles à base d'anthracycline ont été prescrits à 19 malades. Trois malades ont bénéficié du protocole FUN, associant la vinorelbine au Fluoro-Uracile, et une patiente du protocole CMF (cyclophosphamide, méthotrexate et 5 Fluoro-uracile) (tableau XXI). Six cures ont été administrées pour les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie néo-adjuvante. La chimiothérapie adjuvante a été indiquée en cas de tumeur localement avancée, en cas de N+, en cas de tumeur supérieure à 2 cm, de SBR III, récepteurs

hormonaux négatifs, HER 2 positif et d'embols vasculaires. Les taxanes n'ont pas été administrées en adjuvant.

Tableau XXI: Protocoles de chimiothérapie adjuvante.

Protocoles	Nombre de cas	Pourcentage (%)
FEC 100	6	26
EC 60	4	17,4
AC 60	4	17,4
FAC 60	3	13
FEC 75	2	8,7
FUN	3	13
CMF	1	4,5
Total	23	100

–**Chimiothérapie palliative** : a été indiquée chez trois patientes au stade métastatique. Le protocole FEC a été utilisé et administré en six cures chez deux malades. Le protocole AC 60 a été administré chez une seule malade.

La chimiothérapie, quelle soit néo-adjuvante ou adjuvante, a été en général bien tolérée. Quelques effets indésirables d'ordre digestif, type nausées, vomissements de faible intensité ont été observés. Un seul cas d'alopécie a été noté. Aucune complication cardiaque n'a été notée au cours du suivi.

2-2 Hormonothérapie :

Vingt-cinq patientes (70% des cas), ayant des récepteurs hormonaux positifs, ont été mises sous hormonothérapie pendant cinq ans. Le Tamoxifène à la dose de 20 mg par jour a été prescrit chez 15 patientes par faute de moyens. Les anti-aromatases ont été utilisés chez dix malades.

2-3 Thérapie ciblée : Trastuzumab

Aucune de nos 2 malades qui avaient une surexpression du récepteur HER 2 n'a pu bénéficier du Trastuzumab faute de moyens.

3- Stratégie thérapeutique :

Le traitement des patientes a été instauré différemment selon plusieurs paramètres cliniques et histologiques.

3-1 Groupe I ou formes localisées (21 cas) :

Seize patientes de ce groupe ont bénéficié d'une chirurgie première + chimiothérapie adjuvante + /- radiothérapie +/- hormonothérapie, alors que cinq malades ont eu une chirurgie seule + hormonothérapie + /- radiothérapie.(tableau XXII)

Tableau XXII : Les schémas thérapeutiques des patientes ayant une forme localisée

SCHEMA THERAPEUTIQUE	EFFECTIF (N=21)	POURCENTAGE (%)
Chirurgie + hormonothérapie + radiothérapie	4	19
Chirurgie + hormonothérapie	1	4,8
Chirurgie + chimiothérapie + radiothérapie + hormonothérapie	11	52,4
chirurgie + chimiothérapie+ radiothérapie	1	4,8
chirurgie + chimiothérapie	4	19
Total	21	100

3-2 Groupe II ou formes localement avancées (10cas) :

L'hormonothérapie a été indiquée seule chez deux patientes, en raison de l'importante altération de leur état général. La chimiothérapie adjuvante + radiothérapie ont été indiquées chez deux malades, avec hormonothérapie pour l'une d'elles. Six malades ont eu une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie, sauf pour l'une d'elles chez qui l'évaluation post-chimiothérapie a noté une progression de la tumeur. Elle a été mise sous hormonothérapie. (Tableau XXIII)

**Tableau XXIII : Les schémas thérapeutiques des patientes
ayant une forme localement avancée**

SCHEMA THERAPEUTIQUE	EFFECTIF (N=10)	POURCENTAGE (%)
Hormonothérapie seule	2	20
Chirurgie + chimiothérapie + radiothérapie + hormonothérapie	1	10
Chirurgie + chimiothérapie + radiothérapie	1	10
Chimiothérapie néo-adjuvante + chirurgie + radiothérapie + hormonothérapie	1	10
Chimiothérapie néo-adjuvante + chirurgie + radiothérapie	2	20
Chimiothérapie + hormonothérapie	1	10
Chimiothérapie néo-adjuvante + chirurgie	2	20
Total	10	100

3-3 Groupe III ou formes métastatiques (5 cas) :

Une chimiothérapie palliative a été indiquée chez trois malades sur cinq. (Tableau XXIV)

bleau XXIV : Les schémas thérapeutiques des patientes métastatiques

CAS	AGE	TNM	SITE M+	SCHEMA THERAPEUTIQUE
1	65	T2N1M+	cutané	Chimiothérapie palliative
2	70	T4dN1M+	pulmonaire	Chimiothérapie + chirurgie (Patey) + radiothérapie + hormonothérapie
3	73	T4dN0M+	pulmonaire	Chirurgie (Patey) + hormonothérapie
4	68	T4bN2M+	hépatique	Chimiothérapie + chirurgie (Patey) + radiothérapie + hormonothérapie
5	66	T4bN3M+	pulmonaire	Chimiothérapie + chirurgie (mastectomie seule) + radiothérapie + hormonothérapie

VIII. SURVEILLANCE :

1 – But :

1-1 Au cours du traitement :

Rechercher les complications et évaluer la réponse thérapeutique.

1-2 Après le traitement :

Rechercher les récurrences loco-régionales ou à distance, les complications de la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

2 – Moyens de surveillance :

2-1 Au cours du traitement :

Au cours de la chimiothérapie: Examen clinique général (tolérance de la chimiothérapie, signes de toxicité) et biologie (NFS; urée; créatinine).

Au cours de la radiothérapie: Examen clinique hebdomadaire.

2-2 Après la fin du traitement:

a- Une Surveillance locale :

- Examen clinique de la paroi (après mastectomie) ou sein traité (après traitement conservateur), du sein controlatéral et des aires ganglionnaires homo et controlatéraux.
- Echo-mammographie des 2 seins (si conservation du sein traité) ou du sein controlatéral en cas de mastectomie.

b- Une Surveillance générale :

Elle comportait :

- Un examen clinique général

- Une radiographie de thorax.
- Une échographie hépatique.
- Une scintigraphie osseuse et dosage du CA15-3.

3- Rythme :

La surveillance était hebdomadaire chez les patientes sous chimiothérapie ou radiothérapie.

Après la fin du traitement, une surveillance était assurée chez nos patientes tous les 3 à 4 mois au cours des 2 premières années puis tous les 6 mois les 3 ans suivantes puis une fois par an après à vie.

4- Résultats :

4-1 Résultats globaux selon le stade :

Chez 24 malades, on n'a pas noté de métastases ou de récurrence locale après un délai moyen de 26,4 mois après la fin du traitement, soit 66,6 % des femmes ayant une maladie contrôlée en fin de traitement, alors que :

- Une patiente du groupe II est décédée au cours de son suivi.
- Une malade du groupe II était en rémission partielle, celle-ci se définissant par une bonne évolution de la maladie sans guérison complète au terme du recul dont nous disposons.
- Trois patientes avaient une maladie en progression après un recul moyen de dix mois. Deux faisaient partie du groupe métastatique et une du groupe II.
- Sept patientes ont présenté des métastases. L'une d'elles était initialement classée M+. Elle a présenté des métastases cérébrales, en plus des métastases pulmonaires initiales. Elle a été mise sous hormonothérapie et Vépéside.

Elle a été perdue de vue après un mois. Sa maladie était toujours en poursuite évolutive. (Tableau XXV)

Tableau XXV : Réponse globale selon le stade

	Formes localisées	Formes localement avancées	Formes métastatiques
Rémission complète	17	5	2
Rémission partielle	0	1	0
Progression	0	1	2
Récidive loco-régionale	0	0	0
Récidive à distance	4	2	1
Décès	0	1	0

Au total, six des trentes malades qui avaient leur maladie contrôlée en fin de traitement, ont eu une rechute à distance après un délai moyen de 12,8 mois.

4-2 Métastases:

Nous avons noté au cours de la surveillance la survenue de métastases chez 6 malades, soit 16,6% des cas, apparues dans un délai moyen de 12,85 mois avec des extrêmes allant de 4 à 25 mois. Le siège des métastases était le poumon dans trois cas, le cerveau dans un seul cas, l'os dans un cas et une adénopathie axillaire controlatérale dans un autre cas.

Tableau XXVI : Caractéristiques des six malades métastatiques

CAS	AGE	TNM	PEV	DELAI (MOIS)	SITE METASTATIQUE	TRAITEMENT	EVOLUTION
1	66	T4dN3M0	2	4	Adénopathie axillaire controlatérale	Chimiothérapie FUN	Evolutivité Perdue de vue après 2 mois
2	65	T4bN1M0	0	14	thoracique	Chimiothérapie Docetaxel/ Avastin	Rémission complète Vivante à 24 mois
3	68	T3N1M0	0	16	pulmonaire	Avastin/ Docetaxel	Perdue de vue
4	70	T2N1M0	0	20	pulmonaire	Endoxan	Décès après un mois
5	80	T2N1M0	0	11	cérébrale	radiothérapie	décès avant début du traitement
6	69	T2N0M0	0	12	os	hormonothérapie	Rémission complète vivante à 51 mois

a- L'évolution métastatique en fonction de l'âge :

La survenue de métastases était plus fréquente chez les malades les plus jeunes (65–69 ans) (Tableau XXVII)

Tableaux XXVII : L'évolution métastatique selon la tranche d'âge

TRANCHE D'AGE	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
65 – 69 ans	4/23	17,4
70 – 74 ans	1/9	11,1
75 – 79 ans	0/3	0
> 80 ans	1/1	100

b- L'évolution métastatique en fonction du stade évolutif :

Les formes localement avancées avaient un taux de rechute beaucoup plus important que pour les formes localisées (Tableau XXVIII)

Tableaux XXVIII: L'évolution métastatique selon le stade évolutif

STADE EVOLUTIF	EFFECTIF	POURCENTAGE (%)
Formes localisées	4/21	19
Formes localement avancées	2/10	20

c- L'évolution métastatique en fonction du SBR :

Le grade III du SBR était plus fréquemment associé à une rechute métastatique que les grades I et II (Tableau XXIX)

Tableau XXIX : l'évolution métastatique selon le grade SBR

Grade SBR	Effectif	Pourcentage (%)
SBR I	0/3	0
SBR II	1/16	6,25
SBR III	5/17	29,4

d- L'évolution métastatique en fonction des récepteurs hormonaux :

L'évolution métastatique était plus fréquente chez les patientes ayant des récepteurs hormonaux négatifs.

Tableau XXX : L'évolution métastatique selon les récepteurs hormonaux

Récepteurs hormonaux	Effectif	Pourcentage (%)
Absents	3/11	27,3
Présents	3/25	12

e- L'évolution métastatique en fonction de l'envahissement ganglionnaire histologique :

Dans notre série, la survenue de métastases était plus fréquente en cas d'envahissement ganglionnaire histologique.

Tableau XXXI : L'évolution métastatique selon l'envahissement ganglionnaire histologique

Envahissement ganglionnaire	Effectif	Pourcentage (%)
Oui	5/20	25
Non	1/11	9

IX. RESULTATS THERAPEUTIQUES :

1- Recul :

Le recul moyen était de 20 mois avec des extrêmes allant de 2 à 58 mois. Le recul était égal ou supérieur à six mois pour 84% des patientes.

2- SURVIE :

Nous avons calculé la survie selon la méthode de KAPLAN et MEIER.

La survie globale à 5 ans était de 85,2% alors que la survie sans rechute était de 71,6%.
Nous avons également calculé la survie selon certains paramètres. (Tableau XXXII)

Tableau XXXII: Survie globale selon certains facteurs pronostiques

FACTEUR PRONOSTIQUE		SURVIE A 5 ANS
Co-morbidités	Présentes	85,9%
	absentes	85,7%
Statut ganglionnaire	N0	-----
	N+	61,1%
SBR	I	-----
	II	-----
	III	68,6%
RH	Négatifs	80%
	positifs	86,2%

La survie selon certains paramètres, comme le N0 ou le SBR I et II, n'a pas pu être calculée, vu le faible nombre de cas.

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "DISCUSSION" is written in a large, bold, serif font with a slight 3D effect.

DISCUSSION

I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :

1 – Age/ définition :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme partout dans le monde. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), c'est le 2ème cancer le plus fréquent après celui du poumon pour les deux sexes réunis.

Le vieillissement de la population des pays industrialisés est une réalité. En effet, l'espérance de vie à la naissance des femmes en France est de 84,5 ans en 2009. Elle sera de 86,4 ans en 2020. Le risque de cancer augmente avec l'âge. Ce dernier est responsable de 45% des décès après 65 ans chez les femmes, en France.

L'espérance de vie d'une femme âgée est, dans la mentalité des gens, très courte. En France, une personne ayant atteint l'âge de 70 ans a encore une espérance de vie de 14,2 ans, à 80 ans elle est de 7,7 ans et à 85 ans de 5,4 ans [8]. Aux Etats-unis, l'espérance de vie moyenne d'une femme de 65 ans est estimée à 19 ans et celle d'une femme de 85 ans, sans tares associées, à 6 ans [9]

Au Maroc, selon le rapport du Haut Commissariat au Plan de 2007, l'espérance de vie à la naissance des femmes est de 73,67 ans. En 2004, la proportion des personnes âgées de 60 ans et plus était de 8,1% [10].

L'étude de l'épidémiologie du cancer du sein chez la femme âgée est d'abord confrontée à un problème de définition, vu l'absence d'unanimité de cette définition.

Le National Cancer Institute et le National Institute on Aging ont proposé aux USA en 1981 les définitions suivantes :

« Toute personne âgée de 65 à 74 ans est considérée comme jeune vieux »

« Toute personne âgée de 75 à 84 ans est appelée vieux âgé, et au-delà de 85 ans, on parle de très âgé »

Malgré ces définitions, dans la pratique clinique, la limite d'âge est différente d'une série à l'autre. Elle est égale ou supérieure à 65 ans pour certains [11 ;12 ;13 ;14 ; 15 ;16] et à 70 ans pour d'autres [17; 18; 19; 20; 21; 22; 23]. Le problème réside dans l'hétérogénéité des décisions engendrées par ces définitions.

Il est également important de noter que la notion de « femme âgée » regroupe dans la même catégorie des patientes en très bonne santé avec un âge physiologique souvent de 10 ans inférieur à l'âge civil et des patientes dont l'autonomie est réellement diminuée et la dépendance marquée.

Dans notre série, la moyenne d'âge a été de 69 ans et la limite a été fixée à 65 ans en tenant compte de l'espérance de vie au Maroc et plus conformément à la majorité des séries de la littérature.

2– Epidémiologie descriptive :

2-1 Situation mondiale :

Le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme dans le monde, avec 1,15 million de nouveaux cas par an, dont 361.000 sont diagnostiqués en Europe et 230.000 en Amérique du Nord. Près d'un tiers des cas surviennent chez la femme de plus de 65 ans. En effet, plus de la moitié des cas sont diagnostiqués chez les femmes de plus de 65 ans aux USA. Des données similaires sont retrouvées au Royaume Uni et en Union Européenne. Ceci pourrait s'expliquer par le vieillissement de la population des pays développés et par la prédominance de certains facteurs de risque de cancer du sein, tels que la prescription de traitement hormonal substitutif.

A Detroit (USA), dans un échantillon randomisé de 500 malades, Velanovich a retrouvé une fréquence du cancer du sein de 39,6% chez la femme de plus de 65 ans [24], alors qu'elle est de 37% pour cette même tranche d'âge pour Molino en Italie dans son étude rétrospective portant sur 3184 malades [25]. Selon les données du Surveillance and Epidemiology and End

Result (SEER) du National Cancer Institute (NCI) américain, cette fréquence est de 46% chez les femmes âgées de plus de 70 ans [26].

Tableau XXXIII : Incidence standardisée du cancer du sein selon les tranches d'âge par 100000 femmes [27]

Age	Liban (2004)	Egypte (1999– 2001)	Arabie Saoudite (2004)	Oman (2006)	Iran (2005– 2006)	Jordanie (2005)	USA– SEER (2001– 2005)	Angleterre (2004)	Ecosse (2004)
65– 69 ans	202,4	106	22,7	82,7	48,6	125,7	402,3	345,7	353,7
70– 74 ans	197	94,1	27	66,2	43,7	111,1	423,9	317,3	318,2
≥ 75 ans	200,2	99,6	36,3	----	43,7	77,1	422,2	372,6	372,4

Au Liban, l'incidence du cancer du sein atteint un maximum chez les femmes âgées de 50 à 59 ans, puis diminue au-delà de 60 ans, atteignant 202,4 cas pour 100.000 femmes entre 65 et 69 ans et 197/100.000 femmes entre 70 et 74 ans [27]. Elle est moins élevée comparée aux chiffres notés en Amérique du Nord et en Europe de l'ouest, mais plus élevée comparée aux pays arabes et à certains pays asiatiques comme l'Iran.

2-2 Situation au Maghreb :

En Tunisie, le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent. Chaque année, près de 800 à 1 000 nouveaux cas de cancers du sein sont diagnostiqués en Tunisie [28], dont 6% surviennent chez des femmes âgées de plus de 65 ans [29].

En Algérie, le cancer du sein occupe le premier rang parmi les cancers féminins avec une incidence standardisée estimée à 26/100000 femmes /an. Il représente chez la femme âgée de plus de 65 ans, 14,21% [30].

Pour ce qui est du Maroc, le cancer du sein a une incidence relativement proche de celle des autres pays du Maghreb et estimée à 35,04 cas /100 000 femmes/an en l'an 2004 selon le registre du grand Casablanca [31].

Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca qui est un registre national non représentatif de tout le Maroc, en 2004, 662 cas de cancer du sein ont été diagnostiqués, dont 53 chez les femmes de plus de 65 ans, soit 8% des cas [31].

Dans notre série, la fréquence chez les femmes de plus de 65 ans est de 6,3%, rejoignant ainsi les résultats des autres séries maghrébines et marocaines.

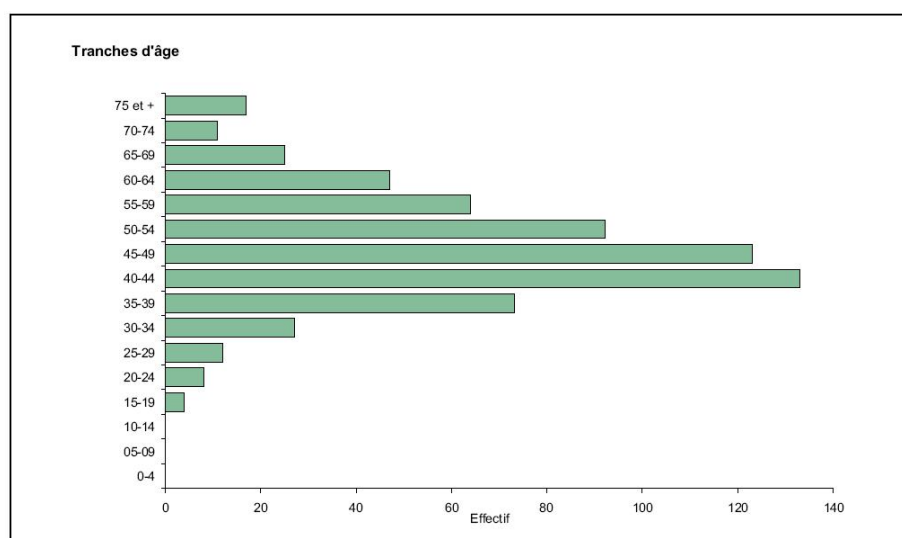


Figure 20 : Cancer du sein. Distribution par tranche d'âge, RCRC, 2004.

Figure 23 : Distribution du cancer du sein par tranche d'âge selon le registre du grand Casablanca [31]

Tableau XXXIV : Fréquence du cancer du sein de la femme âgée

Auteurs	Limite d'âge	Années	Fréquence
VELANOVICH [24] USA (Detroit)	≥ 65 ans	2002	39,6%
MOLINO [25] Italie	≥ 65 ans	2006	37%
SEER [26] USA	≥ 70 ans	2004	46%
MAALEJ [29] Tunisie	≥ 65 ans	1999	6%
HAMMOUDA [30] Algérie	≥ 65 ans	2001	14,21%
Registre du grand Casablanca [31] Maroc	≥ 65 ans	2004	8%
Notre série Marrakech	≥ 65 ans	2011	6,3%

L'incidence du cancer du sein chez la femme âgée dans notre pays est relativement faible, probablement en raison de la faible proportion des personnes âgées dans la population et en raison de l'absence d'un programme de dépistage pour cette tranche d'âge.

2-3 Mortalité du cancer du sein :

La mortalité liée au cancer du sein varie selon les régions et les tranches d'âge. Elle a progressivement augmenté entre 1951 et 1990, puis diminué en Amérique et en Europe de l'Ouest [32], en raison d'une politique de dépistage efficace et d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

Figure 1: Incidence et Mortalité par âge en 2005

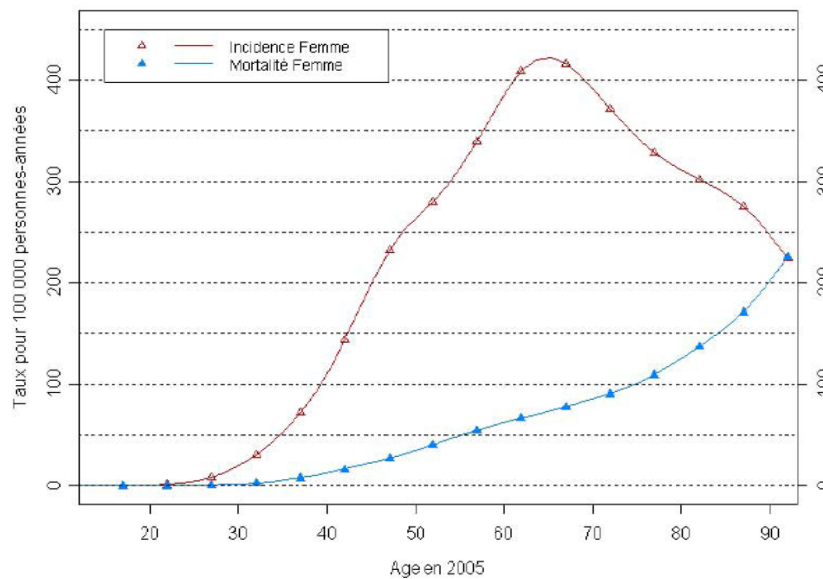


Figure 24 : Incidence et mortalité par âge du cancer du sein en 2005 [33]

En 2002, la mortalité était de 29,8/ 100000 femmes/ an aux USA, et de 41/100000 femmes/ an en Europe du Nord et de l'Ouest [34].

La mortalité augmente parallèlement avec l'incidence du cancer du sein. Ceci pourrait expliquer le faible taux de mortalité au niveau des pays en voie de développement. Elle augmente également en fonction de l'âge. Ainsi, en 2002, aux USA, elle est de 121,2/ 100000/ an pour les femmes de plus de 65 ans et de 135/ 100000/ an en Europe du Nord et de l'Ouest.

3- Epidémiologie analytique :

3-1 L'âge :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme et son incidence croît avec l'âge. Cette incidence s'infléchit après 75 ans. [18]

Aux USA, l'âge avancé est le facteur de risque majeur de développer un cancer du sein avec un risque estimé à 1 cas pour 14 femmes âgées de 60 à 79 ans, 1 cas pour 24 femmes entre l'âge de 40 à 59 ans et 1 cas pour 229 femmes âgées de moins de 39 ans [9].

L'âge moyen retrouvé dans la littérature est de 70 à 73 ans si les patientes sélectionnées sont âgées de plus de 65 ans [11 ; 12 ; 13 ; 16], et de 77 à 78 ans si elles sont âgées de plus de 70 ans [17 ; 18 ; 19]. L'âge le plus élevé rapporté dans la littérature est de 101 ans [24]

Dans notre série, la tranche d'âge de 65 à 69 ans était la plus touchée, dans 59% des cas ; alors que la moyenne d'âge était de 69 ans rejoignant ainsi les données de la littérature.

3-2 Antécédents médico-chirurgicaux:

Le vieillissement est associé à une dépendance fonctionnelle accrue et à plus de co-morbidités. Satariano et Ragland ont démontré que la présence ou non de co-morbidités est un indicateur pronostic majeur chez les malades atteintes de cancer du sein. En effet, quand leur nombre augmente, le nombre de décès dus à des causes intercurrentes dépasse le nombre de décès dus au cancer en lui-même [35]. De ce fait, Yancik et coll. ont trouvé que les co-morbidités représentent le facteur majeur limitant la possibilité de se prononcer par rapport au pronostic du cancer du sein chez les personnes âgées. [36]

Dans une étude menée par Gironès en Espagne [37] sur 91 patientes âgées de plus de 70 ans atteintes de cancer du sein, la pathologie cardio-vasculaire et le diabète représentaient les co-morbidités les plus souvent retrouvées.

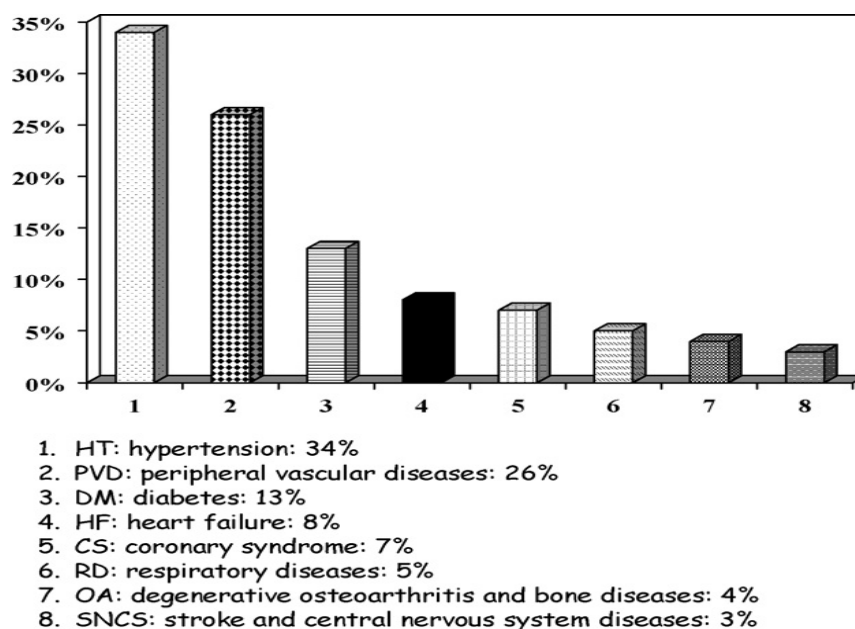


Figure 25 : Prévalence des co-morbidités chez les plus de 70 ans (Girones) [37]

En 2009, dans une étude britannique menée sur 268 malades de plus de 70 ans par Tang, 82% des malades avaient au moins une co-morbidité, dont 34% avaient au moins trois [17]

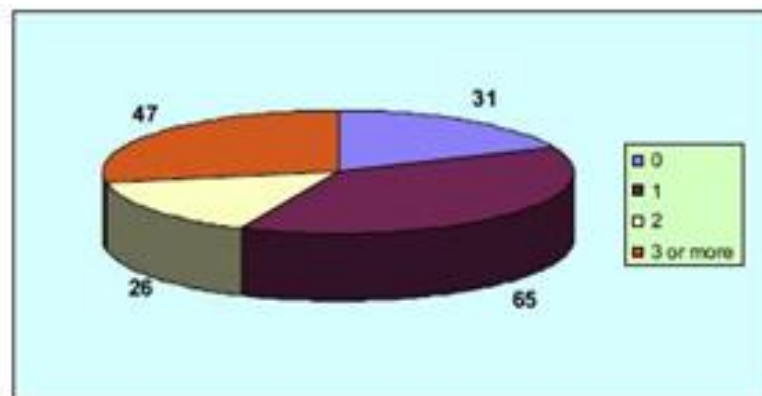


Figure 26 : Répartition des patientes de plus de 70 ans atteintes de cancer du sein selon le nombre de co-morbidités [17]

Les femmes âgées atteintes de cancer du sein doivent être évaluées correctement en terme d'antécédents médico-chirurgicaux, afin de pouvoir indiquer un schéma thérapeutique adapté et prévoir d'éventuels interactions médicamenteuses ou complications. Plusieurs scores d'évaluation globale des comorbidités ont été évalués en gériatrie et sont corrélés avec la survie, comme l'indice de Charlson qui inclut une liste limitative de 19 pathologies [38], ou l'échelle « cumulative illness rating scale-geriatric » qui s'intéresse à 14 pathologies [39]. Ces scores d'évaluation constituent un élément important dans l'évaluation gériatrique standardisée.

Les pathologies cardio-vasculaires, en particulier l'hypertension artérielle, sont les plus retrouvées parmi les antécédents des patientes de plusieurs séries [40 ; 37 ; 41 ; 19], suivies par l'arthrose et le diabète. Ceci rejoint les résultats retrouvés chez nos malades. Selon Hamberg, 35% des 65-79 ans ont au moins deux co-morbidités, et 70% des plus de 80 ans [42]. Dans notre série comprenant seulement des malades appartenant à la tranche d'âge de 65-79 ans, seulement 16,6% avaient au moins deux co-morbidités.

3-3 Facteurs de risque :

a- facteurs hormonaux :

- **Ménarche** : Les facteurs de risque sont peu étudiés chez la femme âgée. Plusieurs études incriminent l'âge des premières règles comme facteur de risque, plus les règles surviennent tôt plus le risque est augmenté à cause de l'augmentation de la durée d'exposition hormonale [43]. Brinton retrouve une diminution du risque de 23 % lorsqu'il compare les femmes qui ont été réglées après 15 ans à celles qui l'ont été avant 12 ans [44]. Il faut toutefois noter qu'il est parfois difficile de faire dater rétrospectivement avec précision cet âge pour la majorité des patientes et que c'est un facteur difficile à évaluer, notamment chez la femme âgée. Dans notre série, l'âge moyen de la ménarche est de 13 ans avec 38% des malades qui ont eu leurs premières règles avant l'âge de 12 ans.
- **Ménopause** : Un âge avancé à la ménopause ressort souvent aussi comme facteur de risque de développer un cancer du sein. Pour chaque année d'élévation de l'âge de la ménopause, on note une augmentation du risque de survenue de cancer du sein d'environ 3 à 4%. La ménopause précoce est protectrice surtout chez les femmes de plus de 70 ans [8]. Dans notre série, le nombre de malades ménopausées après l'âge de 55 ans est presque égal à celui des patientes ménopausées avant cet âge.
- **Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS)** : Les femmes sous traitement hormonal substitutif de la ménopause ont un risque accru de cancer du sein, surtout celles sous traitement oestro-progestatif continu. La méta-analyse du Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer reprenant 51 études a retrouvé une petite augmentation du risque liée au traitement hormonal substitutif de la ménopause avec un risque relatif de 1,14. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation ($RR = 1,35$) [43]. En effet, il aurait un effet accélérateur sur la naissance de certains cancers infra-cliniques pré-existants. De plus, il peut réduire la spécificité et la sensibilité de la mammographie en rendant les seins plus denses. Cependant, il semblerait que la

mortalité par cancer du sein de ces malades soit moindre, en raison de la surveillance rendant le diagnostic plus précoce [45]. Actuellement, la prescription du THS est devenue plus réglementée et les combinaisons oestro-progestatives ne sont plus prescrites, permettant ainsi de réduire le risque de survenue de cancer du sein.

- **Âge de la première grossesse et la parité** : Les données de la littérature sont concordantes pour accorder à l'âge lors de la première grossesse et au nombre d'enfants un rôle important dans la genèse du cancer du sein. Alors que le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive, il semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans. Ce risque est surtout présent pour les cancers survenant chez les femmes âgées. Le nombre d'enfants, ce d'autant que la patiente les a eus jeune, semble également avoir un rôle protecteur [43]. Rosero-Bixby rapporte une diminution du risque de 9 % pour chaque grossesse supplémentaire et ceci en tenant compte de l'âge à la première grossesse. Dans notre série, seulement 20% de nos malades sont nullipares et seulement quatre malades ont eu leur grossesse après l'âge de 30 ans.
- **L'allaitement** : Il a souvent été présenté comme facteur protecteur. Ceci est confirmé par Enger qui note un risque relatif de 0,66 pour les femmes qui ont allaité au moins 16 mois par rapport à celles qui n'ont pas allaité [46]. Cependant, toutes les études ne concordent pas et de nombreuses publications ne retrouvent pas de facteur protecteur lié à l'allaitement ni à sa durée. Dans notre série, la plupart des malades (91%) rapportent avoir allaité, sans préciser la durée [43].
- **La contraception orale** : La majorité des études publiées n'ont pas retrouvé globalement d'élévation du risque de cancer du sein lié à la contraception orale. Le Collaborative group on hormonal factors in breast cancer a repris 54 études et a retrouvé un risque relatif global de 1,07. Le risque semble majoré pour les utilisatrices en cours de contraception et pour les 10 ans qui suivent. Cette méta-analyse n'a pas permis de répondre au risque en fonction de la durée d'utilisation, en fonction du type ou de la

dose de la pilule [47]. Il n'y a plus d'élévation du risque après 10 ans d'arrêt. Dans notre série, seulement cinq patientes ont eu une contraception orale.

b- Antécédents familiaux :

L'antécédent familial de cancer du sein ne joue apparemment pas ou peu pour les femmes âgées puisque les cancers du sein familiaux apparaissent généralement avant 65 ans. Selon Bignon, la probabilité de trouver un cancer du sein lié à une mutation de type BRCA-1 ou BRCA-2 n'est que de 3% chez les femmes de plus de 70 ans et de 1% chez les femmes de plus de 80 ans [45]. En effet, seulement deux patientes de notre série rapportaient un antécédent familial au premier degré de cancer du sein.

c- Facteurs histologiques :

Ce sont essentiellement les hyperplasies atypiques qui majorent le risque ultérieur de cancer du sein avec un risque relatif variable suivant les séries publiées mais toujours significatif. Ce risque est souvent plus important chez les femmes avant la ménopause et pour certains en cas d'antécédent familial de cancer du sein [43]. Seulement trois de nos malades rapportaient un antécédent de maladie fibro-kystique. Ce faible taux peut s'expliquer par la tranche d'âge concernée par notre étude.

d- Autres :

Le rôle des radiations ionisantes a été clairement établi en matière de cancer du sein. Le rôle néfaste des radiations semble surtout important lorsque l'irradiation a été effectuée dans l'enfance et l'adolescence [43]. C'est le cas des malades ayant eu de nombreuses radiographies dans le cadre du suivi d'une tuberculose pulmonaire ou celui des cancers du sein secondaires à une irradiation pour maladie de Hodgkin.

La surcharge pondérale semble jouer un rôle différent en fonction du statut ménopausique ; en effet, les femmes ménopausées présentant une surcharge pondérale ont un risque accru de cancer du sein, à l'inverse des femmes non ménopausées [43]. L'étude

prospective du Breast cancer detection demonstration project confirme ces données en retrouvant un risque augmenté de cancer du sein chez les femmes ménopausées, ce d'autant que leur surcharge pondérale est importante (RR = 1,3 ; IC : 1,1-1,6) et qu'elles sont plus âgées.

La quantité de consommation de graisse n'est pas aussi clairement démontrée comme facteur de risque [48]. Concernant le tabac, les études sont contradictoires et ne permettent pas d'obtenir des certitudes.

II. ETUDE CLINIQUE:

1 – Délai de consultation :

Chez la population âgée, l'examen systématique de dépistage est toujours controversé, mais son bénéfice est établi. A défaut de ce dernier, un diagnostic précoce est la condition d'un meilleur pronostic, mais les comorbidités du sujet âgé entraînent un retard diagnostique. En effet, en France environ 20% des patientes âgées attendent près d'un an avant de consulter pour des symptômes identifiés [49]

Aux Pays-Bas, Ten Tije [50] a constaté que 73% des malades, sur une série de 26 patientes, ont consulté plus d'un an après l'apparition du premier symptôme.

Parmi les raisons pouvant expliquer ce retard diagnostique, le fait qu'un symptôme nouveau puisse être interprété comme une conséquence du vieillissement ou attribué à une pathologie pré-existante. En effet, à chaque fois qu'une malade âgée présente un symptôme, qu'il soit retrouvé par elle-même ou par le médecin traitant, celui-ci est mis sur le compte du vieillissement à cause des modifications tissulaires de la glande mammaire et de la peau. L'accès aux soins pour les patientes âgées peut être, également, rendu difficile par la perte d'autonomie ou par des problèmes sociaux ou financiers, ou encore refusé par un syndrome dépressif ou par un sentiment de peur. En effet, le cancer est toujours considéré comme un mythe souvent rattaché à la mutilation, la souffrance et à la mort. Ce retard pourrait également être du à

l'absence d'un programme spécifique pour cette tranche de la population, la gériatrie étant une spécialité peu développée actuellement.

Dans notre série, le délai moyen de consultation était de 15,3 mois avec 41% des malades qui ont consulté après un an.

2- Circonstances de diagnostic :

2-1 Mode de découverte :

L'involution adipeuse que connaît le sein avec l'âge facilite grandement l'examen clinique et la mammographie. La pathologie bénigne du sein est, également, rare chez la femme âgée. De ce fait, toute masse palpable est suspecte. Malgré tout ceci, le diagnostic de cancer du sein chez la femme âgée se fait la plupart du temps tardivement et par la patiente elle-même. Aux États-Unis plus de 85 % des femmes âgées détectent leur cancer du sein elles-mêmes, 12 % sont détectés par le médecin et moins de 5 % par une mammographie systématique [45].

Ceci rejoint les résultats de notre étude, puisque toutes nos malades ont détecté leur cancer par auto-palpation. Aucun cas n'a été détecté par mammographie.

2-2 Circonstances de découverte :

Les symptômes amenant une patiente à consulter sont variables. Il peut s'agir d'une douleur, d'une tumeur, d'une modification de la peau ou des contours du sein, d'un écoulement mamelonnaire, d'une anomalie du mamelon ou de l'aréole, d'une adénopathie axillaire isolée, d'un gros bras, d'un hématome ou d'une ecchymose spontanée.

Pour Hieken [15], le nodule du sein était révélateur du diagnostic chez 58% de ses malades âgées de plus de 65 ans. Dans la série de Gajdos [22], 52% des patientes avaient consulté pour un nodule.

Concernant notre série, le nodule du sein était un motif de consultation presque constant, et ce dans 97% des cas. Il était associé à d'autres signes dans 39% des cas (inflammation, écoulement mamelonnaire).

3- Examen clinique :

3-1 Localisation de la tumeur :

Le cancer du sein est en général unilatéral et un peu plus souvent du côté gauche. Il atteint rarement les deux seins de manière simultanée (1-2% des cas). Le siège habituel des cancers du sein est le quadrant supéro-externe dans 38,5% des cas, suivi de la région centrale, les autres quadrants sont moins souvent atteints. Cette topographie s'explique par la quantité du tissu glandulaire toujours plus présente dans la partie centrale et supéro-externe du sein [6].



Figure 27 : Topographie des tumeurs du sein [6]

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de prédominance d'un côté par rapport à l'autre, ce qui rejoint les résultats d'autres séries [51; 17]. Et conformément aux données précédemment citées, le quadrant supéro-externe était le plus souvent atteint dans 55,5% des cas.

3-2 Taille de la tumeur :

La mesure de la taille tumorale est une étape importante de l'examen clinique. Elle se fait chez la patiente en décubitus dorsal et permet de préciser le premier élément de la classification TNM. Elle constitue un élément pronostique important, nécessaire pour la prise en charge thérapeutique. Toutefois, elle peut être difficile à préciser en cas de tumeurs rétromamelonnaires ou s'accompagnant d'un œdème important.

Suivant les séries, la taille des tumeurs varie. Pour Truong (Canada) [52], Chapgar (USA) [12] et Djordjevic (Yougoslavie) [11], plus de la moitié des malades présentent une tumeur mesurant moins de 2 cm. Pour Lee (Canada), la majorité des patientes présentaient une tumeur évoluée, mesurant plus de 5 cm [20]

Les données de notre série rejoignent ces derniers résultats. Le tiers de nos malades se présentent à un stade très évolué où la tumeur dépasse 5cm, ceci témoignant du retard diagnostique précédemment constaté.

3-3 Signes inflammatoires :

Les signes inflammatoires sont liés à des embols lymphatiques disséminés avec invasions multiples atteignant le derme profond. Ils se définissent cliniquement : érythème cutané, oedème, augmentation de la chaleur locale, douleur. L'inflammation est généralement d'apparition et de progression rapide. Elle peut apparaître d'emblée ou sur une tumeur négligée.

Cette notion de poussée évolutive (PEV) n'est pas reconnue par tous les auteurs (entre autres anglo-saxons), et n'appartient pas à la classification TNM (qui ne définit que le T4d). Elle a été proposée initialement par l'Institut Gustave Roussy. (Annexe 4)

Dans notre série, 36,1% de nos malades présentaient des signes inflammatoires au moment du diagnostic. Ce chiffre est nettement supérieur à celui retrouvé par Chekrine (19%) [53] et par Yancik (0,4%) [54]. Ceci pourrait être expliqué par le retard diagnostique constaté précédemment et par le nombre important de cancers inflammatoires secondaires.

3-4 Adénopathies cliniques :

Etant un facteur pronostique important, l'examen clinique des aires ganglionnaires axillaire et sus-claviculaire est une étape importante dans le bilan d'extension loco-régionale d'une tumeur mammaire. En cas de doute sur le caractère pathologique ou non d'une adénopathie axillaire (ganglion mou de moins de 1 cm), si un geste chirurgical n'est pas d'emblée envisagé, on peut réaliser une ponction cytologique. Dans la série de Djordjevic [11],

28,52% des malades âgées de plus de 65 ans ne présentaient pas d'adénopathies cliniques. Dans la série de 1143 femmes de plus de 70 ans de Garbay [18], 46,6% des patientes n'avaient pas d'adénopathie. Plus de la moitié avait une adénopathie axillaire mobile, et seulement 1,8% présentait une adénopathie axillaire fixe.

Les résultats de notre série rejoignent ceux de Garbay, puisque la moitié de nos malades n'avaient pas d'adénopathie, 39% avaient une adénopathie axillaire mobile. Elle était fixe chez seulement deux malades. Deux autres patientes avaient une adénopathie sus-claviculaire.

III. EXAMENS PARACLINIQUES:

1 – Mammographie :

Examen de référence pour le diagnostic des affections mammaires, sa bonne sensibilité et sa reproductibilité en ont fait la technique de référence pour le dépistage du cancer du sein. En diagnostic, trois incidences sont en règle pratiquées : incidence de face ou craniocaudale, incidence de profil externe et incidence oblique externe ; complétées par d'autres en cas de tumeur palpable. Des clichés complémentaires peuvent être effectués (localisés, tangentiels, agrandissement direct).

Il est utile de classer les images selon le degré de suspicion de malignité dans la classification adaptée de l'American College of Radiology (ACR) : le système BI-RADS (breast imaging reporting and data system) (Annexe 5)



Figure 28 : image mammographique de microcalcifications [55]

La sensibilité et la valeur prédictive positive de la mammographie dans la détection du cancer du sein augmentent avec l'âge. La performance de la mammographie chez la femme âgée est largement démontrée par une étude de San Francisco, qui a montré que le taux de détection des cancers du sein chez la femme âgée de plus de 65 ans est de 9,2 pour 1000 femmes alors qu'il n'est que de 5,7 pour 1000 pour celles âgées de moins de 65 ans. Cette performance a également été prouvée pour la taille moyenne de tumeurs détectées, qui est de 11 mm chez les femmes âgées de plus de 65 ans, contre 12 mm pour les femmes de moins de 65 ans. Le stade précoce du cancer du sein (stade 0 ou 1) peut être diagnostiqué par la mammographie dans 84% chez les femmes de plus de 65 ans, alors qu'il ne l'est que dans 75% des cas chez les femmes jeunes. [56]

Dans notre série, toutes nos malades ont eu une mammographie qui a révélé une opacité isolée ou associée à des microcalcifications.

2-Echographie mammaire :

Les signes échographiques directs ou indirects du cancer du sein de la femme âgée ne diffèrent pas de ceux de la femme plus jeune. Cependant, l'environnement graisseux de ce type de sein nécessite un appareillage particulier (sonde de haute fréquence 10-13 MHz) afin d'améliorer la résolution en contraste [55]

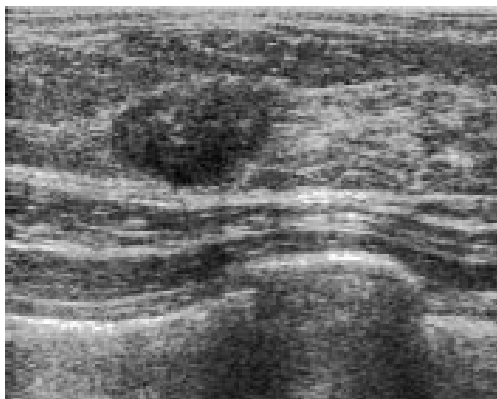


Figure 29 : image échographique d'un carcinome canalaire infiltrant [55]

L'échographie est le plus souvent réalisée en complément de la mammographie, on parle de couple échomammographie. L'intérêt de l'échographie est plus ressenti chez la femme jeune ayant des seins denses.

3- Imagerie par résonnance magnétique (IRM):

L'IRM est un examen non irradiant, non invasif, court, reproductible, déroulant tout le volume mammaire sans compression. Elle réalise une exploration, dans le même temps, des régions axillaires et préthoracique [55]. Elle représente l'examen le plus sensible pour le diagnostic de cancer du sein. Elle permet d'orienter les décisions diagnostiques en cas de doute après le bilan clinique-mammographie-échographie [57].



Figure 30 : Image IRM d'un nodule [57]

Ses principales indications en matière de cancérologie sont : [55]

- La recherche de récurrence de cancers en permettant le diagnostic différentiel entre fibrose et récurrence, après chirurgie conservatrice et radiothérapie
- Le bilan d'extension loco-régional d'un cancer, par l'exploration des plans profonds, de la région rétro-aréolaire et du creux axillaire
- La recherche de multifocalité

- L'appréciation de la réponse tumorale sous chimiothérapie première des grosses tumeurs
- Diagnostic des lésions infracliniques ambiguës (nodules ou microcalcifications) pour lesquelles l'IRM présente une sensibilité élevée (supérieure à 90%) mais une faible spécificité (de l'ordre de 50 %)
- Le bilan d'extension et la surveillance des cancers sur prothèse.

Malheureusement, le développement de l'IRM mammaire est actuellement limité par son coût, ainsi que par le faible nombre de machines disponibles.

Dans notre série, aucune malade n'a eu d'IRM.

4- Galactographie:

C'est l'étude de l'arbre galactophorique après l'opacification du canal galactophore par un produit iodé. Il s'agit en règle d'explorer les écoulements unipores unilatéraux, qu'ils soient séreux ou sanglants, spontanés ou provoqués. Les résultats de la galactographie sont confrontés à ceux de la cytologie de l'écoulement. Toutefois, l'aspect radiologique des lésions visualisées ne permet pas de préjuger de leur nature histologique et une exérèse est en règle indispensable. L'intérêt essentiel de la galactographie est le repérage préchirurgical du secteur drainé par le galactophore, en vue d'une pyramidectomie. [55]

IV. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE:

1- Prélèvements cyto-histologiques:

1-1 Cytoponction :

La cytoponction est actuellement une méthode parfaitement reconnue faisant partie intégrante du bilan sénologique. Elle peut être réalisée sous contrôle clinique, mammographique stéréotaxique ou échoguidé. Le produit recueilli est étalé et fixé sur lames, qui sont ensuite

colorées. Elle a pour atout son caractère faiblement invasif, son faible coût, sa rapidité de réponse raccourcissant les délais de prise en charge des patientes, sa fiabilité vis-à-vis du diagnostic de malignité. Ses limites résident dans une sensibilité moindre par rapport à une biopsie-exérèse diagnostique, essentiellement en raison de son caractère opérateur dépendant. Sa spécificité est supérieure à 95% et sa valeur prédictive positive de cancer est de 99%. Néanmoins sa négativité n'élimine pas le diagnostic (jusqu'à 18% de faux négatifs) [58]. De ce fait, il faut toujours compléter par une biopsie, d'autant plus que la cytoponction ne permet pas de faire une étude histologique complète et immunohistochimique pour préciser les facteurs histopronostiques.

Elle n'a été réalisée que chez trois malades de notre série.

1-2 Biopsies :

Dans notre série, l'étude anatomopathologique s'est majoritairement faite sur matériel de biopsie, dont il existe plusieurs types.

a- Micro ou macrobiopsies:

Le diagnostic histologique va nécessiter la réalisation d'un prélèvement de tissu. Il est effectué soit à l'aide d'une aiguille spéciale type TRU-CUT, parfois couplée avec un pistolet à biopsie, ou par forage (drill biopsie); ou à l'aide d'une aiguille de plus gros calibre grâce à un système d'aspiration par le vide (Mammotome), le tout sous anesthésie locale avec prémédication. Ceci permet une meilleure planification thérapeutique et dispense d'un examen extemporané. [59]

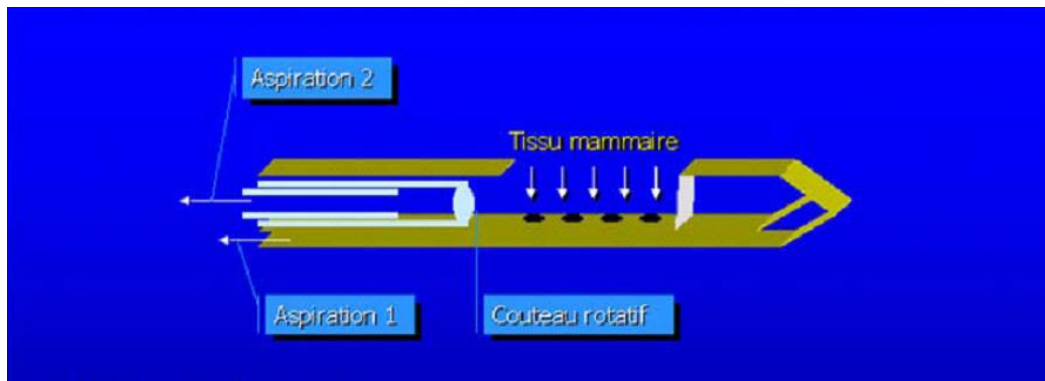


Figure 31 : Schéma d'un mammotome [60]

Le principe du mammotome est le suivant :

1. aspiration de la lésion dans l'encoche de l'aiguille.
2. section du tissu à l'aide du couteau rotatif.
3. extraction du prélèvement en retirant le couteau et en maintenant l'aspiration

b- Biopsie chirurgicale:

Elle se fait par un chirurgien en ambulatoire et sous anesthésie. Elle peut être guidée par un repérage mammographique ou échographique, effectué au préalable par le radiologue.

1-3 Examen extemporané :

Le but de l'examen extemporané est d'orienter le déroulement d'une intervention. La pièce est adressée au moment de l'intervention. Elle doit toujours être orientée et accompagnée des renseignements cliniques et radiologiques.

Deux analyses sont faites :

- l'une macroscopique (étude à l'état frais de la pièce) : permettant de préciser la couleur, la taille, la consistance du nodule et les limites chirurgicales grâce à l'orientation de la pièce.

- l'autre histologique : au sein du nodule est prélevé un fragment de petite taille (5 mm), congelé rapidement et coupé au cryostat puis coloré au bleu de toluidine.

On ne réalise pas d'examen extemporané en l'absence de nodule palpable ou visible radiologiquement, devant une lésion inférieure à 1 cm et en cas de microcalcifications. Parfois la fiabilité du résultat histologique final peut être compromise par la perte ou l'altération du matériel tissulaire dû à la congélation, d'où l'intérêt de compléter par un examen histologique après conditionnement de la pièce mammaire.

2-Type histologique :

La classification des cancers du sein est basée sur l'étude de leur type histologique. Selon la nouvelle classification de l'OMS de 2002-2003 qui tient compte des données morphologiques et immunohistochimiques, on définit 21 entités de carcinomes infiltrants [7]

**Tableau XXXV: Classification histologique de l'OMS 2002–2003
des tumeurs mammaires malignes [7]**

Tumeurs épithéliales non infiltrantes.	Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCIS) Carcinome lobulaire in situ (CLIS)
Tumeurs épithéliales Infiltrantes	Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique Carcinome lobulaire infiltrant Carcinome mucineux (colloïde) Carcinome médullaire Carcinome tubuleux Carcinome papillaire Carcinome apocrine Carcinome cribriforme Carcinome métaplasique Carcinome adénoïde kystique Carcinome sécrétant juvénile Carcinome endocrine Carcinome à cellules riches en lipides Carcinome à cellules acineuses Carcinome à cellules claires (riches en glycogène) Carcinome oncocytaire Carcinome inflammatoire Maladie de paget du mamelon Autres (carcinome sébacé, micropapillaire...)
Les tumeurs conjonctives	Sarcomes mésoenchymateux (fibrosarcome, angiosarcome...) Sarcome phyllode (tumeur conjonctivo-épithéliale)
Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH)	
Les métastases mammaires	

Aucune donnée morphologique ne permet de penser que les cancers du sein développés chez la femme âgée diffèrent de ceux développés chez la femme jeune. Ainsi, les carcinomes canauxiaux prédominent (> 80 %) et les mucineux, papillaires et lobulaires sont plus fréquents après 70 ans ; mais il existe moins de composantes intra-canauxiales extensives. [8]

Les carcinomes in situ sont moins fréquents chez la femme âgée, probablement en rapport avec le retard diagnostique habituellement constaté dans cette tranche d'âge. Cheung retrouve un taux de 4% de carcinomes in situ dans sa série [61]. Dans la notre, aucun carcinome in situ n'a été diagnostiqué. Par contre, cinq patientes (15,62%) avaient une composante intracanaulaire.

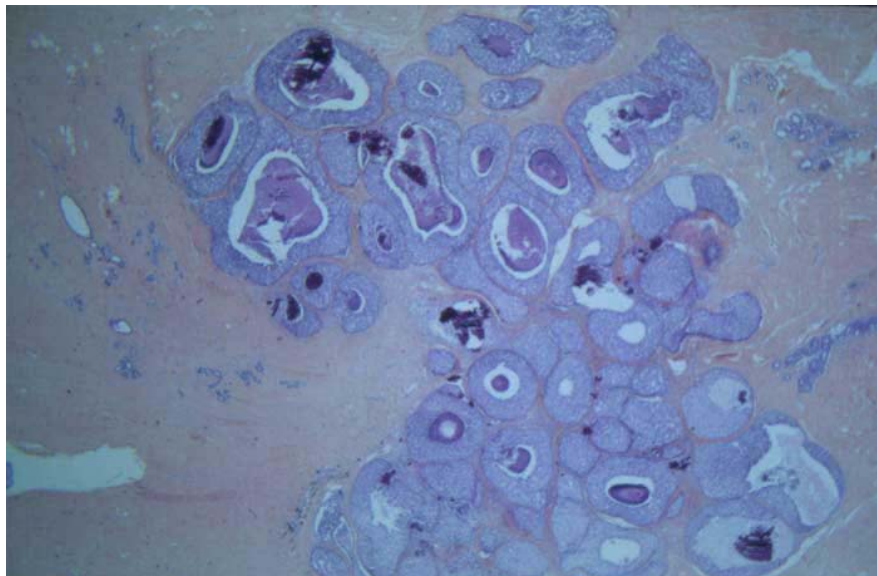


Figure 32 : carcinome canalaire in situ [60]

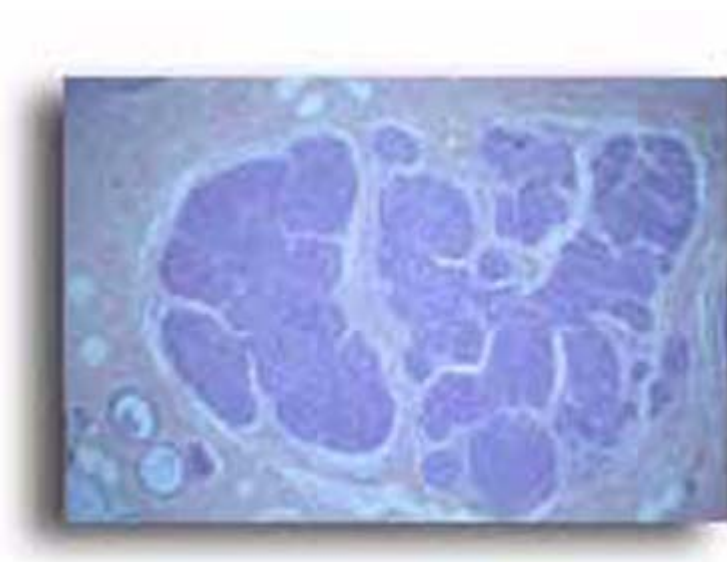


Figure 33 : carcinome lobulaire in situ [60]

Le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, aussi bien pour les femmes âgées que celles plus jeunes, suivi par le carcinome lobulaire infiltrant [11]. Sa fréquence varie de 79 à 89% selon les séries [62 ; 11 ; 63 ; 64 ; 52]. Ceci rejoint nos résultats, puisque près de 89% des tumeurs étaient des carcinomes canauxaires infiltrants. Par contre, nous n'avons retrouvé aucun cas de carcinome lobulaire. Le carcinome mucineux représente 3,1% dans la série de Cheung [61], fréquence voisine à celle retrouvée chez nos malades (1,8%)

3- Le Grade histo-pronostique SBR :

Il existe plusieurs modalités d'établissement des grades histopronostiques. Le plus utilisé est celui de Scarf-Bloom-Richardson (grade SBR) modifié par Elston et Ellis en 2001, qui a montré une bonne corrélation avec la survie. Ainsi modifiée, cette classification s'applique à toutes les formes de cancer invasif, sauf au carcinome médullaire typique car il n'y a pas de structures glandulaires. Ce grade prend en compte la formation de structures tubulaires, l'anisocaryose et le nombre de mitoses. Le score déterminé par ces facteurs détermine les grades I, II et III d'agressivité croissante. Ainsi, le grade III est de plus mauvais pronostic que le grade I et II. C'est aussi un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie [65].

Tableau XXXVI: Grading SBR (Scarff–Bloom Richardson) modifié par Elston et Ellis [66]

1. Différenciation tubulo–glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale)	Score
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10–75 % : Tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : Tumeur peu différenciée	3
2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
3. Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
AU TOTAL	
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

Chez la femme âgée, tous les auteurs s'accordent à dire qu'il y a moins de grade III par rapport à la femme jeune. En effet, Cheung [61] retrouve un taux de 17,1% de tumeurs classées SBR III chez la femme âgée et de 45,3% chez la femme jeune. Concernant les tumeurs SBR I, les chiffres s'inversent : 62,7% chez la femme âgée et 37,5% chez la femme jeune. Dans l'étude menée à Casablanca, le grade II représente 72% des cas [53]. Tout ceci tend à prouver que le profil des tumeurs diagnostiquées chez les femmes âgées est moins agressif comparé à celles des patientes jeunes.

Ceci n'est pas retrouvé dans notre série, puisque les tumeurs classées SBR II représentent la grande majorité (47,3%), alors que le SBR I ne représente que 11,1% des cas. Ceci démontre que l'une des limites de ce grading est le stade II, d'où la nécessité d'autres marqueurs immunohistochimiques pour étudier la prolifération cellulaire, notamment le Ki67.

4- Récepteurs hormonaux :

L'étude des récepteurs hormonaux est réalisée par une étude immunohistochimique, à l'aide d'anticorps monoclonaux. Le marquage est nucléaire. Si plus de 10 % (école européenne) ou 1% (école américaine) des cellules sont marquées, le récepteur est considéré positif. L'intensité est également évaluée mais n'est pas considérée comme un facteur pronostique. Donc, le dosage des récepteurs hormonaux permet de distinguer les tumeurs de bon pronostic avec des RH positifs de celles de mauvais pronostic RH négatifs. Les récepteurs hormonaux représentent un facteur pronostique et prédictif de la réponse à une hormonothérapie.

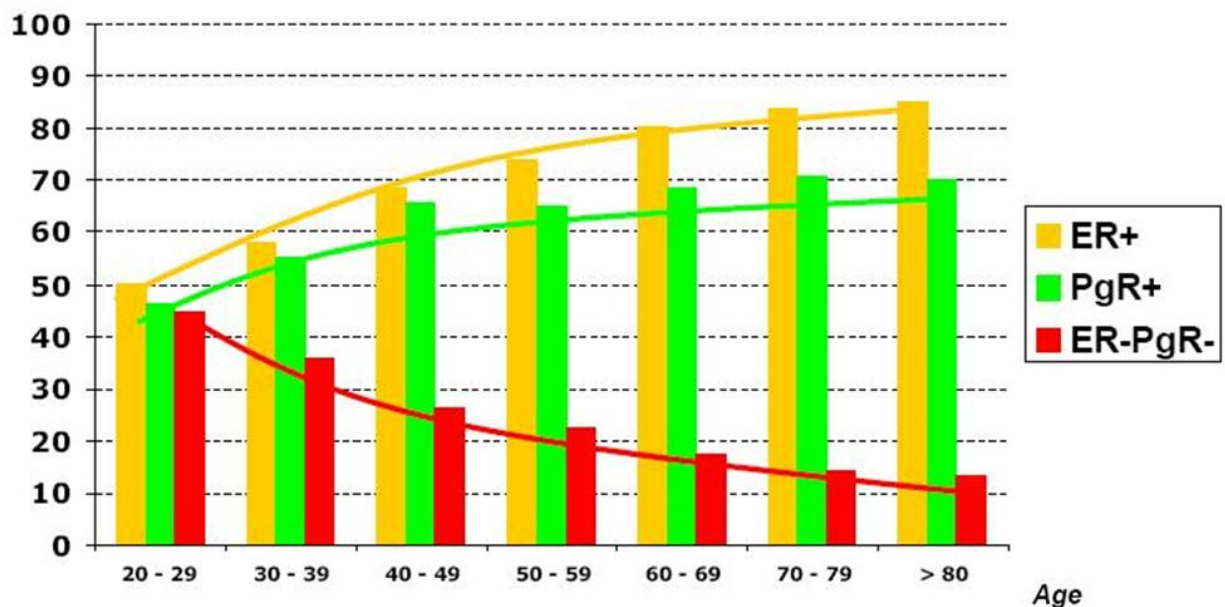


Figure 34 : Récepteurs hormonaux selon l'âge [67]

Une augmentation de la fréquence des tumeurs riches en récepteurs hormonaux, surtout des récepteurs d'oestrogènes est notée avec l'âge, ce qui traduit une plus grande différenciation et confirme la plus grande sensibilité de ces cancers à l'action des hormones. En effet, la fréquence des tumeurs n'exprimant pas de récepteurs hormonaux est inférieure à 20% après l'âge de 70 ans, comparée à 50% chez les patientes de plus de 20 ans. Ainsi, Djordjevic [11] a

retrouvé un taux de récepteurs d'oestrogènes positifs à 68,41% chez la femme âgée contre 28,49% chez la femme jeune.

Par ailleurs et selon les auteurs, le taux de récepteurs hormonaux positifs chez les femmes âgées varie de 81 à 84% [68 ; 17 ; 18].

On retrouve dans notre série un chiffre légèrement inférieur (69,4%) mais qui se rapproche de celui rapporté dans les études pré-citées.

5- L 'expression du gène HER2/neu (c-erb B2):

L'oncogène HER2 code pour un récepteur membranaire qui contrôle la prolifération et la croissance cellulaire et dont la surexpression confère à la tumeur un profil agressif. Il constitue un facteur pronostique péjoratif dans le cancer du sein.

Ces anomalies peuvent être mises en évidence par deux techniques, soit par hybridation in situ, soit par immunohistochimie (IHC). La détermination du statut de l'HER2 dans les carcinomes mammaires a un double intérêt :

- valeur pronostique péjorative ;
- valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie et/ou à l'hormonothérapie.

La connaissance du statut HER2 est également indispensable pour la sélection des malades en vue d'un traitement par la thérapie ciblée.

Son niveau d'expression est très bas dans la majorité des carcinomes mammaires et dans la glande mammaire normale. Salomon a cependant montré que le gène erbB-2 était amplifié dans 15 à 30 % des carcinomes mammaires, ce qui a comme conséquence la surexpression de la protéine [66], alors qu'en cas de cancer métastatique, le taux de surexpression peut atteindre 50%.

L'expression de l'HER2 est faible chez les femmes âgées, comme le démontre Durbecq [69] dans sa série où 7% des malades de plus de 70 ans expriment l'HER2 contre 15% des malades de moins de 50 ans.

Dans notre série, il n'a été fait que chez douze malades, car il n'était pas pratiqué en routine durant la période de l'étude. Il était négatif chez dix patientes. Le taux de positivité était de 16,7%.

Tableau XXXVII : Recommandations pour la détermination du statut C-erb-B2 [70]

Score I	Marquage (Immunohistochimie)	Interprétation	Indication thérapeutique
0	Absence de marquage ou marquage membranaire <10%	Négatif	Pas de traitement
1 +	Marquage membranaire faible et partiel de plus de 10% des cellules	Négatif	Pas de traitement
2+	Marquage membranaire faible à modéré et complet de plus de 10% des cellules	cas douteux	En fonction du statut du gène Her2 déterminé par FISH
3+	Marquage membranaire fort et complet de plus de 10% des cellules	Positif	Traitement

6- La composante intra-canalaire:

Lors de l'étude anatomopathologique, doit être précisé :

- localisation du carcinome intracanaire : en périphérie ou au centre du foyer infiltrant
- évaluer le pourcentage du carcinome intracanaire par rapport au nodule
- le grade nucléaire
- la présence ou l'absence de nécrose au sein du carcinome intracanaire

Une composante intracanaire extensive est souvent associée au cancer invasif. C'est un facteur de risque de rechute locale significatif [65]. Quand elle dépasse 30%, une mastectomie est indiquée.

7-Les limites d'exérèse chirurgicale:

Elles correspondent à la distance en mm entre le cancer et la limite chirurgicale la plus proche. Malgré l'amélioration de l'analyse histopathologique, il persistera toujours une difficulté d'appréciation des limites d'exérèse pour les CCIS purs ou pour la composante in situ d'un carcinome infiltrant, liée d'une part au mode d'extension des lésions in situ dans l'arbre galactophorique et d'autre part à l'existence de zones saines discontinues entre des foyers tumoraux [71]. Pour être considérées comme saines, elles doivent dépasser 3mm. C'est un facteur de risque de rechute locale dans les traitements conservateurs. Dans notre série, elles étaient saines chez trente malades.

8-L'envahissement ganglionnaire histologique:

L'exploration ganglionnaire fait partie intégrante de la chirurgie des cancers du sein. Elle a pour but principal de permettre une analyse histologique des ganglions, afin d'établir un pronostic et la stratégie thérapeutique ultérieure.

Pappo a trouvé une différence par rapport au nombre moyen de ganglions prélevés. Chez les femmes de moins de 70 ans, 13 ganglions ont été prélevés en moyenne, contre 9,7 chez les patientes de plus de 70 ans [63]. Dans notre étude, le curage était suffisant (>8 ganglions prélevés) chez 25 malades.

Concernant le taux d'envahissement ganglionnaire, les résultats des différentes publications divergent. En effet, pour certains, malgré le fait que la taille des tumeurs diagnostiquées chez les malades âgées soit plus importante, il n'est pas plus fréquent par rapport à celui de la femme jeune. C'est le cas pour Chuan-Dong Ma [40], Djordjevic [11], Mustacchi [72] et Pappo [63]. Pour d'autres comme Daidone [73] et Gennari [74], il augmenterait après l'âge de 65 ans. Pour Bonnier [75], Fischer [76] et Singh [77], il diminuerait après cet âge. Le taux d'envahissement ganglionnaire chez nos malades ne diffère pas de celui des malades jeunes de moins de 40 ans (68,5%) [78].

Tableau XXXVIII : Taux d'envahissement ganglionnaire selon les séries

Auteurs	Age	Envahissement ganglionnaire histologique (%)
Chuan-Dong Ma [40]	≤ 65 ans	61,8
	> 65 ans	62
Djordjevic [11]	≤ 65 ans	74
	> 65 ans	71,5
Pappo [63]	< 70 ans	31,4
	≥ 70 ans	28
Gennari [74]	< 65 ans	51,3
	≥ 75 ans	62,5
Fischer [76]	< 70 ans	54
	≥ 70 ans	42
Singh [77]	< 70 ans	59
	≥ 70 ans	56
Mourabit [78]	≤ 40 ans	68,5
Notre série	≥ 65 ans	64,5

9-Les embols vasculaires:

On retient sous ce terme aussi bien les invasions des canaux lymphatiques que celles des capillaires et des veinules situées au voisinage du cancer infiltrant [65]. La présence de ces embols vasculaires est un facteur pronostique défavorable. On peut raisonnablement penser que le plus mauvais pronostic des lésions avec embols est à rattacher au fort pouvoir de dissémination des cellules tumorales (métastases), mais également à une sous-estimation de la taille tumorale et à une mauvaise appréciation des limites chirurgicales d'exérèse (récidive) [79]. Dans notre série, cinq malades présentaient des embols vasculaires.

10–Le Ki67:

Il s'agit d'un marqueur de prolifération. C'est une protéine exprimée dans le noyau des cellules lorsqu'elles sont dans le cycle cellulaire. Deux anticorps permettent de mettre cette protéine en évidence par IHC. L'expression de Ki67 dans les carcinomes mammaires est associée à un mauvais pronostic, mais les seuils de positivité varient dans la littérature de 1 à 20% [65]. Le taux d'expression du Ki 67 par les tumeurs chez les femmes âgées est plus faible comparé aux femmes plus jeunes. Ceci est confirmé par l'étude de Ma [40] en Chine, puisqu'il est positif chez 14% des malades âgées de 70 à 74 ans et chez 8% des malades de plus de 75 ans, contre 60% des malades âgées de 60 à 64 ans.

Conformément à la plupart des études, il ressort que les tumeurs des femmes âgées présentent un profil biologique plus favorable avec des récepteurs hormonaux positifs et une faible expression de l'HER 2 et du Ki 67.

Le développement de la cytogénétique et de la biologie moléculaire apportent un nouvel éclairage sur la progression tumorale ce qui devrait conduire, dans un avenir proche à la sélection de nouveaux paramètres plus discriminants pour prévoir l'évolution de la maladie et mettre en oeuvre des stratégies thérapeutiques adaptées

V. BILAN D'EXTENSION :

1– Examen clinique :

Le cancer du sein présente une composante loco-régionale et générale. De l'appréciation de cette extension, découle la stratégie thérapeutique. Etape essentielle pour l'évaluation de l'extension loco-régionale et générale, l'examen clinique s'attachera à préciser différents éléments : le nombre de nodules, une éventuelle multifocalité de la tumeur, une éventuelle extension cutanée (peau d'orange, infiltration avec ulcération) et une éventuelle extension en

profondeur (tumeur mobile avec les pectoraux à la manoeuvre de Tillaux, ou fixée à la paroi thoracique). Il faut également rechercher une lésion du sein contro-latéral, la présence d'adénopathies cliniques, leur taille et leur siège, d'éventuels signes d'inflammation locale au niveau de la tumeur, ou régionale au niveau du sein.

L'examen général doit rechercher d'éventuels métastases décelables cliniquement, notamment pleuro-pulmonaires, hépatiques, osseuses, neurologiques ou cutanées, tout en sachant qu'elles peuvent être révélatrices du cancer mammaire dans certains cas.

2- Bilan radiologique :

Selon les Standards, Options et Recommandations [80], il est recommandé compte tenu du risque élevé de métastases de pratiquer un bilan d'extension minimal comportant une scintigraphie osseuse, une radiographie pulmonaire, une échographie hépatique [81]. L'objectif de ce bilan est la recherche de métastases susceptibles de modifier la stratégie thérapeutique.

- Les métastases hépatiques sont dépistées par l'échographie abdomino-pelvienne, la scannographie et les prélèvements guidés intervenant lors de la découverte de lésion isolée en raison des faux positifs nombreux de l'échographie. Cette dernière est également recommandée pour la recherche d'un cancer de l'ovaire associé au cancer du sein, dans le cadre d'une prédisposition génétique. Le scanner abdominal permet de confirmer les résultats de l'échographie, qui est un examen opérateur-dépendant et de fournir des images de référence, permettant une évaluation thérapeutique objective.
- Les métastases pleuro-pulmonaires sont diagnostiquées par la radiographie du thorax et la tomodensitométrie plus sensible pour des lésions débutantes ; la confirmation histologique ou cytologique étant assurée par la ponction pleurale, les prélèvements guidés sous scanner, ou sous fibroscopie bronchique.

- Les métastases osseuses sont détectées par la scintigraphie osseuse qui est la méthode d'imagerie la plus sensible. L'IRM et la biopsie osseuse n'interviennent que rarement pour préciser l'extension d'une lésion osseuse et ses complications éventuelles (compression médullaire).

Dans notre série, toutes nos patientes ont fait un bilan d'extension minimal consistant en une radiographie thoracique et une échographie abdomino-pelvienne. Ce bilan a été complété par la suite selon les résultats par d'autres examens plus spécifiques, notamment la TDM thoracique. La scintigraphie osseuse n'a été faite que chez six patientes, en raison du coût et de la non disponibilité de cet examen à Marrakech et en fonction des signes d'appel.

3- Marqueurs tumoraux :

Le CA 15-3 est une glycoprotéine sécrétée par les cellules tumorales. En cas de cancer mammaire, la valeur sérique du CA 15-3 est généralement corrélée au stade de la maladie, si sa valeur est initialement augmentée. Plus le stade est avancé, plus la concentration du CA 15-3 est élevée. Sa spécificité est de 91,2 % pour une sensibilité de 21,7 % seulement [82].

Il n'existe pas de valeur usuelle standardisée du CA 15-3 du fait d'une variabilité interméthode. Toutefois, la valeur seuil la plus souvent admise est de 30 U/ml. Les dosages du CA 15-3, pour une même patiente, doivent donc être effectués dans le même laboratoire et avec la même technique, s'ils sont positifs avant le début du traitement. Le dosage initial du CA 15.3 constitue, de ce fait, une valeur de référence pour le suivi ultérieur des patientes. Le principal intérêt du CA 15-3 en phase métastatique est d'aider à l'évaluation thérapeutique et à la surveillance [82].

Il n'a été fait que chez six de nos malades, en raison de leur bas niveau socio-économique. Il était négatif chez toutes les patientes.

4- La tomodensitométrie par émission de positons (TEP) :

La tomographie d'émission de positons (TEP, PET ou PET-scan ou TEP-TDM) est un examen d'imagerie médicale de plus en plus souvent réalisé.

Un produit faiblement radioactif, le 18F-FDG (fluoro-déoxy-glucose) est injecté par voie intra-veineuse. Ce produit va se fixer préférentiellement dans les cellules cancéreuses, sa répartition dans l'organisme permet donc de détecter ces cellules. La TEP peut être réalisée pour détecter du tissu cancéreux ou vérifier son absence, lors du diagnostic de la maladie, en cours de traitement ou dans le cadre de la surveillance après traitement. La TEP fournit une image fonctionnelle et morphologique en trois dimensions de la distribution de l'isotope.

Il permet de ce fait de remplacer les autres examens complémentaires. En sénologie, son apport paraît prometteur pour le bilan d'extension des tumeurs invasives et en cas de suspicion de récurrence locale ou métastatique [83].

VI. BILAN PRETHERAPEUTIQUE :

Chez la femme âgée, compte-tenu des co-morbidités, des modifications tissulaires et des dépendances fonctionnelles, le bilan pré-thérapeutique doit être très exhaustif. Malheureusement, dans notre contexte, il est calqué sur celui de la femme jeune. Le bilan pré-thérapeutique doit s'attacher à évaluer les malades âgées globalement, d'où la nécessité d'une évaluation gériatrique standardisée (EGS) comprenant plusieurs items. Ses objectifs sont :

- d'évaluer l'espérance de vie individuelle, de hiérarchiser l'importance pronostique des différentes maladies dont souffre le patient, y compris le cancer ;
- d'évaluer les réserves fonctionnelles du patient (perte progressive de la tolérance aux stress), afin de prédire les toxicités des traitements ;

- de reconnaître et de résoudre des situations comme la dépression ou la dénutrition susceptibles d'altérer la qualité de vie du patient et de diminuer la tolérance des traitements anticancéreux.

En pratique, l'EGS suppose la concertation de plusieurs intervenants : médecin traitant, gériatre, infirmière, assistante sociale, famille. Idéalement, l'EGS sera réalisée en pré-thérapeutique de manière à pouvoir présenter ses résultats en réunion de concertation pluridisciplinaire. [84]

Toute évaluation gériatrique comporte théoriquement cinq composantes distinctes : médicale, fonctionnelle, psychologique, sociale et environnementale. Pour chaque dimension de cette évaluation, des outils spécifiques ont été développés.

- **L'évaluation médicale** s'intéresse aux comorbidités, aux comédications et à l'évaluation nutritionnelle. Plusieurs scores d'évaluation globale des comorbidités ont été évalués en gériatrie et sont corrélés avec la survie, comme l'indice de Charlson [38], ou l'échelle Cumulative illness rating scale-rating (CIRS-G) [39]. Le nombre élevé de comorbidités s'accompagne naturellement d'un nombre accru de co-médications. Les risques d'interaction avec la chimiothérapie – et avec l'hormonothérapie – s'élèvent avec le nombre de médicaments administrés. La malnutrition protéino-énergétique est un facteur classique de pronostic défavorable au cours des cancers et de surtoxicité en cas de traitement par chimiothérapie [85]. L'évaluation nutritionnelle fait intervenir des outils simples (importance et cinétique de la perte de poids, index de masse corporelle) et une enquête alimentaire. Il existe également un outil de dépistage validé comportant 30 items, dont la réalisation demande 5 à 15 mns, c'est le *Mininutritional assessment (MNA)*.
- Concernant **l'évaluation fonctionnelle**, le degré d'information apporté par la seule évaluation du performance status (PS) de l'OMS ou par l'échelle de l'ECOG (voir annexe) est plus faible que celui d'une évaluation gériatrique simplifiée. Certains

outils simples d'évaluation de la dépendance ont été intégrés dans l'évaluation oncogériatrique : il s'agit de l'échelle de Katz des activités de la vie quotidienne ou ADL (voir annexe 6) et l'échelle de Lawton des activités instrumentales de la vie quotidienne ou IADL (voir annexe 7), qui aborde l'autonomie physique, mais aussi psycho-cognitive des sujets âgés [86].

- Les troubles neurologiques cognitifs ont un retentissement immédiat sur la tolérance et l'observance des différents traitements oncologiques et sont fréquemment méconnus en l'absence de tests spécifiques [86]. Le mini-mental state (MMS) est un score sur 30 développé pour le dépistage des troubles cognitifs.

La dépression est également sous-évaluée dans la population âgée, puisqu'elle revêt différents aspects chez le sujet âgé, et les formes somatiques trompeuses sont fréquentes. Elle a un retentissement sur la tolérance des traitements oncologiques. Plusieurs échelles ont été validées pour la détection des symptômes anxio-dépressifs chez le sujet âgé, notamment la GDS (voir annexe 8).

- L'évaluation sociale s'attache à intégrer le patient dans son environnement familial et doit participer, si nécessaire, à la mise en place d'aides à domicile.

Malheureusement, la réalisation de l'EGS est confrontée à certaines limites, notamment celle de la faisabilité d'un tel dépistage chez l'ensemble des sujets âgés de plus de 70 ans. Le principe d'une « adaptation » de l'évaluation gériatrique aux disciplines oncologiques, et donc à la radiothérapie s'impose donc, mais reste difficile aujourd'hui au regard de l'insuffisance de données prospectives spécifiques des populations âgées [86]

Il faut également tenir compte des toxicités propres à chaque thérapeutique dans le bilan pré-thérapeutique. Les chimiothérapies nécessitent la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique: examens sanguins (NFS ; bilan rénal et hépatique), appréciation de l'état général, nutritionnel. Il

est recommandé de tenir compte de l'effet iatrogène potentiel des drogues utilisées, afin de déterminer le bilan pré-thérapeutique le mieux adapté. C'est le cas des anthracyclines et du Trastuzumab qui entraînent une toxicité cardiaque, de ce fait une échocoeur est recommandée avant le début du traitement.

La pose d'un cathéter central (voie veineuse centrale) est effectuée au bloc opératoire avant tout traitement par chimiothérapie et permet l'injection de la chimiothérapie par voie veineuse de façon plus confortable pour le patient, car elle reste en place durant toute la durée de la chimiothérapie.

Il faut également prendre en considération les éventuels effets secondaires de la radiothérapie et de l'hormonothérapie dans la réalisation du bilan pré-thérapeutique.

VII. La classification clinique :

Au terme du bilan pré-thérapeutique, le cancer du sein doit être classé dans un système qui permette de constituer des groupes de pronostic homogène et de définir les indications thérapeutiques. Le système TNM est le plus utilisé et comprend deux types de classifications:

- une classification clinique d'usage courant,
- une classification histologique postopératoire appelée pTNM.

Cette classification permet aussi un regroupement par stades (Annexe 1)

Selon cette classification, nous avons pu confronter nos résultats à ceux d'autres séries s'intéressant également aux patientes appartenant à la même tranche d'âge.

Tableau XXXIX : Comparaison entre les résultats des études selon la classification TNM.

Classification TNM		Notre étude Marrakech	Garbay [18] France (Paris)	Chekrine [53] Casablanca	Courdi [87] France (Nice)
Taille tumorale	Tx	-----	-----	-----	-----
	T0	-----	3%	-----	-----
	Stades localisés T1-T2	40,7%	71,3%	38%	67%
	Stades avancés T3-T4	59,3%	25,7%	62%	33%
Adénopathies cliniques		51,8%	53,4%	58%	28%
Métastases		13%	16,6%	46%	-----

Tableau XL : Comparaison entre les résultats des études selon les stades

	Notre série	Djordjevic [11] Yougoslavie	Pappo [63] Israël	Gorin [88] USA
Stade 0	-----	-----	14,2%	12%
Stade I	16,7%	20,79%	32,2%	47%
Stade II	33,3%	40,45%	36,6%	30%
Stade III	36,1%	34,55%	13%	6%
Stade IV	13,9%	4,21%	4%	5%

Dans notre série, nous notons que le cancer chez la femme âgée se présente généralement à un stade avancé avec un taux important d'invasion ganglionnaire à l'étape diagnostique. Ceci serait dû à l'absence d'une politique de dépistage et à un diagnostic plus tardif. Cependant, des efforts sont faits dans ce sens, afin d'améliorer la prise en charge du cancer du sein dans notre pays, notamment grâce au programme national élaboré par l'association Lalla Salma de lutte contre le cancer.

VIII. Traitement :

1 – But du traitement :

Le but du traitement du cancer du sein est d'obtenir :

- Un contrôle locorégional pour éviter les récives au niveau du sein, de la paroi ou au niveau des territoires lymphatiques.
- Un contrôle de la maladie générale pour éviter les rechutes métastatiques.
- meilleurs résultats fonctionnels et esthétiques.
- Moins d'effets secondaires des traitements proposés pour permettre une meilleure qualité de vie.

2 – Les moyens thérapeutiques :

2-1 Traitement locorégional :

a- Chirurgie :

La chirurgie des cancers du sein est le pôle essentiel du traitement. Elle a pour objectifs :

- de pratiquer l'exérèse de la tumeur, soit par tumorectomie (traitement conservateur), soit par mastectomie (traitement radical);
 - de permettre un diagnostic histologique précis ;
 - de permettre une analyse biologique de la tumeur, avec recherche de récepteurs hormonaux, mesure de la phase S, dosage de marqueurs de prolifération cellulaire ;
 - d'analyser les ganglions qui drainent la tumeur (GS, ou ganglions du curage axillaire).
- L'exérèse de ces ganglions permet d'améliorer le contrôle local de la maladie et de guider les traitements complémentaires ;

- de guider les traitements complémentaires, ce qui lui confère une valeur pronostique.
- de minimiser les séquelles esthétiques, en associant parfois à l'exérèse des procédés de chirurgie plastique, qui permettent de laisser un sein d'aspect normal en cas de traitement conservateur, ou de réaliser une reconstruction mammaire (immédiate ou différée) en cas de traitement radical.

La mortalité de la chirurgie du cancer du sein chez la femme âgée est très faible, allant de 0 à 0,3% [1]

a-1 Chirurgie conservatrice :

Le traitement conservateur est défini par l'exérèse complète de la tumeur entourée de marges de tissu glandulaire sain, de 3 mm au minimum. Il est appelé selon les auteurs et l'importance des berges : tumorectomie, tumorectomie élargie, quadrantectomie ou mastectomie partielle [89]. L'importance de la tumorectomie doit être adaptée à la taille de la tumeur et éventuellement complétée par des recoupes. La quadrantectomie consiste à réaliser une chirurgie plus large avec 2 cm au minimum de marge macroscopique, ce qui correspond le plus souvent à l'ablation d'un quadrant. Il n'existe pas de réel consensus sur les marges d'exérèse à réaliser lors de la tumorectomie mais l'histologie doit confirmer que l'on est passé en tissu sain. On essaie cependant d'avoir le minimum de séquelles esthétiques. Grâce à la radiothérapie locorégionale qui réduit le risque de récurrence, le traitement conservateur est devenu le traitement de référence du cancer du sein précoce. Les femmes de plus de 70 ans préfèrent une chirurgie conservatrice à un geste radical [90]. Le sein reste pour les femmes âgées un organe symbole de la féminité et beaucoup de femmes âgées restent très « attachées » à leurs seins, il est faux de croire qu'une mastectomie sera plus facile à accepter chez une femme âgée que chez une femme jeune, c'est souvent l'inverse [45].

La tumorectomie est actuellement le traitement standard en cas de tumeur infiltrante :

- de moins de 30 mm de grand axe avec un rapport volume de la tumeur/ volume du sein permettant une exérèse suffisante et un résultat esthétique satisfaisant;
- unifocale ;
- située à distance de l'aréole ;
- sans signe inflammatoire ;
- sans composante intracanaulaire étendue. [89]

Seulement deux parmi les trente-deux malades opérées de notre série ont eu une tumorectomie.

a-2 chirurgie radicale :

Classiquement nommée mastectomie de Patey, il s'agit d'une mastectomie radicale modifiée décrite par Madden en 1972, avec exérèse en monobloc du sein, y compris l'étui cutané et la plaque aréolomamelonnaire, et un curage axillaire des deux premiers étages de Berg, avec conservation des 2 muscles pectoraux (contrairement à l'intervention historique de Halsted, qui sacrifiait les 2 pectoraux ou celle de Patey qui préservait le grand pectoral mais réséquait le petit pectoral). [91]

Les règles de l'utilisation de la chirurgie sont, dans la majorité des cas, les mêmes que celles de la femme jeune. De ce fait, la mastectomie est indiquée pour les tumeurs de grande taille, en cas de multi-focalité et en cas de récurrence après traitement conservateur.

Dans notre série, la chirurgie a été radicale type Patey pour près de 94% des patientes, en raison du stade avancé des tumeurs au moment du diagnostic.

a-3 la chirurgie ganglionnaire :

➤ Curage axillaire :

L'exploration ganglionnaire fait partie intégrante de la chirurgie des cancers du sein. Elle a pour but principal de permettre une analyse histologique des ganglions, afin d'établir un

pronostic et la stratégie thérapeutique ultérieure. Il permet également de réduire le risque de récurrence axillaire en pratiquant l'exérèse des ganglions métastatiques.

La réalisation d'un curage ganglionnaire est systématique pour toutes les tumeurs infiltrantes. Il est classique de réaliser un curage axillaire comportant au moins 10 ganglions, incluant le niveau I (sous-pectoral) et II (rétro-pectoral) de Berg. [91]

Il a été noté par différents auteurs que l'indication du curage ganglionnaire diminuait avec l'âge avancé, comparé aux malades plus jeunes [92]. En effet, Pappo retrouve seulement 15,1% de curages ganglionnaires faits chez les patientes de plus de 70 ans, contre 30,3% chez les malades plus jeunes [63]. Pour cela, plusieurs raisons sont avancées, notamment l'augmentation de la morbidité post-opératoire ou encore la prescription plus importante d'hormonothérapie chez les femmes âgées, vu le taux élevé de récepteurs hormonaux positifs dans cette tranche d'âge. Dans notre série, il a été fait chez presque toutes les malades (97%).

Chez la femme âgée, une étude comparative randomisée publiée par Martelli [93] a conclu, après un suivi de 60 mois, que les tumeurs classées T1N0 pouvaient être traitées par chirurgie conservatrice sans curage ganglionnaire.

Compte tenu de la morbidité du curage axillaire (lymphoedème, raideur de l'épaule, troubles sensitifs,...), il est apparu nécessaire de trouver une alternative qui apporterait les mêmes informations sur un éventuel envahissement métastatique ganglionnaire, tout en ayant des conséquences moindres. C'est ainsi que s'est développé le concept du ganglion sentinelle.

➤ Prélèvement du ganglion sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle (GS) dans les cancers du sein a été décrite initialement en 1993 par Krag et Weaver. La technique du ganglion sentinelle permet de proposer un traitement conservateur des ganglions de l'aisselle chez des patientes présentant un cancer du sein de petite taille. Le principe de la technique est de ne prélever qu'un ganglion, dit « sentinelle », qui reflète de manière fiable le statut ganglionnaire de l'aisselle. Le repérage de ce ganglion nécessite son marquage préalable par un produit lymphophile (colorant et/ou

isotope). Trois méthodes de détection ont été proposées : colorimétrique, isotopique, ou combinée. L'objectif essentiel est de diminuer la morbidité du membre supérieur liée au curage axillaire [94]. S'il est négatif, on ne pratique pas de curage, alors que l'envahissement ganglionnaire fait poser l'indication d'un curage ganglionnaire complémentaire.

Cette technique est indiquée, après consentement éclairé de la malade, dans les cas suivants :

- absence d'atteinte clinique axillaire : N0 ;
- tumeur de petite taille T1 (< 2cm), palpable ou non
- tumeur unifocale ;
- cancer infiltrant dont le diagnostic a été fait avant l'intervention
- pas de chimiothérapie néoadjuvante ou d'irradiation première ;
- sein et aisselle n'ayant pas fait l'objet d'une chirurgie préalable. [94]

Cependant, des études multicentriques trouvent un taux de faux-négatifs proche de 10%, difficilement acceptable dans le cadre d'une pratique généralisée, ce qui en limite la diffusion en pratique quotidienne.

La valeur pronostique du ganglion sentinelle est comparable chez la femme âgée et chez la femme jeune [95].

Dans notre série, aucune malade ne s'est vue proposer cette méthode.

a-4 Chirurgie oncoplastique et reconstruction mammaire :

L'association chirurgie plastique et chirurgie cancérologique permet de faire des progrès considérables dans le traitement du cancer du sein, d'où la nouvelle terminologie de chirurgie oncoplastique. Les différentes techniques permettent une amélioration des résultats esthétiques et tendent à élargir les indications du traitement conservateur. L'apport de ces techniques permet en cas de mastectomie, de proposer systématiquement une reconstruction, immédiate ou différée ; et en cas de traitement conservateur :

- de réaliser des résections larges

- de réduire le taux de récurrences locales
- d'améliorer les résultats esthétiques
- d'étendre les indications du traitement conservateur à des lésions jusqu'alors traitées par mastectomie.

Quant aux amputations du sein, il est à présent licite de proposer une reconstruction mammaire. Ceci ne modifie pas la surveillance carcinologique de la patiente, ne favorise pas le risque de récurrences locales ou métastatiques et permet aux femmes mastectomisées de retrouver leur intégrité corporelle et de diminuer l'impact psychologique d'une telle mutilation. Initialement réalisée à distance de la mastectomie (reconstruction mammaire secondaire), elle est de plus en plus fréquemment immédiate, dans le même temps opératoire que celle-ci (reconstruction mammaire immédiate), particulièrement indiquée pour une femme qui ne subira pas de radiothérapie post-opératoire. La maîtrise de l'ensemble des techniques de reconstruction est une condition indispensable pour pouvoir proposer à chaque patiente la solution individuelle la plus adaptée à sa présentation clinique et à sa demande [89].

a-5 Complications :

Les complications de la chirurgie loco-régionale du sein sont essentiellement liées au curage ganglionnaire. Ces complications ne sont pas plus fréquentes chez la femme âgée comparée à la femme jeune, comme le confirment Djordjevic [11] et August [96] qui ont retrouvé 35% de complications chez la malade jeune comparé à 25% chez la patiente âgée. Ces complications étaient mineures. Il s'agissait principalement de surinfections de la plaie et de lymphocèles.

➤ **Peropératoires :**

- o Plaie de la veine axillaire
- o Section du nerf du grand dentelé ou du grand dorsal
- o Section du pédicule scapulaire inférieur, contre-indiquant une reconstruction par lambeau de grand dorsal

➤ Postopératoires immédiates :

- Lymphorrhée et lymphocèle : elle est habituelle, et ne constitue une complication que quand elle se prolonge. Aucune mesure préventive n'est certaine. Elle peut imposer des ponctions après ablation des drains.
- Infections pariétales ou de lymphorrhée.
- Troubles sensitifs du thorax et de la face interne du bras.

➤ Postopératoires tardives :

Elles constituent l'essentiel de la morbidité du curage axillaire.

- Lymphoedème : sa fréquence est estimée de 2 à 20% [91]. Les techniques modernes, plus conservatrices, tendent à en diminuer la fréquence. Il est plus fréquent en cas d'association radio-chirurgicale sur le creux axillaire.
- Lymphangite déclenchée par une blessure du membre supérieur, elle doit être traitée sans retard.
- Raideur de l'épaule à éviter grâce à une bonne kinésithérapie.

b- Radiothérapie :

La radiothérapie joue un rôle majeur dans l'optimisation du contrôle locorégional, surtout depuis l'avènement du traitement conservateur. Elle est le plus souvent associée à la chirurgie à titre post-opératoire ou peut, exceptionnellement, être utilisée de façon exclusive. Son efficacité est constante quelle que soit l'âge ; elle est plus marquée en cas de facteurs importants de récurrence locorégionale, en particulier l'envahissement ganglionnaire axillaire. Cependant, l'irradiation des personnes âgées, doit être envisagée selon deux aspects complémentaires, l'un concernant les indications absolues de la radiothérapie, l'autre traitant la tolérance immédiate ou différée de l'irradiation.

Contrairement à la chirurgie, il n'existe pas de contre-indications absolues à la radiothérapie. Cependant, les troubles mentaux et les profondes altérations de l'état général peuvent récuser le traitement. Il existe deux principales contraintes chez le sujet âgé :

- La radiothérapie suppose un minimum de coopération de la part de la patiente pour la préparation au traitement et lors de sa réalisation. Le maintien d'une position immobile le plus souvent en décubitus dorsal, est une condition indispensable à la qualité du traitement, qui requiert une bonne reproductibilité des paramètres de l'irradiation d'une séance à l'autre. C'est dire qu'une importante altération des fonctions supérieures ou des troubles neurologiques majeurs altèrent inéluctablement la qualité du traitement.
- Une irradiation classique (8 à 10 Gy par semaine en 4 à 5 semaines) engendre souvent chez le sujet âgé une asthénie tant physique que psychique, d'autant plus marquée que le domicile est éloigné du centre du traitement.

De ce fait, afin de faciliter l'irradiation des personnes âgées, en particulier en cas de comorbidités, des schémas de radiothérapie hypofractionnée peuvent être utilisés, d'autant plus que la femme âgée n'aura pas le temps de développer les complications au long cours. L'étude de Courdi a évalué les schémas hypofractionnés de radiothérapie et l'hormonothérapie chez 115 femmes ayant un âge médian de 83 ans chez qui la chirurgie n'a pas été indiquée à cause d'un refus, d'une tumeur localement avancée ou de co-morbidités. Il en est ressorti que la survie sans récurrence à 5 ans était de 78%, ce qui a conduit les auteurs à considérer l'hormonothérapie et la radiothérapie hypofractionnée comme des alternatives à la chirurgie pour les malades refusant d'être opérées ou refusant les schémas classiques d'irradiation [87]. Les techniques d'irradiation partielle se basent sur le fait que la plupart des récurrences locales apparaissent à proximité de la tumeur initiale, mais sont encore en cours d'évaluation. La tolérance locorégionale à l'irradiation n'est pas différente de celle des femmes plus jeunes. Les précautions concernant les soins dermatologiques sont identiques avec une attention particulière pour les zones de plis et le sillon mammaire chez des patientes aux seins souvent pendulaires [8]. Au total, toute personne âgée en bon état général doit bénéficier d'une radiothérapie complémentaire en fonction des indications habituelles, car un traitement insuffisant a un effet défavorable à long terme sur la survie.

b-1 radiothérapie externe :

La radiothérapie se fait avec des photons γ du Cobalt 60 ou photons X 4-6 MV de l'accélérateur linéaire est un compromis entre les risques de complications et les risques de récurrence. Le but visé est de délivrer la dose au volume cible en évitant le plus possible les tissus sains environnants. Le traitement doit offrir un taux élevé de survie à long terme et un certain niveau de qualité de vie, ce qui demande un souci constant de qualité et de performance à toute l'équipe de radio-oncologie, tant chez les médecins que chez les physiciens et les techniciens.

Il y a plusieurs modalités d'utilisation de la radiothérapie externe : exclusivement sur une tumeur non opérable, après tumorectomie sur le sein restant, après mastectomie sur la paroi thoracique et sur les ganglions pour stériliser et diminuer les risques de récurrence.



Figure 35 : Radiothérapie externe du sein par accélérateur

➤ Après chirurgie conservatrice :

Le bénéfice absolu est plus important pour les femmes de moins de 50 ans, mais reste significatif même chez celles de 70 ans et plus (réduction du taux de risque de 13 à 3 %) [97]. Le protocole classique comporte une irradiation quotidienne à la dose de 2 Gy par jour, cinq jours par semaine pendant 5 semaines avec un complément « boost » sur le lit tumoral de 16 Gy par électrons ou curiethérapie. Ce dernier permet de diminuer d'un facteur proche de 2 le risque de récurrence locale tant chez la femme de moins de 40 ans que chez celle de plus de 60 ans (4% vs 2,5%) [98]. Une étude de l'EORTC confirme une réduction significative (50%) du taux de rechute

loco-régionale grâce au boost de 16 Gy sur le lit tumoral, même chez les femmes de plus de 60 ans, mais avec un bénéfice absolu diminué [99].



Figure 36 : Dosimétrie de l'ensemble de la glande mammaire et du complément d'irradiation du lit de tumorectomie en coupe transversale [100]

➤ Après mastectomie :

Elle délivre une dose de 45 à 50 Gy sur la paroi thoracique. 1,8 à 2 Gy par séance, 5 séances par semaine. L'irradiation de la paroi thoracique est indiquée en cas de formes à haut risque de récurrence locale : T > 5 cm, N+, SBR III, RH-, embols vasculaires ou lymphatiques péritumoraux étendus, infiltration cutanée.

Cependant, le problème essentiel chez la femme âgée réside dans la durée du traitement, obligeant à des transports quotidiens, source de fatigue, qui conduisent parfois les

patientes à interrompre précocement leur traitement. Plusieurs schémas « hypofractionnés » ont donc été développés. Dans notre série, le schéma adopté était celui de 5 Gy par séance à raison de 2 séances par semaine pendant cinq semaines. Il a été indiqué chez toutes nos malades.

Les techniques d'irradiation partielle sont en cours d'évaluation et à réserver à des patientes atteintes de cancer à très faible risque de rechute [101]. Plusieurs essais randomisés et trois méta-analyses ont confirmé une réduction très significative des taux de rechute locale avec la radiothérapie après la chirurgie conservatrice [102]. Au total, toute patiente âgée en état général satisfaisant doit pouvoir bénéficier d'une radiothérapie complémentaire en fonction des indications générales de celle-ci [103]. Un traitement insuffisant a un effet défavorable à long terme sur la survie [104; 105].

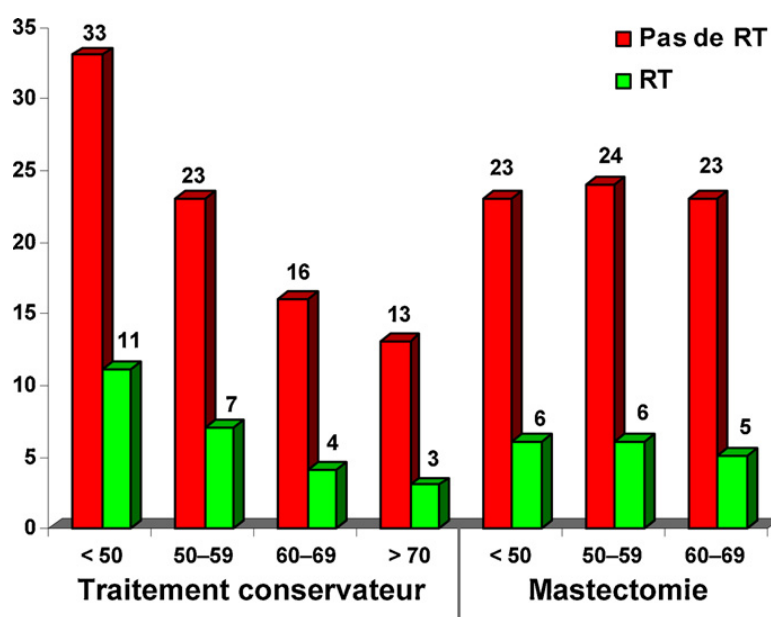


Figure 37 : Taux de récidives locorégionales (RLR) en fonction de l'âge et du type de chirurgie, et de l'utilisation éventuelle de la radiothérapie (RT) (modifié d'après Clarke et al. [97])

Le bénéfice de la radiothérapie est plus important pour les femmes de moins de 50 ans, mais reste significatif même chez celles de plus de 70 ans (réduction du taux de risque de 13% à 3%) [97]

➤ Sur les aires ganglionnaires :

o Irradiation sus-claviculaire :

Elle se fait systématiquement en cas d'envahissement axillaire, à la dose de 46 Gy, à raison de 2 Gy par séance, cinq séances par semaine.

o Irradiation de la chaîne mammaire interne :

Elle est indiquée en cas d'envahissement axillaire ou de tumeur centrale et interne [97]. Elle se fait aux mêmes doses que pour les autres chaînes ganglionnaires. Cependant, son utilité chez les patientes N- axillaire avec une tumeur de siège central ou interne se discute car son bénéfice sur la survie n'apparaît qu'après un long délai d'observation, rarement atteint chez les sujets très âgés [106] .

o Irradiation du creux axillaire :

La dose est de 46 Gy, à raison de 2 Gy par séance, cinq séances par semaine. Ses indications sont : l'absence de curage axillaire, le curage insuffisant (< 5 ganglions prélevés), et l'envahissement massif du creux axillaire (> 50% des ganglions atteints) [107]

En situation métastatique, la radiothérapie externe peut être utilisée à titre palliatif dans le traitement des métastases en particulier osseuses et cérébrales.

b-2 curiethérapie :

L'indication actuellement la plus répandue de la curiethérapie en matière de cancer du sein, est le complément d'irradiation (boost) dans le lit tumoral [108]. La curiethérapie utilise le rayonnement, comme la radiothérapie, mais par le biais d'une source à haut débit de dose ou de plusieurs sources à bas débit de dose. Elle consiste à implanter, sous anesthésie générale, des fils d'iridium dans le lit tumoral. Dans le cas du haut débit de dose, un projecteur de source déplace la source à plusieurs positions dans les cathéters, selon une durée déterminée par l'optimisation effectuée dans le logiciel de calcul de dose. L'agressivité de cette technique en est le principal facteur limitant [109].

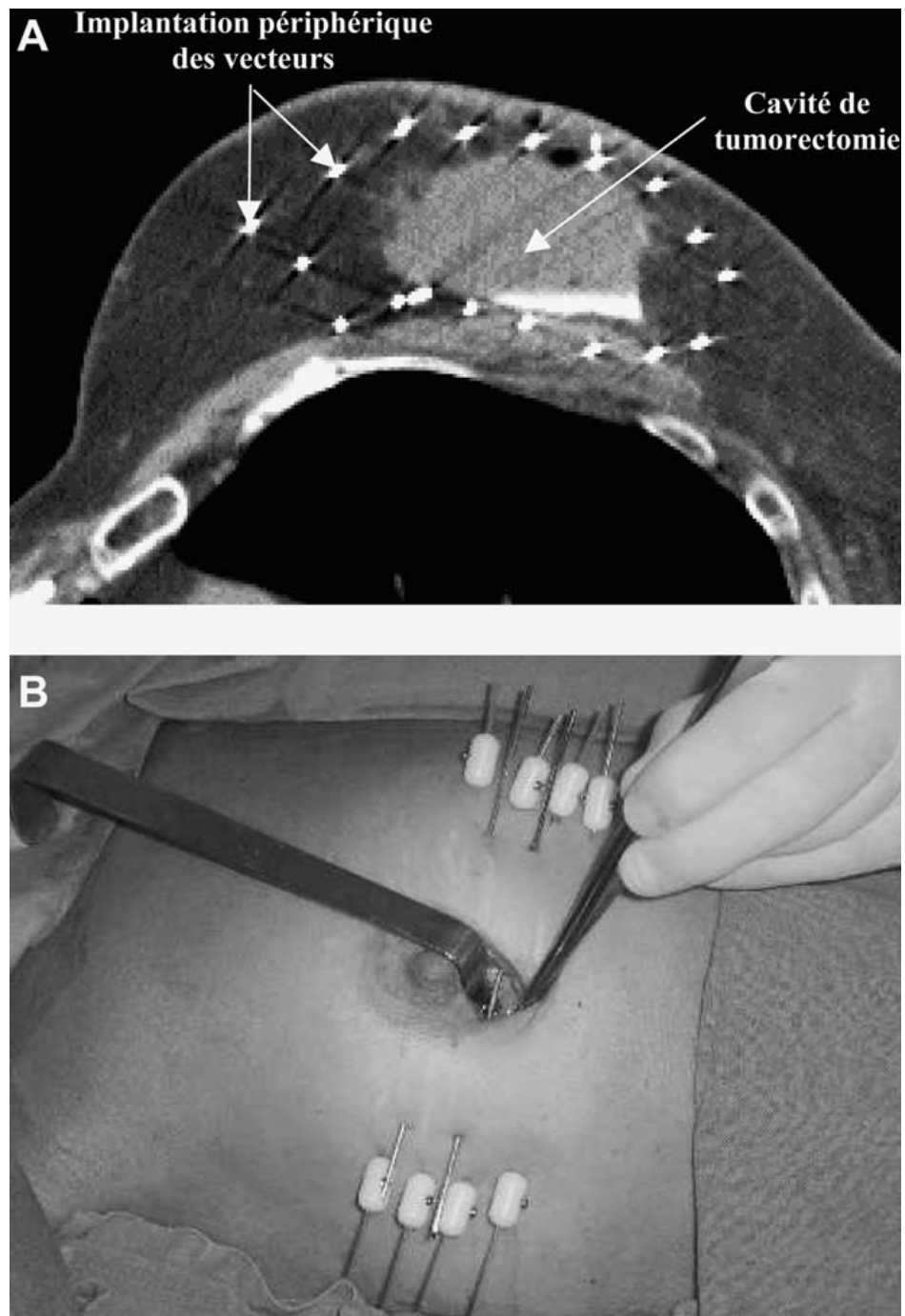


Figure 38 : curiethérapie interstielle à bas débit de dose [110]

Cette technique comporte plusieurs avantages :

- Le traitement se fait en ambulatoire.

- La dose délivrée est concentrée au lit tumoral, ce qui épargne les tissus sains avoisinants.

Dans notre série, 66,6% des malades ont eu une radiothérapie externe selon un schéma hypofractionné dans tous les cas. Le surdosage sur le lit tumoral par curiethérapie après traitement conservateur a été réalisé chez deux patientes.

b-3 Complications :

- Radiodermites et radiomucites:

On distingue les radiodermites et les radiomucites aiguës et les radiodermites chroniques. Les radiodermites aiguës correspondent à des lésions précoces pendant ou après (quelques jours ou quelques semaines) une irradiation (tableau XLI)

Tableau XLI : Echelle d'évaluation de la toxicité cutanée aiguë selon la CTCAE v.4.0 [100]

GRADE	TOXICITE
Grade 0	Absence de toxicité
Grade 1	Erythème cutané débutant, épithélite desquamative sèche
Grade 2	Erythème modéré à intense, dépilation, œdème modéré, épithélite exsudative limitée aux plis cutanés
Grade 3	Epithélite exsudative confluyente, ou en dehors des plis cutanés, œdème important, saignement provoqué par un traumatisme modéré ou une abrasion cutanée
Grade 4	Nécrose cutanée, ulcération de toute l'épaisseur du derme, saignement spontané dans les champs d'irradiation
Grade 5	décès

Les grades 3 et 4 sont exceptionnels et l'interruption du traitement est impérative pour accélérer leur cicatrisation [111].

- La périarthrite de l'épaule :

Exceptionnelle si on cache l'articulation scapulohumérale [111].

- La fibrose cutanée :

Accumulation anormale de matrice extracellulaire en territoire irradié, elle est rare et liée principalement aux surdosages et aux recoupes de champs [111].

- Les télangiectasies :

Sont la conséquence d'un surdosage au niveau de l'épiderme et du derme, le terrain peut également favoriser leur survenue (fragilité capillaire, formation de néovaisseaux) [111].

- Plexite radique :

Affection caractérisée par une inflammation aspécifique des nerfs du plexus brachial, elle est extrêmement rare, il faut pour cela ne pas dépasser 50 Gy dans le creux sus claviculaire avec un étalement classique [111].

Dans notre série, aucune complication grave n'a été notée. Toutes nos malades ont présenté une radiodermite stade II traitée symptomatiquement.

2-2 Traitement systémique :

a- chimiothérapie :

Le cancer du sein est considéré comme une maladie générale pour laquelle les traitements locorégionaux sont souvent insuffisants. Les indications thérapeutiques médicales, notamment celles de la chimiothérapie, limitées initialement à la phase métastatique se sont progressivement étendues aux situations adjuvantes et néo-adjuvantes, en améliorant le pronostic de ces situations. Les femmes âgées sont moins susceptibles de recevoir une chimiothérapie, en raison de plusieurs facteurs comme le manque d'études menées pour cette tranche d'âge, l'existence de co-morbidités, la forte positivité des récepteurs hormonaux et

l'inquiétude concernant d'éventuelles toxicités [40]. En effet, la toxicité des produits de chimiothérapie est potentiellement plus grande après 70 ans en raison des modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique des médicaments. La baisse de capacité de régénération tissulaire peut augmenter les effets secondaires des traitements : cardiotoxicité des anthracyclines, myélotoxicité générale des antimitotiques avec risque d'hypoplasie, voire d'aplasie postchimiothérapique. Les marges de tolérance sont donc plus étroites chez les individus âgés et nécessitent une évaluation précise. La diminution de l'intensité de dose qui peut être tentante afin de favoriser la tolérance est toujours délétère pour l'efficacité. [8]

a-1 Buts :

Les principaux buts de la chimiothérapie sont :

- En néo-adjuvant : réduire la masse tumorale pour permettre un traitement conservateur, et diminuer la masse tumorale et l'inflammation pour permettre une chirurgie carcinologique.
- En adjuvant : améliorer la survie en agissant sur la maladie micrométastatique.
- En métastatique : améliorer la qualité de vie dans les cas métastatiques, en contrôlant les symptômes gênants.

a-2 Moyens :

Pour éviter des résistances croisées, on utilise des associations avec des produits efficaces en monothérapie avec des mécanismes d'action différents et, si possible, sans toxicités cumulatives.

Les produits les plus fréquemment utilisés sont les anthracyclines (Doxorubicine, Epirubicine), le cyclophosphamide, le 5 fluoro-uracile et, plus récemment, la vinorelbine , la Gemcitabine et les Taxanes . L'adjonction de taxanes améliore les résultats et les schémas recommandés comportent 6 à 8 cycles de chimiothérapie avec anthracyclines et taxanes, en séquentiel ou en concomitant [112].

Tableau XLII: Principaux antimitotiques utilisés dans le traitement du cancer du sein [113]

Famille	Dénomination commune	Nom commercial	Toxicité spécifique
Anthracyclines	Doxorubicine Epirubicine	Adriblastine Farmorubicine	cardiaque
Alkylants	cyclophosphamide	Endoxan	Cystite
Alcaloïdes de la pervenche	Vinorelbine	Navelbine	neuropathies
Taxanes	Paclitaxel Docétaxel	Taxol Taxotère	Neuropathies/ hypersensibilité
Antimétabolites	Méthotrexate 5 Fluoro-Uracile	Méthotrexate Fluoro-Uracile	Stomatite/ rénale

a-3 Indications :

La chimiothérapie est indiquée si le risque de rechute à 10 ans est supérieur ou égal à 5% ou 10%. Les Facteurs pronostiques décisionnels sont les suivants [112] :

- envahissement des ganglions axillaires
- grade histologique (SBR grade 3)
- taille tumorale (>2 cm)
- Récepteurs hormonaux négatifs
- âge de la patiente (< 35 ans)
- embolies vasculaires
- sur-expression des récepteurs Her 2

Les indications de la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvantes chez les femmes de plus de 70 ans sont idéalement réservées aux tumeurs avec N+ et récepteurs hormonaux négatifs, et à celles N- mais à haut risque avec récepteurs négatifs [114]. Elles doivent faire l'objet d'une discussion collégiale au cas par cas. Lorsque l'indication est retenue, l'adaptation des doses, notamment des taxanes [115], en fonction de la clairance à la créatinine a permis de diminuer la

fréquence et l'intensité des effets secondaires avec une légère baisse de l'efficacité non significative statistiquement [8].

Les régimes contenant des anthracyclines ont démontré leur efficacité chez les patientes N+, RE-. En effet, comparés au protocole CMF, ils permettent un gain de 10% en matière de survie globale et survie sans récurrence [9]. Aucune relation n'a été établie entre l'âge et la tolérance à ce produit, cependant la cardiotoxicité est une donnée importante à considérer chez les patientes âgées. Dans le but de diminuer cet effet secondaire, de nouvelles formes d'anthracyclines ont été mises au point, notamment la forme liposomale pégylée de la Doxorubicine [62].

a-4 protocoles thérapeutiques :

➤ Situation adjuvante et néoadjuvante :

Les régimes de chimiothérapies peuvent varier selon les habitudes locales. La tendance est l'utilisation d'un protocole séquentiel avec une combinaison à base d'anthracycline suivie d'un taxane, sauf contre-indication notamment cardiaque concernant les anthracyclines. La durée optimale de la chimiothérapie adjuvante peut être sujette à débat : le plus souvent, six cycles sont utilisés mais, à la suite de travaux portant sur la chimiothérapie néoadjuvante, certains totalisent huit cycles [116]. Comme en adjuvant, il s'agit d'une chimiothérapie à base d'anthracycline, et différentes études de phase II et III ont évalué l'ajout des taxanes dans ce contexte. Les données de ces études montrent que l'ajout d'un taxane à un régime à base d'anthracyclines augmente significativement le taux de réponse complète histologique et le down staging ganglionnaire [117].

Tableaux XLIII : Protocoles de chimiothérapie en adjuvant [112]

N-	Un schéma base d'anthracycline : 6 FEC 100 ou 4 AC 60 Option : Traitement avec taxane après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire(RCP) [89]
N+ RH+	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL [118] - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL 175 - 6 TAC (GCSF en prophylaxie) - 6 FEC 100
N+ RH-	- 3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL - 4 AC 60 puis 4 PACLITAXEL 175 - 6 TAC (GCSF en prophylaxie)
Patiente N+ ou N- Surexprimant Her 2	-3 FEC 100 puis 3 DOCETAXEL et HERCEPTIN _R

➤ Chimiothérapie de la maladie métastatique :

La chimiothérapie est indiquée chez les patientes non-hormonosensibles (RH-) ou échappant à toutes les hormonothérapies. Les polychimiothérapies sont surtout utilisées pour les premières lignes thérapeutiques, les monothérapies chez les patientes ayant un antécédent thérapeutique lourd. En cas de chimiothérapie adjuvante par anthracyclines (FEC), sera plutôt utilisée une association à base de taxane et/ou vinorelbine ; le choix sera aussi fonction de l'état générale de la patiente et de ses constantes métaboliques. L'arrivée de chimiothérapies orales efficaces (Capécitabine ou Xéloda, vinorelbine orale) permet aussi des traitements à domicile privilégiant la qualité de vie.

Dans notre série, la chimiothérapie a été :

- Néoadjuvante chez 7 malades.
- Adjuvante chez 18 patientes.
- palliative chez 3 patientes.

a-5 Complications de la chimiothérapie :

➤ *Toxicité immédiate :*

- Myélotoxicité :
- Destruction des cellules souches hématopoïétiques à l'origine d'une aplasie médullaire, C'est une toxicité précoce (8e – 12e jour) et toujours réversible en 3 semaines (mais le risque augmente avec le nombre de cures). L'incidence et la sévérité de la myélosuppression augmente chez les patientes âgées, ce qui allonge la durée d'hospitalisation et la mortalité, d'où l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétique.
- Troubles cutanés et phanériens :
 - alopecie : quasi obligatoire avec les protocoles adjuvants du cancer du sein quasiment toujours réversible. Peu d'alopecies persistent à distance.
 - sécheresse cutanée
 - photosensibilisation du 5 FU
 - syndrome mains-pieds et toxicité unguéale des taxanes
 - atteinte des muqueuses : mucite digestive, génitale, ORL, respiratoire (taxotère) réversible.
- Troubles digestifs :
 - nausées, vomissements (pendant la chimiothérapie, toujours réversibles)
 - troubles du transit : diarrhée par toxicité directe ou par mucite digestive, réversible
 - perturbations du bilan hépato-cellulaire

➤ *Toxicité tardive :*

- La toxicité cardiaque des anthracyclines :

Elle est connue depuis le début de leur utilisation avec un risque d'insuffisance cardiaque, lié à leur dose cumulative. Ce risque augmente avec l'association de la

chimiothérapie à l' Herceptine ou à la radiothérapie mammaire interne. Cependant, le risque de complications reste faible comparé au bénéfice apporté par le traitement [119].

- Toxicité gynécologique : aménorrhée +/-réversible.
- L'induction de myélodysplasie ou de leucémie aigue :

Certains auteurs suggèrent que ce risque est augmenté par l'utilisation d'alkylants (1,3 à 3 fois). Le rôle de l'irradiation a également été évoqué dans l'augmentation du risque de leucémie chimio-induite [119].

b- Hormonothérapie :

Le rôle des oestrogènes dans la prolifération des tumeurs mammaires hormono-dépendantes a été démontré depuis de nombreuses années. De ce fait, l'hormonothérapie occupe une place prépondérante dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein.

b-1 Buts :

Les objectifs sont aux nombres de trois [120] :

- Agir sur la maladie micrométastatique pour améliorer la survie sans métastase et la survie globale.
- Améliorer le contrôle locorégionale en facilitant la réalisation de la chirurgie et/ou de la radiothérapie.
- Prévention d'un cancer de novo sur le sein controlatéral.

b-2 Moyens :

- techniques destinées à supprimer la production d'oestrogènes d'origine ovarienne: ne sont indiquées que chez les femmes non ménopausées.
 - Par suppression directe de la production ovarienne par castration chirurgicale ou par radiothérapie, ou par castration médicale par les analogues de la LH-RH.
 - Blocage de l'axe hypophyso-gonadique par rétrocontrôle négatif à l'aide de progestatifs, n'est plus utilisé actuellement.

- Suppression de la production d'oestrogènes d'origine périphérique : les inhibiteurs d'aromatase (IA)

Ils agissent au niveau d'une enzyme oestrogène synthétase, appelée aromatase, qui intervient dans la transformation ubiquitaire (et notamment au niveau du tissu adipeux) des androgènes (surrénaux) en oestrogènes, source principale des oestrogènes après la ménopause. C'est donc la 3ème génération qui est dorénavant utilisée: l'exemestane (Aromasine®), l'anastrozole (Arimidex®) et le létrozole (Femara®). L'action de ces inhibiteurs de l'aromatase de 3ème génération entraîne une inhibition spécifique de l'aromatase. Contrairement au tamoxifène, les IA ne sont pas indiqués chez les patientes non ménopausées, car ils n'agissent que partiellement sur l'aromatase ovarienne, provoquant par l'hypoestrogénie induite une stimulation gonadotrope, par effet de feed-back positif. [121]

- Techniques d'hormonothérapie compétitive : les anti-oestrogènes.

La principale molécule utilisée est le Tamoxifène à la dose de 20 mg/j. Il agit par compétition avec les oestrogènes au niveau de leurs récepteurs spécifiques. À ce titre, il peut être donné à la fois avant et après la ménopause. L'effet agoniste du tamoxifène est responsable à la fois d'actions bénéfiques sur le plan osseux, mais également délétères, entraînant une augmentation du risque de cancer de l'endomètre et des accidents thromboemboliques [121]. Le tamoxifène améliore pendant les 5 premières années le taux de survie sans récives et le bénéfice apparaît ensuite plus fort sur la survie globale. [8]

b-3 Indications :

Les caractéristiques biologiques et évolutives des cancers du sein de la femme âgée amènent à considérer l'approche hormonale comme la plus logique tant en phase adjuvante qu'en phase métastatique. L'apport des inhibiteurs de l'aromatase (IA) chez la femme ménopausée a été largement prouvé et comparé à celui du Tamoxifène dans de nombreuses études, notamment par l'étude ATAC (l'Anastrozole prolongerait significativement la survie sans

récidives et diminuerait les métastases à distance et les cancers du sein controlatéral) [122] ou encore par celle du Breast International Group [41]. Dans une étude évaluant l'efficacité et la tolérance des IA menée au National Cancer Institute of Canada, aucune différence significative en terme de toxicité ou de qualité de vie n'a été objectivée entre le groupe IA et le groupe placebo chez les femmes âgées de plus de 70 ans [123]

Il faut cependant tenir compte des antécédents médico-chirurgicaux de la patiente, ainsi que des effets secondaires de chaque molécule pour la prescription de l'hormonothérapie.

Le choix du traitement adjuvant peut donc actuellement se décliner en plusieurs modalités : utilisation des IA pour 5 ans, traitement séquentiel commencé par le tamoxifène avec un remplacement au bout de 2 à 3 ans par les IA, et dans certains cas, et notamment lorsque le pronostic est excellent, et/ou que l'on pourrait craindre les effets secondaires des IA, le schéma classique avec 5 ans de tamoxifène [121]

Dans notre série, 25 malades (70%) ont eu une hormonothérapie, dont dix par inhibiteurs de l'aromatase.

b-4 Complications :

- Effets secondaires liés au tamoxifène :
 - risque thrombo-embolique
 - risque d'hyperplasie voire de cancer de l'endomètre
 - troubles ophtalmologiques rares (surdosage)
 - alopecie minime possible
 - pas de majoration de la décalcification osseuse
- Effets secondaires liées aux inhibiteurs de l'aromatase :
 - déprivation oestrogénique renforcée
 - arthralgies
 - Risque de déminéralisation osseuse et ostéoporose
 - Troubles digestifs rares à type de nausées ou maux de ventre

Les biphosphonates per os ou par voie intraveineuse sont en cours d'étude pour traiter les effets secondaires osseux des inhibiteurs de l'aromatase [122]

c- Thérapies ciblées :

c-1 TRASTUZUMAB :

Le trastuzumab (Herceptine) est un anticorps chimérique humanisé ne conservant que 5% d'origine murine. Il s'agit du premier traitement anti-cancéreux visant une altération génétique spécifique et la destruction des seules cellules malignes. Une amplification de ce gène HER2 peut être détectée dans 15 à 25 % des cancers du sein invasifs (dans 40 % des cancers du sein inflammatoires) [124].

Il est indispensable d'encadrer tout traitement par Trastuzumab d'un monitoring cardiaque avec une étude avant traitement et un contrôle très régulier de la fraction d'éjection ventriculaire isotopique ou échographique, toute association avec une anthracycline étant bien sûr formellement contre-indiquée. En effet, le risque d'une décompensation cardiaque est plus élevé chez les femmes âgées (21% chez les plus de 60 ans contre 11% chez les moins de 60 ans) [1].

- Le trastuzumab (Herceptine °) est administré :
 - En situation adjuvante : À l'heure actuelle, le trastuzumab (Herceptin®) a une AMM au décours immédiat de la chimiothérapie conventionnelle. Il est prescrit de façon hebdomadaire ou toutes les trois semaines pendant un an. L'adjonction au traitement adjuvant de trastuzumab permet une augmentation des taux à trois ans de survie sans progression (87,1% contre 75,4 %) et de survie globale (94,3% contre 91,7 %)[125]
 - En situation métastatique : en monothérapie, on l'utilise chez les patients en échec après deux protocoles de chimiothérapie, dont au moins un régime comportant une anthracycline et un taxane (sauf contre-indication). Il peut être

utilisé en association avec le Paclitaxel chez les patients non pré-traités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracycline ne peut être envisagé.

Deux de nos patientes seulement avaient une surexpression de l'HER2 confirmée, mais aucune d'elles n'a été traitée par le trastuzumab, par manque de moyens.

c-2 BEVACIZUMAB :

Le bévacicumab (Avastin) est la molécule destinée à inhiber l'angiogénèse la plus largement étudiée et utilisée chez l'Homme. Il consiste en 93 % de composant humain et 7 % de composant murin. Il est le premier anti-angiogénique à prouver son efficacité dans le cancer du sein. Il est bien toléré et peut être prescrit seul ou en association avec la chimiothérapie. Il peut représenter une alternative chez les patientes qui ne peuvent bénéficier de l'herceptine (HER2 négatif) [126].

Les résultats de l'étude de phase III AVADO, démontrent le bénéfice apporté par l'association docétaxel-bévacicumab par rapport au docétaxel seul. Il est actuellement indiqué comme traitement de première ligne du cancer du sein métastatique (en association avec le Paclitaxel) [127].

c-3 LAPATINIB : Tykerb*

Le lapatinib (Tykerb®) est un inhibiteur de tyrosine kinase d'administration orale, ciblant à la fois les récepteurs HER1 et HER2. Récemment, un essai de phase III a comparé un traitement par capécitabine (5-fluoro-uracile oral) à un traitement par Capécitabine plus lapatinib chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 et après échec du trastuzumab. Il était noté une augmentation significative du temps jusqu'à progression (8,4 mois contre 4,4 mois, $p < 0,001$) pour les patientes ayant reçu le lapatinib. Cette étude a donné lieu à une AMM pour ce médicament, selon les mêmes indications que celles retenues dans l'essai clinique. [125]

Cependant, des études évaluant la toxicité de ces nouvelles thérapies ciblées chez les femmes âgées doivent être menées, afin de déterminer si leurs risques et bénéfices dans cette tranche d'âge sont les mêmes que chez les malades jeunes.

2-3 Prise en charge psychologique :

La maladie cancéreuse nécessite une prise en charge psychologique d'autant plus que le cancer est une maladie mettant en jeu, à plus ou moins long terme, le pronostic vital, qu'il s'accompagne le plus souvent de traitements pénibles et que, dans l'imaginaire collectif, son image est déplorable. Cette prise en charge doit s'effectuer tout au long de la maladie par le corps médical et l'équipe soignante. L'objectif est de prévenir et de réduire autant que possible la souffrance psychologique de la malade permettant ainsi d'améliorer sa qualité de vie, son adhérence au traitement, et ses relations familiales ou amicales. Dans la population des femmes âgées, la place de l'évaluation psychologique est fondamentale pour une adéquation satisfaisante entre traitement et qualité de vie. La famille est beaucoup plus impliquée dans la façon dont on renseigne le patient sur sa maladie et dans la décision thérapeutique finale, qu'elle ne l'est pour les malades plus jeunes.

La prise en charge psychologique de la patiente et éventuellement de sa famille doit faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique. Il est au moins nécessaire que les praticiens et les soignants soient formés aux techniques d'entretien chez les patientes en situation difficile et acceptent de dialoguer.

3- Stratégie thérapeutique :

Il n'existe pas de stratégie thérapeutique propre aux femmes âgées. Les mêmes conduites sont appliquées, tout en tenant compte des tares éventuelles.

3-1 Tumeurs non infiltrantes :

a- **Carcinome canalaire in situ (CCIS) :**

La fréquence de découverte des CCIS a considérablement augmenté avec la pratique du dépistage systématique. La mastectomie reste actuellement un traitement de choix pour :

- les CCIS de grande taille dont l'exérèse conservatrice ne serait pas compatible avec un résultat esthétique satisfaisant ;
- les CCIS en foyers multiples et distants dans le sein ;
- les patientes ne pouvant avoir de radiothérapie complémentaire dans le cadre d'un traitement conservateur (contre-indication locale ou générale à l'irradiation ou choix de la patiente).

Le traitement conservateur peut être proposé pour les CCIS dont l'exérèse complète est compatible avec un résultat esthétique satisfaisant.

Le traitement conservateur, lorsqu'il est retenu, associe généralement au geste chirurgical la radiothérapie adjuvante du sein avec boost sur le lit tumoral. [128]

Le risque d'envahissement ganglionnaire étant faible, la technique du ganglion sentinelle est réservée aux patientes ayant eu une mastectomie ou ayant une tumeur de plus de 3 cm de mauvais pronostic.

La chimiothérapie n'a pas d'indication dans le traitement des CCIS.

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

Le CLIS est actuellement considéré comme un facteur de risque de cancer. La solution la plus souvent proposée et retenue par les patientes est une surveillance sous forme d'un examen clinique régulier et d'une mammographie annuelle. La mastectomie simple bilatérale associée, si

la patiente le souhaite, à une reconstruction immédiate, peut être réalisée et peut se concevoir pour des patientes très anxieuses ou ne supportant plus le poids d'une surveillance parfois source de gestes invasifs itératifs, ou encore ayant des antécédents familiaux chargés [128]. Quelle que soit l'attitude thérapeutique chirurgicale, la radiothérapie postopératoire n'a aucune indication.

3-2 Tumeurs infiltrantes :

a- Traitement des carcinomes infiltrants T1, T2, T3,N0 ,N1 ,M0:

La notion de taille inférieure ou égale à 30 mm initialement retenue dans les différents référentiels pour orienter vers un traitement conservateur ou radical n'est plus retenue. La décision chirurgicale reposera essentiellement sur le rapport TT/VS = rapport de la taille tumorale sur le volume du sein.

En cas de conservation possible, sans risque métastatique évident, le traitement consistera en une tumorectomie avec curage axillaire, complété par une radiothérapie. Le traitement adjuvant consistera en une chimiothérapie et/ou hormonothérapie si les récepteurs hormonaux sont positifs et/ou thérapie ciblée si l'HER2 est positif.

Les indications des traitements systémiques adjuvants sont définies par le consensus de Saint Gallen [129] qui répartit les patientes atteintes de cancer du sein en trois groupes pronostiques : bas risque, risque intermédiaire et haut risque. Une hormonothérapie en cas de RH+ sera indiquée pour le premier, une chimiothérapie avec hormonothérapie selon les RH et thérapie ciblée selon l'HER pour les deux autres.

Tableau XLIV : Répartitions en groupes pronostiques selon saint Gallen 2007 [129].

Bas risque	pN–, en plus des facteurs suivants : - pT ≤ 2 cm et - Grade 1 et - Pas d'envahissements vasculaires péri-tumoraux et - RE+ et/ou RP+ et - HER2– et Age ≥ 35 years
Risque intermédiaire	pN– et ≥ 1 des facteurs suivants : - pT > 2 cm ou - Grade 2–3 ou - Envahissements vasculaires importants péri-tumoraux ou - RE– et RP– ou - HER2+ ou - Age < 35 years pN+ (1–3 N+) et taille < 2cm et grade 1 et pas d'envahissements vasculaires péri-tumoraux et - RE+ et/ou RP+ et - HER2– - Age > 35 ans
Haut risque	pN+ (1–3 N+) et taille > 2 cm ou grade 2 ou 3 ou envahissements vasculaires péri-tumoraux ou RE– et RP– ou HER2+ ou Age < 35 ans - pN+ (≥ 4 N+)

Quand la conservation mammaire n'est pas possible, une chimiothérapie première sera indiquée avec évaluation clinique à chaque cure pour permettre la conservation du sein, puis :

- Chimiothérapie et radiothérapie selon les facteurs pronostiques.

- Herceptine° si HER2 amplifié ou surexprimé
- Hormonothérapie adjuvante pendant 5 ans si récepteurs positifs

b- Traitement des carcinomes infiltrants T4, N2, N3, M0 :

Après bilan d'extension complet, une chimiothérapie néo-adjuvante est indiquée, suivie d'une chirurgie radicale avec radiothérapie si bonne réponse. Le traitement adjuvant consiste en une hormonothérapie si récepteurs hormonaux + et une thérapie ciblée par Trastuzumab chez les patientes HER2 +.

c- Tumeur métastatique :

Au stade métastatique, le traitement est essentiellement palliatif, visant à réduire les symptômes liés à l'évolution. A cette phase, les traitements systémiques sont prépondérants. Les traitements locaux tiennent une place importante lorsque l'on cherche à obtenir un résultat fonctionnel rapide (irradiation de métastases osseuses ou cérébrales, ostéosynthèse en cas de fracture pathologique, mastectomie de propreté, etc...). L'hormonothérapie est indiquée en première ligne en cas de tumeurs hormonosensibles (RH+), alors que la chimiothérapie est indiquée en cas des tumeurs non hormonosensibles (RH-) ou en cas d'urgence thérapeutique (cinétique rapide, insuffisance respiratoire métastatique, ou envahissement hépatique majeur).

Le Trastuzumab est indiqué chez les patientes HER2 + .

IX. Surveillance :

1- But :

L'intérêt de la surveillance après traitement est le dépistage d'une récurrence locale ou d'une métastase le plus tôt possible afin d'assurer une prise en charge rapide d'éventuelles rechutes. Le but final de cette surveillance est la découverte précoce de récurrences loco-régionales ou à distance, d'évaluer l'efficacité thérapeutique et de guetter la survenue de complications tardives

du traitement. Elle doit prendre en considération le terrain et les co-morbidités de la malade, la toxicité cumulative de la chimiothérapie et les complications tardives de la radiothérapie.

2- Modalités :

La surveillance vise les organes les plus fréquemment touchés par le processus néoplasique ; ce sont les sites loco-régionaux (sein traité, sein contro-latéral, paroi thoracique, aires ganglionnaires adjacentes) et les localisations métastatiques les plus fréquentes : os , poumons, foie, cerveau.

2-1 Surveillance clinique :

La surveillance loco-régionale s'applique au sein traité après traitement conservateur, à la paroi après mastectomie, au sein contro-latéral et aux aires ganglionnaires adjacentes. Cette surveillance doit être assurée par l'examen clinique complet. Les données de la littérature montrent cependant que, dans la majorité des cas, la récurrence locale est découverte par la patiente, plus rarement par l'examen clinique et, de façon très occasionnelle, par la mammographie, d'où l'intérêt d'apprendre à la malade la technique d'examen des seins.

2-2 Surveillance paraclinique:

Le dépistage des métastases utilise deux méthodes : celles qui s'intéressent à un organe cible (os, foie, poumons...) et les marqueurs tumoraux (CA 15-3). Cependant, un grand nombre de métastases sont révélées par un symptôme ou un examen clinique d'une part, d'autre part 90% des examens systématiques effectués en surveillance (échographie abdominale, radiographie thoracique, scintigraphie osseuse, scanner cérébral) sont négatifs. C'est pourquoi, il n'est pas actuellement recommandé de pratiquer des examens paracliniques de façon systématique. En ce qui concerne le dosage du CA 15-3, il doit être refait si la valeur initiale est augmentée. Par contre, il est évident que tout symptôme clinique apparaissant chez une femme en surveillance d'un cancer du sein doit amener à réaliser les examens paracliniques adaptés.

En fait, beaucoup de réserves exprimées sur la surveillance et ses méthodes disparaîtraient rapidement si le traitement précoce des métastases permettait d'obtenir des rémissions complètes et prolongées ce qui n'est pas le cas à l'heure actuelle.

3- Rythme :

Le rythme de la surveillance se fait selon le schéma suivant :

- La réalisation d'un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans, puis chaque 6 mois pendant 3 ans puis annuellement à vie [130], les récurrences locales étant moins fréquentes au-delà de ce délai
- La pratique de l'auto-examen, ce qui impose une éducation préalable de la patiente, en cas d'anomalie, une consultation urgente s'impose.
- La réalisation de la 1^{ère} mammographie 6 mois après la fin du traitement, elle est ensuite répétée tous les ans.

X- RESULTATS THERAPEUTIQUES :

Les éléments d'évaluation des résultats thérapeutiques en oncologie sont la rechute, la survie sans récurrence et la survie globale.

1- Rechute :

Selon l'étude de Garbay [18] ayant porté sur 1143 patientes atteintes de cancer du sein âgées de plus de 70 ans, le taux de récurrence locorégionale (8,2 %/8,5%) et de métastases (16,6% / 17,9%) était le même que pour les patientes de moins de 70 ans. Ces données ont été confirmées par les données de la série de Truong [52], comparant 939 malades âgées de plus de 70 ans et 1423 âgées de 50 à 69 ans. Le risque de récurrence loco-régionale à 10 ans était le même pour les deux groupes (9,9% pour le premier groupe contre 10% pour le deuxième). Le

risque de métastase à 10 ans était également comparable avec 21,9% pour les femmes de plus de 70 ans et 22,9% pour les malades de 50 à 69 ans. Truong a également retrouvé que la taille tumorale de plus de 5 cm, le taux d'envahissement ganglionnaire, la présence d'embols vasculaires, le SBR III, des récepteurs hormonaux négatifs augmentaient le risque de récurrence loco-régionale. Ainsi, le risque de récurrence loco-régionale est de 7,3% en cas de N0, de 13% en cas de 1-3N+ et de 30,8% en cas de 4N+ pour les malades de plus de 70 ans. Concernant le risque de métastases, Kirova [51] et Chapgar [12] ont retrouvé que les principaux facteurs incriminés étaient le stade T, l'envahissement ganglionnaire clinique, le statut des récepteurs hormonaux et le SBR.

Dans notre série, le taux de rechute était de 16,6% après un délai moyen de 12,85 mois, exclusivement sous forme de métastases. Le SBR III, les récepteurs hormonaux négatifs et l'envahissement ganglionnaire histologique étaient plus fréquemment associés aux rechutes métastatiques.

2- Survie :

Le pronostic des tumeurs du sein chez la femme âgée est favorable et la survie à 5 ans dépasse généralement 80% (Tableau XLV). Elle reste légèrement inférieure à celle des patientes plus jeunes. Ceci serait dû à un diagnostic plus tardif des femmes âgées et surtout à des traitements moins intensifs ou incomplets en raison des co-morbidités. En effet, une analyse de Louwman [131] de la survie globale des malades âgées de plus de 70 ans en fonction des co-morbidités a démontré qu'en l'absence de co-morbidités, elle atteignait 93%. En présence de deux co-morbidités ou plus, elle diminuait à 53%. Dans notre série, ceci n'a pas été démontré puisque la survie globale était la même pour les malades avec ou sans co-morbidités, probablement à cause du faible nombre de cas. L'absence d'intégration de cette tranche d'âge aux essais cliniques et la difficulté d'évaluation des décisions thérapeutiques en raison de

l'hétérogénéité des patientes, de leurs co-morbidités, compromettraient également l'étude de la survie.

Dans notre série, la survie globale à 5 ans était de 85,2% et la survie sans récurrence de 71,6%. Dans un travail effectué au sein du même service à propos de 154 malades âgées de moins de 35 ans, la survie globale à 3 ans était de 66,1% et la survie sans récurrence était de 57,6% [78].

Tableau XLV : Survie globale en fonction de l'âge

	Age	Survie à 5 ans
JANSSEN-HEIJNEN [132]	> 70 ans	81%
GARBY [18]	< 70 ans	85,2%
	≥ 70 ans	80%
EAKER [133]	< 70 ans	90%
	≥ 70 ans	81%
Djordjevic [11]	<65 ans	90,25%
	≥65 ans	85,11%
Notre série	> 65 ans	85,2%

XI. Facteurs pronostiques :

1 – Facteurs épidémiocliniques :

1-1 Age :

Il existe un consensus pour positionner un seuil à 35 ans en dessous duquel le pronostic est plus défavorable, même après prise en compte des autres facteurs de pronostic [121]. Le jeune âge est corrélé à une prolifération tumorale plus rapide, un haut grade histologique, un envahissement ganglionnaire et des embols vasculaires plus fréquentes, et des récepteurs œstrogéniques volontiers négatifs [134].

1-2 Taille tumorale :

La taille tumorale est corrélée à l'envahissement ganglionnaire. L'étude de Carter [135] montre qu'un pronostic défavorable est associé avec une augmentation de la taille tumorale, à statut ganglionnaire identique.

1-3 signes inflammatoires :

Le sein inflammatoire est une entité anatomo-clinique et très probablement biologique particulière, il représente un facteur de mauvais pronostic et l'existence de signes inflammatoires diffus ou localisés a une signification péjorative très marquée.

2- Facteurs histopathologiques :

2-1 Envahissement ganglionnaire :

Il constitue le facteur pronostique majeur. Le nombre de ganglions envahis est déterminant pour le pronostic. La plupart des auteurs admettent un seuil au-delà de trois ganglions envahis. En fait, le problème est surtout de bien identifier les patientes N+, afin de ne pas leur faire perdre le bénéfice d'un traitement adjuvant.

2-2 Type histologique :

Le consensus du College of the American Pathologists [136] retient comme types histologiques de bon pronostic :

- les carcinomes lobulaires infiltrants purs, de bas grade nucléaire et avec une densité cellulaire faible (4 % des cancers) ;
- les carcinomes mucineux purs ;
- le carcinome médullaire typique, mais sa définition n'est pas admise par tous.

Ils correspondent à un petit nombre de cancers du sein. En général, le type histologique n'est pas un critère utilisé en pratique.

2-3 Grade histo-pronostique (SBR) :

Dans les études multifactorielles, il s'agit du deuxième facteur de pronostic fondamental après l'envahissement axillaire [113]. C'est un facteur de pronostic indépendant de la taille et de l'état des ganglions. De plus, une tumeur de grade 3 rechute plus rapidement qu'une tumeur de grade 2 [65].

3- Facteurs pronostiques biologiques :

3-1 récepteurs hormonaux :

Les études multi-factorielles menées dans les grandes séries de la littérature montrent que la positivité des récepteurs à l'Oestradiol (RE) et à la Progestérone (RP) est un facteur prédictif de la survie, indépendant des autres facteurs. Selon le consensus de SAINT-GALLEN [129], l'absence de récepteurs hormonaux (RH-) constitue à elle seule une indication à la chimiothérapie adjuvante.

3-2 l'oncogène c-erbB-2 :

La détermination du statut d'erbB-2 dans les carcinomes mammaires aurait comme intérêt [63] :

- valeur pronostique péjorative ;
- valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie et/ou à l'hormonothérapie.
- valeur prédictive de la réponse au trastuzumab (Herceptine®) qui peut être proposé en première ligne métastatique ou en adjuvant

3-3 marqueurs de prolifération :

À côté de l'activité mitotique qui doit impérativement être évaluée pour établir le grade SBR, des marqueurs de prolifération peuvent être utilisés, tels que l'expression de Ki67 ou la détermination du pourcentage de cellules en phase S (synthétisant l'acide désoxyribonucléique [ADN]) par cytométrie en flux.

a- Ki67 :

C'est une protéine exprimée dans le noyau des cellules lorsqu'elles sont dans le cycle cellulaire. Il a été montré que l'expression de Ki67 dans les carcinomes mammaires est associée à un mauvais pronostic, mais les seuils de positivité varient dans la littérature de 1 à 20 %. Ce marqueur commence à gagner de l'importance dans les SBR II [65].

b- Cytométrie en flux :

Le pourcentage de cellules en phase S est une bonne mesure de la prolifération tumorale. La méthode de marquage par la thymidine tritiée (marqueur radioactif) est remplacée par un marquage à la bromo-déoxyuridine (marqueur non radioactif). La cytométrie en flux, en mesurant la quantité d'ADN cellulaire (ploïdie), permet de calculer le nombre de cellules en phase S et la durée de la phase S. Les tumeurs aneuploïdes sont de moins bon pronostic que les tumeurs diploïdes, mais la mesure de la phase S semble avoir une valeur pronostique supérieure à la ploïdie [65].

c- La protéine P53 :

C'est un gène suppresseur de tumeur. Des mutations de ce gène ont été identifiées dans environ un tiers des carcinomes mammaires. Les mutations de p53 sont observées dans les tumeurs de haut grade, agressives sur le plan clinique. La recherche des mutations de p53 pourrait représenter un marqueur pronostique intéressant pour les tumeurs sans envahissement ganglionnaire, et permettrait d'identifier un sous-groupe de patientes répondant mieux à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie. Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de consensus sur l'utilité des recherches de mutations de p53 pour la prise en charge des patientes ayant un cancer du sein [65].

d- Autres éléments pronostiques :

Divers gènes dont l'expression dans les cancers du sein serait associée à un bon (bcl-2, pS2) ou à un mauvais pronostic (cathepsine D, epidermal growth factor receptor [EGFR] et

transforming growth factor- α [TGF- α]). Ces facteurs sont en cours d'étude pour démontrer leur valeur pronostique [65].

4- Facteurs pronostiques liés au traitement :

4-1 chirurgie :

- Curage ganglionnaire : une étude canadienne incluant 4337 patientes âgées de plus de 65 ans a démontré une amélioration significative de la survie globale à 5 ans des malades ayant eu un curage ganglionnaire : 86% contre 77% chez les patientes âgées de 65 à 74 ans, et 76% contre 58% chez les malades de plus de 75 ans [92]. La qualité du geste chirurgical lors du curage axillaire est primordiale, car le nombre de ganglions envahis doit toujours être rapporté au nombre de ganglions identifiés sur la pièce de curage (qui doit être de 10 au minimum).
- Marges d'exérèse : c'est un facteur de risque dans les traitements conservateurs. Seuls les cas où les berges sont franchement envahies s'accompagnent d'un pronostic défavorable; ces patientes doivent se voir proposer une reprise chirurgicale.

4-2 Radiothérapie :

Le pronostic est également conditionné par le fractionnement (nombre de séances d'irradiation) et l'étalement (durée totale de la radiothérapie), de même par une définition optimale du volume cible et le meilleur choix des sources de rayonnement.

Huit études rétrospectives ont étudié la relation entre récurrences locales et délai entre chirurgie et radiothérapie, en choisissant une date limite de huit semaines entre la chirurgie et l'initiation de l'irradiation chez 6303 malades. La fréquence de récurrence locale à cinq ans était de 5,8 % quand l'irradiation commençait dans les huit semaines et de 9,1 % quand l'irradiation débutait au-delà de huit semaines. [137]

4-3 Chimiothérapie :

Brooks et al. ont montré dans une étude randomisée un taux de survie supérieur chez des patientes qui avaient une atteinte ganglionnaire axillaire et avaient débuté leur chimiothérapie adjuvante moins de quatre semaines après la chirurgie [138]. Pronzato et al. ont conclu après avoir étudié rétrospectivement les dossiers de 229 patientes qu'un délai inférieur à 35 jours entre la chirurgie et la première cure de chimiothérapie était un facteur pronostique de survie favorable indépendant chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire axillaire [139]

XII. Le dépistage :

La détection précoce des cancers du sein grâce à la politique de dépistage systématique contribue à la baisse de la mortalité spécifique du cancer du sein en plus de l'amélioration des possibilités thérapeutiques. En 2003, en France, le programme de dépistage a permis de détecter 35,3% des cancers invasifs de taille inférieure ou égale à 10 mm parmi tous les cancers diagnostiqués, dont 71% des cancers sans atteinte ganglionnaire [100]. Il consiste en une mammographie tous les deux ans avec double incidence et double lecture. Cette efficacité est notée chez les patientes de plus de 50 ans dans la majorité des études et le gain en survie est observé au bout de quatre ans après l'examen de dépistage [45]. Malheureusement, les patientes de plus de 70-75 ans sont souvent exclues des études de dépistage en raison d'une moins bonne observance, du fait de l'existence de pathologies autres qui vont influencer sur la mortalité et du coût en fonction du bénéfice attendu. Cependant, les nouvelles données épidémiologiques concernant cette tranche d'âge en constante augmentation et à laquelle se trouve corrélé un nombre croissant de cancers du sein ont permis aux organisateurs de campagne de dépistage d'envisager l'extension des programmes à ces femmes. En effet, en France, le dépistage de masse organisé qui n'incluait que les femmes de 50 à 69 ans, s'est étendu jusqu'à l'âge de 74 ans depuis 2004-2005 [140].

Etendre le dépistage à cette tranche d'âge comporte certains avantages et inconvénients.

Les premiers sont essentiellement :

- La réduction de la mortalité : L'essai randomisé des Deux-Comtés, en Suède, et l'étude cas-témoins de Nimègue, en Hollande, montrent une réduction de la mortalité de 32 % à 45 % dans cette tranche d'âge, ce qui augmente le nombre de vies sauvées par rapport aux 50-65 ans [141].
- La cinétique cellulaire cancéreuse semble proportionnellement plus lente chez la femme âgée. Il existe dans cette population plus de cancers avec des récepteurs hormonaux positifs de meilleur pronostic : il y a donc un réel progrès à réaliser, dans le cadre du dépistage de lésions de petite taille [8].
- Aspects radiologiques pathognomoniques : La réalisation et surtout l'interprétation des mammographies sont beaucoup plus aisées car l'évolution du tissu glandulaire se fait vers une involution adipeuse de lecture plus facile. La sensibilité et la spécificité sont plus élevées.

Les effets négatifs du dépistage des plus de 70 ans sont :

- Notion de comorbidités : Le problème majeur de l'intérêt du dépistage dans ces tranches d'âge est représenté par l'existence d'autres pathologies pouvant grever le pronostic vital et rendant inutile tout diagnostic précoce car n'influant pas sur la survie.
- Au-delà de 75 ans, le coût du dépistage dépasse le bénéfice en nombre d'années de vie sauvées.
- Après 75 ans, le taux de participation aux campagnes diminue en deçà des 60 % nécessaires et indispensables au bon fonctionnement et surtout à l'utilité du dépistage.

En l'absence d'un dépistage standardisé pour les patientes âgées, deux attitudes sont envisageables :

- en cas de dépistage de masse organisé (DMO) dans la région, il faudra orienter les femmes de plus de 69 ans vers ce type de dépistage par l'intermédiaire des médecins généralistes.
- en l'absence de DMO et/ou pour les femmes de plus de 75 ans, la prescription individuelle d'une mammographie biennale ou triennale par le médecin généraliste pourra être réalisée, et cela en l'absence de comorbidité donnant une espérance de vie inférieure à 5 ans. [141]

Des études à grande échelle restent nécessaires auprès des patientes âgées pour élaborer une stratégie de dépistage du cancer du sein, qui reste à définir.

CONCLUSION

Le cancer du sein est actuellement la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme aussi bien dans le monde qu'au Maroc. Il reste une maladie grave qui est en augmentation régulière. Cette étude sur le cancer du sein de la femme âgée nous a permis de distinguer ses différentes particularités épidémiologiques, diagnostiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives.

Au terme de notre étude nous pouvons conclure les points suivants :

- Le cancer du sein chez la femme âgée occupe une proportion peu élevée par rapport au cancer du sein en général (6,3%).
- Les deux tiers de nos malades rapportaient au moins un antécédent médico-chirurgical.
- Le délai de consultation moyen était de 15 mois.
- La découverte par auto-palpation était le seul mode de découverte.
- La taille tumorale était importante (taille moyenne de 4,6 cm).
- Le taux des tumeurs diagnostiquées à un stade tardif reste trop élevé (T3 et T4: 59,3%).
- Le grade histopronostic élevé était prédominant (SBR II et III : 88,9%), les récepteurs hormonaux étaient présents chez près de 70% des malades et l'envahissement ganglionnaire histologique été majoritaire (64,5%).
- Le traitement chirurgical radical type PATEY prédomine avec 90,6%.
- Le taux de rechute local ou à distance était estimé à 16,6 % .
- La survie globale à 5 ans était estimée 85,2%.

Malgré les facteurs biologiques plus favorables du cancer du sein chez la femme âgée, la tumeur est souvent diagnostiquée à un stade tardif. La présence de co-morbidités et la crainte d'éventuelles toxicités fait que cette tranche d'âge est le plus souvent sous-traitée. Ainsi, l'âge en lui-même ne doit pas être considéré comme un élément discriminant de l'offre de soins chez

la femme âgée atteinte de cancer du sein, d'où la nécessité de standardiser les protocoles thérapeutiques, les échelles d'évaluation et de promouvoir la gériatrie au Maroc pour une bonne prise en charge de cette tranche d'âge.

RESUMES

RESUME

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme dans le monde. Il est fréquent chez la femme âgée. Le but de ce travail est de préciser les différents aspects épidémiocliniques, thérapeutiques et évolutifs du cancer du sein chez la femme âgée au service d'oncologie radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Cette étude rétrospective porte sur 36 patientes âgées de plus de 65 ans, traitées et suivies pour cancer du sein entre janvier 2003 et décembre 2008. L'âge moyen était de 69 ans. Vingt-deux patientes (61,1%) avaient au moins une comorbidité et 97% des cas avaient comme signe révélateur, un nodule palpable d'une taille moyenne de 4,6 cm. Les cancers étaient classés T1 dans 16,6% des cas, T2 : 30,6%, T3 : 13,9% et dans 38,9% des cas T4. Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant dans 91,9% des cas et les grades II et III de SBR étaient prédominants (88,9%). L'atteinte ganglionnaire histologique été observée chez 20 malades (64,5%). Cinq malades étaient métastatiques au moment du diagnostic. La tumeur exprimait les récepteurs hormonaux dans 70% des cas. La recherche du gène HER2 a été faite chez douze malades et était positive chez deux. Les cancers localisés (58,3%) ont été traités par chirurgie (conservatrice ou radicale) suivie éventuellement d'une chimiothérapie adjuvante puis d'une radiothérapie alors que les formes localement évoluées (27,8%) ou métastatiques au moment du diagnostic (13,9%) ont bénéficié d'une chimiothérapie première. L'hormonothérapie a été indiquée chez 25 patientes (70%). Sur une période de suivi post-thérapeutique médiane de 20 mois, nous avons constaté que 6 des 30 femmes ayant une maladie contrôlée en fin de traitement ont présenté une rechute dans un délai moyen de 14,8 mois et la survie globale à 5 ans était de 85,2%. Le pronostic du cancer du sein chez les femmes âgées semble être bon en raison des facteurs biologiques plus favorables de ces tumeurs, ce qui rejoint les données de la littérature.

SUMMARY

The breast cancer is the first cancer of the woman in the world. It remains frequent at the old woman . The objective of this study is to identify the epidemiological, clinicopathological and evolutionary features of breast cancer in old women at the oncology department of Mohammed VI University Hospital in Marrakech. This retrospective study involved 36 old patients of 65 years old and more suffering from breast cancer, treated and followed up between January 2003 and December 2008. The mean age was of 69 years and 22 patients (61,1%) had at least one co-morbidity. Palpable tumor was found in 97% of cases with a clinical average size of 4,6 cm. Cancers were classified T1 in 16,6% of patient, T2 in 30,6% , T3 in 13,9% and 38,9% with T4. We found an invasive ductal carcinoma in 91,9% of cases, 88,9% were SBR grade II and III. The study of the operative specimen showed a axillary node invasion in 20 women (64,5%). Five patients had metastasis. Hormone receptors were present in 70%. Overexpression of HER 2 was found in two of twelve patients. Non-metastatic and operable patients (58,3%)were treated with surgery (conservative or radical) followed by an adjuvant treatment (chemotherapy, radiotherapy, hormonotherapy) indicated according to the prognostic factors. Locally advanced (27,8%) or metastatic tumors (13,9%) were treated with first chemotherapy. The hormonotherapy was indicated at 25 patients. The average length of the follow-up period was 20 months .We noticed that 6 of 30 women having a controlled disease at the end of treatment presented a relapse after an average time of 14,8 months. The global survival rate at 5 years was 85,2%. Prognosis appears favourable among old women with breast cancer in our region. Our results are consistent with those of the majority of published reports.

ملخص

يحتل سرطان الثدي المرتبة الأولى عند المرأة في العالم، و يبقى منتشرا عند المرأة العجوز. الهدف من هذا البحث هو دراسة المظاهر الوبائية، السريرية، العلاجية وكذا التطورية لسرطان الثدي عند المرأة العجوز بمصلحة الأنكولوجيا والعلاج بالأشعة بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش. هذا العمل عبارة عن سلسلة استرجاعية تضم 36 حالة إصابة بسرطان الثدي عند نساء يزيد عمرهن عن 65 سنة واللواتي عولجن من هذا المرض من يناير 2003 إلى دجنبر 2008. بلغ متوسط عمر المرضى 69 سنة. اثنا و عشرون حالة (61,1%) كانت لديها سوابق طبية. بلغ متوسط حجم الأورام 4,6 cm وكان تصنيفها على الشكل التالي: T1 في 16,6% من الحالات، T2 في 30,6%، T3 في 13,9% وفي 38,9% من الحالات T4. يتعلق الأمر بسرطان قنوي متسرب في 91,9% من الحالات مع درجة إنذار نسيجي عالية (SBR II,III=88,9%). كما وجد الاكتساح العقدي النسيجي عند 20 سيدة (64,5%). أما تقدير جرعات المستقبلات الهرمونية فكان إيجابيا في 70% من الحالات بينما كان مستقبل HER2 إيجابيا في حالتين من اصل 12 حالة اجري عندها هذا الفحص. عولجت السرطانات الموضعية والغير المنتشرة (58,3%) بالجراحة (استئصالية أو محافظة) متبوعة بالعلاج الكيميائي ثم العلاج بالأشعة بينما عولجت الحالات المتقدمة موضعيا (27,8%) أو النفيلة عند الاكتشاف (13,9%) بالعلاج الكيميائي الأولي. خضعت 25 سيدة للعلاج الهرموني بالتاموكسيفين أو غيره (70%). على مدى فترة متوسطة من المتابعة بلغت 20 شهرا، لاحظنا أن 6 من إجمالي 30 امرأة في حالة صفح كامل قد عرفت حدوث انتكاسات بعد فترة متوسطة من نهاية العلاج بلغت 14,8 شهر و بلغ مدى الحياة بعد 5 سنوات 85,2%. يبقى إنذار سرطان الثدي عن المرأة العجوز بمصلحتنا جيدا مما يتطابق مع معطيات الأبحاث العلمية.

ANNEXES

Annexe 1 :

Classification TNM du cancer du sein 2003 [142]

T (Tumeur primitive)

Tx Détermination de la tumeur primitive impossible.

T0 Pas de signe de tumeur primitive.

Tis Carcinome in situ :

Tis (DCIS) : Carcinome canalaire in situ.

Tis (LCIS) : Carcinome lobulaire in situ.

Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable.

Note : 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 : Microinvasion ? 0,1 cm dans sa plus grande dimension.

Note : La Microinvasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de microinvasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.

T1a : 0,1 cm < T < 0,5 cm dans sa plus grande dimension.

T1b : 0,5 cm < T < 1 cm dans sa plus grande dimension.

T1c : 1 cm < T < 2 cm dans sa plus grande dimension.

T2 Tumeur 2 cm < T < 5 cm dans sa plus grande dimension.

T3 Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.

T4 Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b).

T4a : extension à la paroi thoracique.

Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral.

T4b : oedème (y compris la peau d'orange), ou ulcération du sein, ou nodules de perméation cutanée limités au même sein.

T4c : à la fois 4a et 4b.

T4d : carcinome inflammatoire.

Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.

Pour la classification pT, la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive. S'il y a un important contingent d'in situ (de 4 centimètres par exemple) et une petite composante invasive (de 0,5 centimètre par exemple), la tumeur sera codée pT1a. Une dépression cutanée, la rétraction du mamelon ou toute autre modification des téguments, à l'exception de celles retenues pour la catégorie T4, peuvent exister avec T1, T2 ou T3 sans influencer sur le classement.

N (Adénopathies régionales)

Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
N1	Ganglions axillaires homo latéraux mobiles.
N2	Ganglions axillaires homo latéraux 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 homo latéraux fixés. N2b : Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques.
N3	Ganglions sous claviculaires homo latéraux ou mammaires internes avec la présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sus claviculaires présents (avec ou sans la présence de ganglions axillaires ou mammaires internes). N3a : ganglions sous claviculaires et axillaires. N3b : ganglions mammaires internes avec ganglions axillaires. N3c : ganglions sus claviculaires.

pN : Adénopathies régionales (étude anatomopathologique)

pN0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées.
pN0 (i-)	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude négative en immunohistochimie.
pN0 (i+)	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude positive en immunohistochimie,

	envahissement < 0.2mm.
pN0 (mol-)	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude moléculaire négative (RT-PCR).
pN0 (mol+)	Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologiques, étude moléculaire positive (RT-PCR).
pN1mi	Micro métastases (entre 0.2 et 2 mm).
pN1	Métastases ganglionnaires axillaires dans un à trois ganglions et/ou mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
pN1a	Métastases dans un à trois ganglions axillaires.
pN1b	Métastases ganglionnaires mammaires interne microscopiques repérées par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectées cliniquement.
pN1c	Métastases ganglionnaires axillaires dans un à trois ganglions et métastase mammaire interne avec un envahissement microscopique repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non cliniquement.
pN2	Métastases ganglionnaires axillaires dans quatre à neuf ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires.
pN2a	Métastases ganglionnaires axillaires dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm).
pN2b	Métastases ganglionnaires mammaires internes cliniques en l'absence d'envahissement axillaire.
pN3	Métastases ganglionnaires axillaires touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous claviculaire, ou envahissement mammaire interne et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de micro métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle (pas d'envahissement clinique mammaire interne) ou ganglion supra claviculaire envahie.
pN3a	Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement < 2mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous claviculaire.
pN3b	Métastase ganglionnaires mammaires internes cliniquement visible avec envahissement au moins d'un ganglion axillaire, ou au moins dans trois ganglions

axillaires avec envahissement micro métastatique mammaire interne repéré par la technique du ganglion sentinelle mais non apparent cliniquement.

pN3c Métastases ganglionnaires sus claviculaires homo latérales.

M (Métastases à distance)

MX Détermination impossible de l'extension métastatique.

M0 Absence de métastases à distance.

M1 Présence de métastases à distance.

Groupement par stades :

Stade I : T1 N0 M0

Stade II :

IIA : T1 N1 M0.

IIB : T2 N0 M0, T2 N1 M0, T3 N0 M0.

Stade III :

IIIA : T3 N1 M0, T1-3 N2 M0.

IIIB T4 N0-3 M0, T1-4 N3 M0.

Stade IV : M1

ANNEXE 2 : **Fiche d'exploitation**

Profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif du Cancer du sein chez la femme âgée

- Âge :

ATCD Personnels :

Médico-chirurgicaux :

Gynéco-obstétricaux :

▪ Ménarche : > 12 ans ☐ < 12 ans ☐

▪ Ménopause : oui ☐ non ☐

▪ Parité : nullipart ☐ paucipart ☐ multipart ☐

▪ Age 1^{ère} grossesse : ... > 30 ans ☐ < 30 ans ☐

▪ Contraception orale : oui ☐ non ☐

▪ Allaitement au sein : oui ☐ non ☐

▪ ATCD de cancer gynécologique : oui ☐ non ☐

▪

Si oui type : sein ☐ ovaire ☐ col uterin ☐

▪ Maladie hyperplasie atypique du sein : oui ☐ non ☐

▪ Irradiation thoracique oui ☐ non ☐

- ATCD familiaux :

Cancer du sein chez la femme âgée

- Cancer sein ⇒ 1^{er} degré ☐
- 2^{ème} degré ☐

- Cancer ⇒ Ovaire ☐
- ⇒ Endomètre ☐
- ⇒ Colon ☐

Autres :

CLINIQUE :

*** circonstances de découverte :**

mode de découverte :

Autopalpation ☐ examen médical ☐ -dépistage à la mammographie ☐

signes révélateurs :

-nodule : oui ☐ non ☐

-mastodynie : oui ☐ non ☐

-écoulement mamelonnaire : oui ☐ non ☐

-inflammation : oui ☐ non ☐

- ADP : oui ☐ non ☐

***Délais de consultation :**

*** examen clinique :**

Siège : sein droit ☐ gauche ☐ Les 2 ☐

QSE ☐ QSI ☐ QIE ☐ mastectomie spontanée ☐

QII ☐ rétromamelonnaire ☐ 2 quadrants ☐ 4 quadrants ☐

Taille tumeur :

Mobilité :

Mobile ☐ fixe pl profond ☐ fixe pl superficiel ☐ fixe aux 2plans ☐

Signes inflammatoires : pevo ☐ pev1 ☐ pev2 ☐ pev3 ☐

Aires ggs : ADP : oui ☐ non ☐

Si oui mobile ☐ fixé ☐

* examens paraclinique :

Mammographie :

Opacité stellaire ☐ microcalcifications ☐
Opacité+ucalcifications ☐ opacité bien limitée ☐
Désorganisation architecturale ☐ Mammographie normale ☐ non faite ☐

Echographie mammaire :

non faite ☐ nodule hypoéchogène ☐
N hyper échogène ☐ normale ☐

ETUDE ANAPATH :

Examen : biopsie ☐ (extemporannée) ☐ cytoponction ☐ microbiopsie ☐

1. Type histologique :

➤ C In situ ☐ CCI ☐ CLI ☐
➤ Autres : Médullaire ☐ Mucineux ☐

Carcinome tubulaire ☐ autres ☐

3. SBR : I ☐ II ☐ III ☐

4. RH: fait ☐ non fait ☐

RE: - ☐ + ☐

RP: - ☐ + ☐

5. HER2 : OUI ☐ NON ☐

SI OUI IHC ☐ FISH ☐

Positive ☐ négative ☐

BILAN D'EXTENSION

RX thoracique : OUI ☐ NON ☐

Echo abdominale et pelvienne: OUI ☐ NON ☐

Scintigraphie osseuse: OUI ☐ NON ☐

CA 15_3 : OUI ☐ NON ☐

Métastase : OUI ☐ NON ☐

STADE clinique:

T : T1 ☐ T2 ☐ T3 ☐ T4a ☐ T4b ☐ T4c ☐ Tis ☐

N : N0 ☐ N1 ☐ N2 ☐ N3 ☐

M : M+ ☐ M0 ☐

Si M+ : siège : hépatique ☐ osseuses ☐ cérébrale ☐ ggs ☐

Cutanées ☐ multiples ☐

Traitement :

TTT à visée : curative ☐ palliative ☐

1. Chirurgie : OUI ☐ NON ☐

Type : Radicale ☐ Conservatrice ☐

Etude anapath :

-taille de la tumeur :.....

-Limites d'exérèse : saines ☐ tumorales ☐

-si saines <3mm☐ >3mm ☐

Curage ggs : suffisant☐ insuffisant ☐

-N+/ N :.....

-rupture capsulaire : oui ☐ non☐

- composante intracannalaire oui ☐ non☐

2. Chimiothérapie : _OUI ☐ NON☐

Type : néo adjuvante ☐ adjuvante ☐ palliative ☐

Protocole : CMF☐ FEC☐ FAC☐ AC60☐ TAXANES☐

Nbre de cure :

3. Radiothérapie OUI☐ NON☐

Volumes cibles : sein ☐ paroi ☐
CMI ☐ sus clav ☐ axillo -susclav☐

➤ Complément : non☐ sur la paroi☐ axillaire☐

➤ Métastases : oui☐ non☐

Délai entre radiothérapie et chimiothérapie :.....

Dose :

Fractionnement :

Etalement :

Cancer du sein chez la femme âgée

4. Hormonothérapie OUI ☐ NON ☐

Type : nolvadex ☐ antiaromatases ☐ castration ☐ nolvadex +anti aromatasés ☐

5. thérapie ciblée : oui ☐ non ☐

Type : herceptine ☐ avastin ☐

Durée :

EVOLUTION :

Rémission complète : OUI ☐ NON ☐

Rechute : OUI ☐ NON ☐

Récidive locale : OUI ☐ NON ☐

délais :

Siège : GANGLIONNAIRE ☐ pariétale ☐

TTT de la RL :

Chimiothérapie : oui ☐ non ☐

Chirurgie : oui ☐ non ☐

Hormonothérapie : oui ☐ non ☐

Thérapie ciblée : oui ☐ non ☐

Métastases : OUI ☐ NON ☐

Délais :

TTT des métastases : chimio : oui ☐ non ☐

Radiothérapie : oui ☐ non ☐

Hormonothérapie : oui ☐ non ☐

Thérapie ciblée : oui ☐ non ☐

Cancer du sein chez la femme âgée

Si rechute survie après traitement de rattrapage :.....

Dernière consultation :

Rémission complète ☐

Rémission partielle : ☐

Progression ☐

Décès : oui ☐

non ☐

SURVIE :.....

Annexe 3 :

INDEX DE KARNOFSKY

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	décédé

ANNEXE 4

classification PEV

Cette classification est basée sur l'augmentation de la taille de la tumeur ou sur la présence ou non de signes inflammatoires :

La PEV 1 se définit par le doublement du volume tumoral en moins de 6 mois. Son affirmation n'est pas toujours simple : interrogatoire fiable, examen clinique régulier, mammographies, patient ayant différé son traitement.

La PEV 2 correspond à une inflammation d'une partie du sein.

La PEV 3 correspond à une inflammation de tout le sein (mastite carcinomateuse).

ANNEXE 5 **Classification BI-RADS de l’American College** **of Radiology adaptée par l’Anaes**

ACR	Conclusion	Description
0	image en attente de bilan complémentaire	-----
1	Mammographie normale.	Rien à signaler
2	Anomalies certainement bénignes.	• Opacités rondes avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste). • Opacités ovales à centre clair (ganglion intra-mammaire). • Opacités rondes correspondant à un kyste typique en échographie. • Images de densité graisseuse ou mixte (lipome, hamartome) • Cicatrices connues • Macrocalcifications isolées (adénofibrome, kyste, cystostéatonécrose, ectasie canalaire sécrétante). • Microcalcifications de type 1 de Le Gal (arrondies à centre clair ou en tea cup). • Calcifications vasculaires.
3	Anomalies probablement bénignes : contrôle à court terme suggéré.	• Microcalcifications de type 2 d’après Le Gal (arrondies homogènes), en foyers uniques ou multiples ou nombreuses calcifications dispersées groupées au hasard. • Opacités rondes ou ovales, discrètement polycycliques, non calcifiées, bien circonscrites, non typiquement liquidiennes en échographie ou pour lesquelles l’échographie n’est pas réalisée. • Asymétrie de densité à limites concaves et/ou mélangées à de la graisse.
	Anomalie suspecte, probablement	• Microcalcifications de type 3 d’après Le Gal (pulvérulente, à la limite de la visibilité), groupées en amas, ou de type 4 (granuleuses, polymorphes) peu nombreuses.

4	maligne : biopsie à envisager.	• Opacités non liquidiennes rondes ou ovales à contour microlobulé ou masqué. • Distorsion architecturale. • Asymétries ou hyperdensités localisées évolutives ou à limites convexes.
5	Aspect certainement malin.	• Microcalcifications de type 5 d'après Le Gal (vermiculaires) ou de type 4 nombreuses et groupées. • Amas de Microcalcifications de topographie galactophoriques. • Microcalcifications évolutives ou associées à une anomalie architecturale ou à une opacité. • Opacités mal circonscrites à contours flous et irréguliers. • Opacités spiculées à centre dense.

ANNEXE 6

Grille ADL

GRILLE ADL		1 ^{ère} évaluation	2 ^{ème} évaluation	3 ^{ème} évaluation
		Date : Score :	Date : Score :	Date : Score :
Hygiène corporelle	-Autonomie	1	1	1
	-Aide partielle	½	½	½
	-Dépendant	0	0	0
Habillage	-Autonome pour le choix des vêtements et l'habillage	1	1	1
	-Autonome pour le choix des vêtements et l'habillage mais a besoin d'aide pour se chausser	½	½	½
	-Dépendant	0	0	0
Aller aux toilettes	-Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller, se rhabiller ensuite	1	1	1
	-Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	½	½	½
	-Ne peut aller seul aux toilettes	0	0	0
Locomotion	-locomotion	1	1	1
	- a besoin d'aide	½	½	½
	-grabataire	0	0	0
Continence	-Continent	1	1	1
	-Incontinence occasionnelle	½	½	½
	-Incontinent	0	0	0
Repas	-mange seul	1	1	1
	-aidé pour couper la viande ou peler les fruits	½	½	½
	-dépendant	0	0	0

ANNEXE 7

Grille IADL

(Activités instrumentales de la vie courante)

A. activités courantes	
1 – Aptitude à utiliser le téléphone 1 Se sert normalement du téléphone 1 Compose quelques numéros très connus 1 Répond mais ne l'utilise pas spontanément 0 N'utilise pas du tout le téléphone 0 Incapable d'utiliser le téléphone	5 – Blanchisserie Non applicable : n'a jamais effectué de blanchisserie 1 Effectue totalement sa blanchisserie personnelle 1 Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas 0 Toute la blanchisserie doit être confiée à d'autres
2 – Les courses 1 Fait les courses normalement 0 Fait quelques courses normalement (moins de 3 achats) 0 Doit être accompagné pour faire des courses 0 Complètement incapable de faire des courses	6 – Moyens de transport 1 Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture 1 Organise ses déplacements en taxi mais n'utilise aucun transport public 1 Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné 0 Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un
3 – Préparation des aliments Non applicable 1 Prévoit, prépare et sert normalement les repas 0 Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis 0 Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de manière plus ou moins adéquate 0 Il est nécessaire de lui servir des repas et de les lui servir	7 – Responsabilité à l'égard de son traitement 1 Est responsable de la prise correcte de ses médicaments 0 Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance 0 Est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance en doses séparées

4 – Entretien ménager Non applicable : n'a jamais eu d'activité ménagère 1 Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle 1 Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits 1 Effectue quelques tâches quotidiennes mais ne peut maintenir un état de propreté normal 1 A besoin d'aide pour les travaux d'entretien ménager 0 Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	8 – Aptitude à manipuler l'argent Non applicable : n'a jamais manipulé l'argent 1 Gère ses finances de façon autonome, recueille ordonne ses revenus 1 Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants 0 Incapable de manipuler l'argent
--	--

Grille IADL (suite)

B. Entretien quotidien	
1 – Propreté 1 Se débrouille seul aux toilettes, pas d'incontinence 0 On doit rappeler au patient qu'il doit aller aux toilettes, ou il a besoin d'aide ou il a quelques accidents 0 Se mouille en dormant plus d'une fois par semaine 0 Se mouille éveillé plus d'une fois par semaine 0 Aucun contrôle sphinctérien	4 – Soins personnels 1 Toujours proprement vêtu, bien tenu sans aide 0 Prend soin de soi d'une manière appropriée, avec occasionnellement une aide mineure (rasage) 0 Nécessite une aide modérée et régulière ou une supervision 0 Nécessite une aide totale mais peut rester bien net après l'aide de l'entourage 0 Refuse toute aide de l'entourage pour rester net

Cancer du sein chez la femme âgée

2 – Alimentation 1 Mange sans aide 0 Mange avec aide mineure aux heures de repas et/ou avec une préparation spéciale de la nourriture ou une aide pour se nettoyer après les repas 0 S'alimente seul avec une aide modérée et est négligé 0 Ne s'alimente pas seul du tout et résiste aux efforts des autres pour s'alimenter	5 – Déplacements 1 Se déplace dans les étages ou en ville 0 Se déplace dans le quartier, dans les environs proches 0 Se déplace avec l'aide de quelqu'un ou utilise une aide, une canne, un fauteuil roulant 0 S'assoit sur un siège ou dans un fauteuil roulant, ne peut se mouvoir seul sans aide 0 Alité la plupart du temps
3 – Habillage 1 S'habille, se débrouille et sélectionne ses vêtements de sa propre garde-robe 0 S'habille, se déshabille seul si les vêtements sont présélectionnés 0 A besoin d'une aide pour s'habiller même lorsque les vêtements sont présélectionnés 0 A besoin d'une aide importante pour s'habiller mais coopère à l'habillage 0 Complètement incapable de s'habiller seul et/ou résiste à l'aide des autres	6 – Bains 1 Se lave seul (baignoire, douche) sans aide 0 Se lave seul avec une aide pour rentrer dans la baignoire ou en sortir 0 Se lave le visage et les mains facilement mais ne peut se laver le reste du corps 0 Ne se lave pas seul mais coopère lorsqu'on le lave 0 N'essaie pas de se laver seul et/ou résiste à l'aide de l'entourage
Somme totale = somme des scores des divers items	1 = indépendance 0 = dépendance

ANNEXE 8:

L'échelle GDS

Geriatric depression scale (15 items)

- 1 - Êtes-vous fondamentalement satisfait de la vie que vous menez ?
- 2 - Avez-vous abandonné un grand nombre d'activités et d'intérêts ?
- 3 - Est-ce que vous sentez un vide dans votre vie ?
- 4 - Vous ennuyez-vous souvent ?
- 5 - Avez-vous la plupart du temps un bon moral ?
- 6 - Craignez-vous qu'il vous arrive quelque chose de grave ?
- 7 - Êtes-vous heureux (se) la plupart du temps ?
- 8 - Éprouvez-vous souvent un sentiment d'impuissance ?
- 9 - Préférez-vous rester chez vous plutôt que de sortir pour faire de nouvelles activités ?
- 10 - Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la majorité des gens ?
- 11 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à l'époque actuelle ?
- 12 - Vous sentez-vous plutôt inutile dans votre état actuel ?
- 13 - Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?
- 14 - Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?
- 15 - Pensez-vous que la plupart des gens vivent mieux que vous ?

BIBLIOGRAPHIE

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork and flourishes at the top, bottom, and sides. The word "BIBLIOGRAPHIE" is centered within the frame in a bold, italicized, serif typeface.

1. **HURRIA A, COHEN A-J**
Practical geriatric oncology. Cambridge University press; 2010;p3-109
2. **GARBAY R.**
Anatomie à l'usage des radiologues ;2008 ;p1-34
3. **GARBAY JR.**
Anatomie du sein et de la région axillaire.
In : Cancer du sein : chirurgie diagnostique curatrice et reconstructrice.
Paris : McGraw-Hill, 1991 : 6-24
4. **DILHUYDY J-M, BUSSIERES E, ROMESTAING P.**
La radiothérapie du sein et de la paroi thoracique : les volumes à traiter
Cancer/Radiother 2001;5:550-9
5. **KAMINA.P**
Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris ; Maloine ; 1984 ; 513p.
6. **CABARROT E.**
Histoire naturelle des cancers du sein
Encycl Med chir, Gynécologie; 865-A-10, 2000, 17 p.
7. **FATTANEH.A, TAVASSOLI.P.D**
Pathology and Genetics of tumours the breast. World Health Organisation
Classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2003: p10-112
8. **SERIN D, ESCOUTE M.**
Cancer du sein de la femme âgée
Encycl Med chir, Gynécologie; 689-A-20, 1999, 6p.
9. **MUSS H-B.**
Adjuvant therapy for older women with breast cancer
The breast 2003;12:550-7
10. **Haut Commissariat au Plan**
Prospective Maroc 2030;2006 ;p9-34
11. **DJORDJEVIC N, KARANIKOLIC A, PESIC M.**
Breast cancer in elderly women
Archives of gerontology and geriatrics 2004 ;39:291-9

12. **CHAPGAR A-B, MCMASTERS K-M, MARTIN R-C, THOENE C, NURKO J-Y, EDWARDS M-J, et al**
Determinants of early distant metastatic disease in elderly patients with breast cancer
The American journal of surgery 2006;192:317-21.
13. **DE LORENZI F, RIETJENS M, SORESINA M, ROSSETTO F, BOSCO R, VENTO A-R, et al.**
Immediate breast cancer in the elderly: can it be considered an integral step of breast cancer treatment? The experience of the European Institute of Oncology, Milan.
Journal of Plastic, reconstructive and aesthetic surgery 2010;63:511-5.
14. **DOYLE J, NEUGUT A-I, JACOBSON J-S, WANG J, MCBRIDE R, GRANN A, et al.**
Radiation therapy, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in early-stage breast cancer cancer patients
Int. J. Radiation oncology Biol. Phys 2007;68(1) :82-93.
15. **HIEKEN T-J, NETTNIN S, VELASCO J-M.**
The vallue of sentinel lymph node biopsy in elderly breast cancer patients
The American Journal of Surgery 2004 ;188:440-2.
16. **NUZZO F, MORABITO A, DE MAIO E, DI RELLE F, GRAVINA A, LABONIA V, et al.**
Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for elderly breast cancer: safety data from the multicentre phase 3 randomised ELDA trial
Critical Reviews in Oncology/ Hematology 2008; 66:171-80
17. **TANG S-W, PARKER H, WINTERBOTTOM L, HASSELL K, ELLIS I-O, MORGAN D-A-L, et al.**
Early primary breast cancer in the elderly- pattern of presentation and treatment.
Surgical Oncology 2011 ; 20 :7-12..
18. **GARBAY J-R, BERTHEAULT-CVITKOVIC F, COHEN-SOLAL C, STEVENS D, CHEREL P, BERLIE J, et al.**
Le traitement du cancer du sein après 70 ans : à propos de 1143 cas.
Académie nationale de chirurgie du 11 Mars 1998 ; 123 :379-86
19. **BENHAIM D-I, LOPCHINSKY R, TARTTER P-I.**
Lumpectomy with tamoxifen as primary treatment for elderly women with early-stage breast cancer.
The American Journal of Surgery 2000 ; 180 :162-6.

20. LEE J-C, TRUONG P-T, KADER H-A, SPEERS C-H, OLIVOTTO I-A.
Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high risk breast cancer.
Clinical oncology 2005 ; 17 :623-9.
21. GENNARI R, ROTMENSZ N, PEREGO E, DOS SANTOS G, VERONESI U.
Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients
Surgical Oncology 2004; 13:193-6
22. GAJDOS C, TARTTER I-A, BLEIWEISS I-J, LOPCHINSKY R-A, BERNSTEIN J-L.
The consequence of undertreating breast cancer in the elderly
J Am Coll Surg 2001 ; 192 : 698-707
23. FENTIMAN I-S, VAN ZIJL J, KARYDAS I, CHAUDARY M-A, MARGREITER R, LEGRAND C, et al.
Treatment of operable breast cancer in the elderly : a randomised clinical trial EORTC 10850 comparing modified radical mastectomy with tumorectomy plus tamoxifen.
European Journal Cancer 2003; 39:300-8.
24. VELANOVICH V, GABEL M, WALKER E-M, DOYLE T-J, O'BRYAN R-M, SZYMANSKI W, et al.
Causes for the undertreatment of elderly breast cancer patients: tailoring treatments to individual patients
J Am Coll Surg 2002 ; 194 :8-13.
25. MOLINO A, GIOVANNINI M, AURIEMMA A, FIORIO E, MERCANTI A, MANDARA M, et al.
Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management of elderly women with breast cancer.
Clinical reviews in oncology/ Hematology 2006; 59:226-33.
26. RIES L-A-G, MELBERT D, KRAPCHO M.
SEER cancer statistics review, 1975-2004.
27. LAKKIS N-A, ADIB S-M, OSMAN M-H, MUSHARAFIEH U-M, HAMADEH G-N.
Breast cancer in Lebanon : Incidence and comparison to regional and Western countries
Cancer Epidemiology 2010 ; 34 :221-5.

28. **BEN AHMED S, ALOULOU S, BIBI M, LANDOLSI A, NOUIRA M, BEN FATMA L, et al.**
Pronostic du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes.
Santé publique 2002 ;14 :231-41..
29. **MAALEJ M, FRIKHA H, BEN SALEM S, DAOUD J, BOUAOUINA N, BEN ABDALLAH M, et al.**
Le cancer du sein en Tunisie : étude clinique et épidémiologique.
Bull Cancer 1999;86:302-6.
30. **D. HAMMOUDA, A. BOUHADEF, N. AIT-HAMADOUCHE.**
Le cancer du sein à Alger : profil épidémiologique et facteurs de risque.
Données du registre des tumeurs d'Alger 1993-2001.
31. **REGISTRE DES CANCERS DE LA REGION DU GRAND CASABLANCA : ANNEE 2004**
Edition 2007
32. **VERONESI U, BOYLE P, GOLDBIRSCH A, ORECCHIA R, VIALE G.**
Breast cancer
Lancet 2005 ; 365 :1727-41..
33. **GEDOUIN D.**
Cancer du sein de la femme âgée.
Centre Eugène Marquis 2010.
34. **WILDIERS H , KUNKLER I, BIGANZOLI L, FRACHEBOUD J, VLASTOS G, BERNARD-MARTY C, et al**
Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology
Lancet oncol 2007;8:1101-15
35. **SATARIANO W-A, RAGLAND D-R.**
The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer
Ann Intern Med 1994;120(2):104-10
36. **YANCIK R, WESLEY M-N, RIES L-A-G.**
Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older
JAMA 2001;285:885-92

37. **GIRONES R, TORREGROSA D, DIAZ-BEVERIDGE R.**
Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors.
Results of a single-center experience.
Critical reviews of oncology/ hematology 2010;73:236-45
38. **CHARLSON M-E, POMPEI P, ALES K-L, MACKENZIE C-R.**
A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies:
development and validation.
J Chronic Dis 1987;40:373-83
39. **LINN B-S, LINN M-W, GUREL L.**
Cumulative illness rating scale.
J Am Geriatr Soc 1968;16:622-6.
40. **MA C-D, ZHOU Q, NIE X-Q, LIU G-Y, DI G-H, WU J, et al.**
Breast cancer in Chinese elderly women: Pathological and clinical characteristics and
factors influencing treatment patterns.
Critical reviews of oncology/hematology 2009;71:258-65
41. **CRIVELLARI D, SPAZZAPAN S, PUGLISI F, FRATINIO I, SCALONE S, VERONESI A.**
Hormone therapy in elderly breast cancer patients with comorbidities
Critical reviews of oncology/ hematology 2010;73:92-8
42. **HAMBERG P, VERWEIJ J, SEYNAEVE C.**
Cytotoxic therapy for the elderly with metastatic breast cancer: a review on safety,
pharmacokinetics and efficacy.
Eur J Cancer 2007;43:1514-28
43. **ESPIE M, TOURNANT B, CUVIER C, COTTU P-H.**
Epidémiologie des lésions malignes du sein.
Encycl Méd Chir, Gynécologie, 840-A-15, 2001, 10p.
44. **BRINTON L-A, SCHAIRER C, HOOVER R-N.**
Menstrual factors and risk of breast cancer.
Cancer Invest 1988 ; 6 : 245-254
45. **ESPIE M.**
Cancer du sein chez la femme âgée.
Cancer du sujet âgé, 2^{ème} édition ;2002 :99-116.

46. **ENGER S-M, ROSS R-K, HENDERSON B, BERNSTEIN L.**
Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer
Br J Cancer 1997 ; 76 : 118-27.
47. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer**
Breast cancer and hormonal contraceptives: further results.
Contraception 1996 ;54(suppl) :15-106S
48. **DICATO. M**
Facteurs de risque non génétiques dans le cancer du sein
Le sein 2003 ; 13,2 :68-9
49. **AQUINO J-P.**
Prise en charge des cancers mammaires et gynécologiques chez les personnes âgées.
Ed Ecole Eur Oncol ;1998 :23-7..
50. **TEN TIJE A-J, SMORENBURG C-H, SEYNAEVE C, SPARREBOOM A, SCHOTHORST K-L-C, KERKHOF L-G-M, et al.**
Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer. A multicentre phase II trial.
European journal of cancer 2004;40:352-7.
51. **KIROVA Y-M, CAMPANA F, SAVIGNONI A, LAKI F, MURESAN M, DENDALE R, et al.**
Breast-conserving treatment in the elderly : long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy.
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2009;75:76-81.
52. **TRUONG P-T, LEE J, KADER H-A, SPEERS C-H, OLIVOTTO I-A.**
Locoregional recurrence risks in elderly breast cancer patients treated with mastectomy without adjuvant radiotherapy.
European journal of cancer 2005;41 :1267-77.
53. **CHEKRINE T, EL OMRANI A, BENCHAKROUN N, JOUHADI H, TAWFIQ N, SAHRAOUI S, et al .**
Le cancer du sein chez les patientes de 70 ans et plus.
Cancer/radiothérapie 2007 ;11 :385.

54. **YANCIK R, RIES L-G, YATES J-W.**
Breast cancer in aging women :a population-based study of contrasts in stage, surgery and survival
Cancer 1989 ;63 :976-81.
55. **LEVY L, MICHELIN J, TEMAN G, MARTIN B, DANA A, LACAN A, et al.**
Techniques d'exploration radiologique du sein (mammographie, échographie, imagerie par résonnance magnétique)
Encycl Méd Chir, radiodiagnostic- principes et techniques d'imagerie, 34-800-A-10, 2001, 20p.
56. **FAULK R-M, SICKLES E-A.**
Clinical efficacy of mammographic screening in the elderly.
Radiology 1995;194:193-7.
57. **LAMARQUE J-L, PRAT X, LAURENT J-C, TAUREL P, PUJOL J, BOULET P, et al.**
Imagerie par résonnance magnétique du sein.
Encycl Méd Chir, radiodiagnostic-urologie-gynécologie, 34-810-A-10, 2000, 17p.
58. **RANCHERE-VINCE D, FONTANIERE B, LABADIE M.**
Cytopathologie mammaire.
Encycl Méd Chir, gynécologie, 810-F-10, 1998, 10p..
59. **GUERIN N, TREILLEUX I.**
Microbiopsies mammaires : techniques, indications, limites.
Encycl Méd Chir, gynécologie, 810-G-50, 1999, 8p.
60. Gynécologie, DCEM2, polycopié national
Université Paris VI, 2006 :372
61. **CHEUNG K-L, WONG A-W-S, PARKER H, LI V-W-Y, WINTERBOTTOM L, MORGAN D-A-L, et al**
Pathological features of primary breast cancer in the elderly based on needle core biopsies- A large series from a single centre.
Critical reviews in oncology/hematology 2008 ;67 :263-7.
62. **WILDIERS H, JURCUT A, GANAME J, HERBOTS L, NEVEN P, DE BACKER J, et al.**
A pilot study to investigate the feasibility and cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin (PL-DOX) as adjuvant therapy in medically fit elderly breast cancer patients
Critical reviews in oncology/hematology 2008;67:133-8.

63. **PAPPO I, KARNI T, SANDBANK J, DINUR I, SELLA A, STAHL-KENT V, et al.**
Breast cancer in the elderly : histological, hormonal and surgical characteristics
The breast 2007;16:60-7.
64. **THOMAS G-A, LEONARD R-C-F.**
How age affects the biology of breast cancer.
Clinical oncology 2009;21:81-5.
65. **TREILLEUX I, BREMOND A.**
Pronostic des cancers du sein.
Encycl Méd Chir, gynécologie, 865-F-20, 2002, 7p.
66. **VINCENT-SALOMON.A ET AL**
Histological grading and prognosis in breast cancer.
Histopathology, 2003; 42 :337-47.
67. **BRAIN E.**
Cancer du sein après 70 ans en France
Bulletin du cancer ,vol 89-101-4
68. **PIERGA J-Y, GIRRE V, LAURENCE V, ASSELAINE B, DIERAS V, JOUVE M, et al.**
Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age
The breast 2004 ;13 :369-75.
69. **DURBECQ V, AMEYE L, VEYS I.**
A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant “luminal-B” tumours associated with aggressive characteristics
Critical reviews in oncology/hematology 2008;67:80-92.
70. **PENAULT .F, CAYRE. A**
Actualité des tests HER2 dans le cancer du sein
Bulletin du cancer ,vol 91-211-5 ,Numéro spécial, décembre 2004.
71. **SIGAL-ZAFRANI B.**
Evaluation des limites d'exérèse chirurgicale en pathologie mammaire.
32^{ème} Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010 :205-11.

72. **MUSTACCHI G, CAZZANIGA M-E, PRONZATO P.**
Breast cancer in elderly women: a different reality? Results from the NORA study
Ann Oncol 2007;18:991-6
73. **DAIDONE M-G, CORADINI D, MARTELLI G, VENERONI S.**
Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome
Critical reviews in oncology/hematology 2003;45:313-25.
74. **GENNARI R, CURIGLIANO G, ROTMENSZ N.**
Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients.
Cancer 2004;101:1302-10.
75. **BONNIER P, ROMAIN S, CHARPIN C.**
Age as a prognostic factor in breast cancer: relationship to pathologic and biologic features.
Int J Cancer 1995;62:138-44.
76. **FISHER C-J, EGAN M-K, SMITH P, WICKS K, MILLIS R-R, FENTIMAN I-S**
Histopathology of breast cancer in relation to age.
Br J Cancer 1997;75:593-6.
77. **SINGH R, HELLMAN S, HEIMANN R**
The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment.
Cancer 2004;100:1807-13.
78. **MOURABIT B.**
Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du cancer du sein chez la femme jeune.
Thèse de médecine Marrakech 2010
79. **ARNOULD L.**
Aspects anatomopathologiques généraux des tumeurs et de leurs extensions. Implications pronostiques et thérapeutiques.
Cancer/radiother 2002;6:61s-9s.
80. **SOR, Standards, Options et Recommandations**
Cancers du sein non métastatiques, bilan diagnostique et d'extension, fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (2ème édition).
édition John Libbey Eurotext, France 2001;48-90
81. **BALU-MAESTRO C, CHAPELLER C, CARRIER P, DAR COURT J, ETTORE F, RAOUST I.**
-

Imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire et métastatique du cancer du sein
J Radiol 2005;86:1649-57

82. MATHELIN C, KOEHL C, RIO M-C.

Marqueurs protéiques circulants et cancer du sein.
Gynécologie obstétrique & fertilité 2006 ;34 :638-46.

83. CARINE MECHELANY CORONE

TEP au FDG et cancer du sein
Imagerie de la Femme
Volume 17, Issue 2, June 2007, Pages 103-112

84. MARTINS CONDE F, SORNAY-SOARES C, MACTOUX V, MATHIEU J, BOHATIER J, YENNOUNE A, et al.

Rôle et place du gériatre en oncologie du sujet âgé
Annales médico-psychologiques 2007 ;165 :216-9..

85. EXTERMANN M, HURRIA A.

Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer
J Clin Oncol 2007;25:1824-31

86. FALANDRY C, TARKOUKI K, MORNEX F, BONNEFOY M, FREYER G.

L'évaluation gériatrique est-elle adaptée à la radiothérapie ?
Cancer/radiother 2008 ;12 :541-7.

87. COURDI A, ORTHOLAN C, HANNOUN-LEVI J-M, FERRERO J-M, LARGILLIER R, BALU-MAESTRO C, et al.

Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients.
Radiotherapy and oncology 2006 ;79 :156-61.

88. GORIN S-S, HECK J-E, CHENG B, SMITH S-J.

Delays in breast cancer diagnosis and treatment by racial/ethnic group.
Arch Intern Med 2006;166:2244-52.

89. COTHIER-SAVEY I, RIMAREIX F, BELICHARD C.

Principes généraux de la chirurgie oncoplastique et de la reconstruction mammaire immédiate et différée.
Encycl. Med. Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie ; 871-A-25, 2002, 14p.

90. SANDISON A-J, GOLD D-M, WRIGHT P.
Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older.
Br J Surg. 1996;83:994-6.
91. CLOUGH K-B, HEITZ D, SALMON R-J.
Chirurgie loco-régionale des cancers du sein
Encycl. Med. Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie ;41-970, 2003, 15p
92. TRUONG P-T, BERNSTEIN V, WAI E, CHUA B, SPEERS C, OLIVOTTO I-A.
Age-related variations in the use of axillary dissection: a survival analysis of 8038 women with T1-ST2 breast cancer
Int J radiation oncology Biol. Phys 2002;54:794-803.
93. MARTELLI G, BORACCHI P, DE PALO M
A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up.
Ann Surg. 2005;242(1):1-6.
94. BENAMOR M, NOS C, FRENEAUX P, CLOUGH K.
Technique du ganglion sentinelle dans les cancers du sein
Encycl. Med. Chir (Elsevier, Paris), Gynécologie ;865-F-10, 2004, 15p
95. GENNARI R, ROTMENSZ N, PEREGO E.
Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients
Surg Oncol. 2004;13:193-196.
96. AUGUST D-A, REA T, SONDAK V-K
Age-related differences in breast cancer treatment
Am. Surg. Oncol. 1994 ;2 :180-8.
97. CLARKE M, COLLINS R, DARBY S, DAVIES S, ELPHINSTONE P, EVANS E, et al
Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.
Lancet 2005;366:2087-106.
98. MARSIGLIA H, LEMOINE G, BOURGIER C, GARBAY J-R, BRUNA A, HANNOUN-LEVI J-M.
Traitement du cancer du sein de la femme âgée : innovations thérapeutiques
Imagerie de la femme 2006 ;16 :264-7

99. BARTELINK H, HORIOT J-C, POORTMANS P-M.

Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost. EORTC 22881-10882 trial.

J Clin Oncol 2007;25:3259-65

100 GHORBEL I, KANOUN S, KALLEL A, BELAID A, AZOURY F, HEYMANN S, et al.

Cancer du sein sans atteinte ganglionnaire axillaire

Cancer/radiother 2010 ;14(suppl) :S127-35

101 CUTULI B.

Radiothérapie du cancer du sein chez le sujet âgé

Cancer/radiother 2009;13:615-22

102 FOURQUET A, CUTULI B, LUPORSI E, MAURIAC L

Standards, Options et Recommandations 2001 pour la radiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique.

Cancer/ radiother 2002 ;6 :1-2.

103 WILDIERS H, KUNKLER I, BIGANZOLI L, FRACHEBOUD J, VLASTOS G, BERNARD-MARTY C, et al.

Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology.

Lancet Oncol 2007;8:1101-15

104 BOUCHARDI C, RAPITI E, BLAGOJEVIC S, VLASTOS AT, VLASTOS G.

Older female cancer patients: importance, causes and consequences of undertreatment.

J Clin Oncol 2007;25:1858-69

105 BOUCHARDY C, RAPITI E, FIORETTA G, LAISSUE P, NEYROUD-CASPAR I, SCHAFER P, et al

Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women

J Clin Oncol 2003;21:3580-7.

106 ARRIAGADA R, RUTQVIST L-E, MATTSON A

Adequate locoregional treatment for elderly breast cancer may prevent secondary dissemination

J Clinical oncol 1995;13:2869-78

107 HENNEQUIN C, ROMESTAING P, MAYLIN C.

Irradiation des aires ganglionnaires dans le cancer du sein.

Cancer/radiother 2008 ;12 :559-64

108 HANNOUN-LEVI J-M, MARSIGLIA H.

Complément d'irradiation par curiethérapie dans le cancer du sein: que savons-nous ? où allons-nous ?

Cancer/radiother 2004 ;8 :248-54.

109 METIVIER J.

Radiothérapie externe du sein :amélioration de l'uniformité de la dose au volume cible

Mémoire, faculté des sciences et de génie, université de Laval, 2003.

110 HANNOUN-LEVI J-M, MARSIGLIA H, GARBAY J-R, GERARD J-P

Irradiation partielle du sein: pourquoi, comment?

Cancer/ radiother 2003 ;7 :200-9

111 S. HELFRE, C. GINESTET et C. CARRIE.

Techniques d'irradiation du cancer du sein et de ses métastases.

Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris); 871-A-30, 1996, 5p.

112 ROCHE H, FUMOLEAU P, SPIELMANN M ET AL.

Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial.

J Clin Oncol 2006 ; 24:5664-71.

113 MOUSSEAU M, GARNIER C.

Cancer du sein: épidémiologie, bilan d'extension, modalités thérapeutiques

Médecine nucléaire-imagerie fonctionnelle et métabolique 2002 ;26 :7-21

114 MUSS H-B.

Adjuvant treatment of elderly breast cancer patients.

The breast 2007;16:S159-65.

115 WILDIERS H, PARIDAENS R.

Taxanes in elderly breast cancer patients

Cancer treatment reviews 2004;30:333-42.

116 FRENEL J-S, CAMPONE M.

Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques :état des lieux en 2010.
Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2010 ;39S :F79-84

117 GIANNI L.

Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy
Clin Cancer Res 2005;11(24 Pt 1):8715—21.

118 TRAA M-J, MEIJS C-M, DE JONGH M-A, VAN DER BORST E, ROUKEMA J-A.

Elderly women with breast cancer often die due to other causes regardless of primary endocrine therapy or primary surgical therapy
The breast 2011

119 ROCHE.H

Traitements médicaux du cancer du sein.
La revue du praticien (Paris).54 (2004) : 855-864

120 AGRUP, STAL O, OLSEN K, WINGREN S.

C-erb-2 Overexpression and survival in early onset breast cancer.
Breast cancer Res Treat 2000,63(1) :23-29

121 LESUR A, CUTULI B, TEISSIER M-P, LUPORSI E.

Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le cancer du sein de la femme ménopausée, en situation adjuvante : les acquis et les incertitudes en 2005.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 2006 ; 35 : 327-40.

122 PETRAKIS I, PARASKAKIS S.

Breast cancer in the elderly
Archives of gerontology and geriatrics 2010 ;50 :179-84.

123 MUSS H, TU D, INGLE J-N

Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTC Intergroup TrialMA.17.
J Clin Oncol. 2008;26(12):1956-64

124 BEUZEBOC P.

Indication de l'Herceptine dans le traitement du cancer du sein.
Gynécologie obstétrique & fertilité 2004 ;32 :164-72

125 DREYER C, RAYMOND E, FAIVRE S.

Les thérapies ciblées et leur indication dans les tumeurs solides.
La revue de médecine interne 2009 ;30 :416-24

126 P. ESCURE, J.F. MORERE

Les anti-angiogéniques dans le traitement du cancer du sein
Réalités en Gynécologie-Obstétrique • N° 131 • Juin 2008

127 DALENC F. HARDY-BESSARD A.C. LOTHOLARY A, MILANO G. PIERGA J.Y. GLIGOROV J.

Bevacizumab (Avastin®) dans le cancer du sein : Tolérance et conduite à tenir en cas d'effet indésirable
Oncologie 2008 ;10 : S199-S207

128 GIARD S

Carcinome in situ du sein
Encycl Méd Chir, gynécologie, 865-A-30, 2001, 5p.

129 REFERENTIEL ONCOPACA ET CORSE

Prise en charge du cancer du sein non métastatique.
Version définitive 2008

130 VAITTIN.P, HEMMINKI.K

Risk factors and age-incidence Relationship for contralateral breast cancer.
Int J Cancer 2000,88 (6) :998-1002

131 LOUWMAN W-J, JANSSEN-HEIJNEN M-L, HOUTERMAN S.

Less extensive treatment and inferior prognosis for breast cancer patient with comorbidity: a population-based study..
Eur J Cancer 2005;41:779-85.

132 JANSSEN-HEIJNEN M-L, HOUTERMAN S, LEMMENS V-E, LOUWMAN H-A, MAAS H-A, COEBERGH J-W.

Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach.
Crit Rev Oncol Hematol 2005;55:231-40.

- 133 EAKER S, DICKMAN P-W, BERGKVIST L, HOLMBERG L**
Differences in management of older women influence breast cancer survival: results from a population-based database in Sweden.
PLoS Med 2006;3:e25
- 134 MAGGARD MA, O'CONNELL JB, LANE KE, LIU JH, ETZIONI DA, KO CY.**
Do young breast cancer patients have worse outcomes?
J Surg Res 2003; 113:109-13.
- 135 CARTER CL, ALLEN C, HENSON DE.**
Relation of tumor size, Lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer. cases. *Cancer* 1989 ; 63 : 181-187.
- 136 FITZGIBBONS PL, PAGE DL, WEAVER D, THOR AD, ALLRED DC, CLARKGMET AL.**
Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 966-978
- 137 PETIT T, CLAUDE L, CARRIE C.**
Séquence des traitements adjuvants après chirurgie du cancer du sein
Cancer/radiother 2004 ;8 :54-8
- 138 BROOKS R-J, JONES S-E, SALMON S-E, CHASE E-M, DAVIS S-L, MOON T-E, et al.**
Improved outcome with early treatment in an adjuvant breast cancer program
Proc Am Soc Clin Onc 1983 Abs 431
- 139 PRONZATO P, CAMPORA E, AMOROSO D, BERTELLI G, BOTTO F, CONTE P-F, et al**
Impact of administration-related factors on outcome of adjuvant chemotherapy for primary breast cancer.
Am J Clin Oncol 1989;12:481-5.
- 140 GAUFFIER N**
Le dépistage du cancer du sein chez la femme de plus de 70 ans.
Thèse de médecine ; univ. Paris Diderot 2007
- 141 VAN DIJCK J-A, VERBEEK A-L, BEEX L-V, HENDRICKS J-H, HOLLAND R, MRVUNAK M et al**
Mammographic screening after the age of 65 years: evidence of a reduction in breast cancer mortality
Int J Cancer 1996 ; 66 : 727-731
- 142 CSEMI.G, V. J**
New T' tion of breast tumors.
Or (32): 1563-8





جامعة القادسي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 136

سنة 2011

سرطان الثدي عند المرأة العجوز

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...

من طرف

الآنسة إلهام حسني العلوي

المزودة في 13 فبراير 1985 بأكادير
طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان الثدي – المرأة العجوز – الوبائيات – التشخيص – العلاج – الإنذار.

اللجنة

الرئيس

السيد ع. سماني

أستاذ في أمراض النساء و التوليد

المشرف

السيد ع. الطاهري

أستاذ مبرز في علم العلاج بالأشعة

السيدة ب. بلعيدية

أستاذة في التشريح المرضي

السيد ع. الصديقي

أستاذ في علم الفحص بالأشعة

السيد ع. أبو الفلاح

أستاذ مبرز في أمراض النساء و التوليد

السيد ح. أسموكي

أستاذ مبرز في أمراض النساء و التوليد

الحكام